目次

略語・略号一覧 4
用語の定義 5
表記規則 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 24
2.7.4.1.3 試験対象集団の被験者背景 29
2.7.4.2 有害事象 32
2.7.4.2.1 有害事象の解析 32
2.7.4.2.2 個別の有害事象の文章による説明 74
2.7.4.3 臨床検査値の評価 74
2.7.4.3.1 血液学的検査 75
2.7.4.3.2 生化学検査 75
2.7.4.3.3 凝固検査 76
2.7.4.3.4 尿検査 78
2.7.4.3.5 免疫原性（抗 C1-INH 抗体） 78
2.7.4.3.6 ウイルス安全性 80
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察項目 81
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 81
2.7.4.5.1 内因性要因 82
2.7.4.5.2 外因性要因 88
2.7.4.5.3 薬物相互作用 89
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 89
2.7.4.5.5 過量投与 90
2.7.4.5.6 薬物乱用 90
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 91
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 91
2.7.4.6 本剤及び Berinert の市販後データ 91
2.7.4.7 結論 91

表　目次

表 2.7.4-1 CSL830 の安全性を評価した臨床試験の概要 10
表 2.7.4-2 本剤及びプラセボへの曝露状況（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population） 27
表 2.7.4-3 本剤及びプラセボへの曝露状況（3001 試験、Safety Population) 28
表 2.7.4-4 本剤への曝露状況（3002 試験、Safety Population） 29

表 2.7.4-5　被験者背景（海外第 3 相試験併合集団［Safety Population］及び 3003 試験［Full Analysis Set[a]］） 30
表 2.7.4-6　有害事象の要約（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population） 35
表 2.7.4-7　有害事象 : 器官別大分類及び基本語（いずれかの投与で被験者の 5%以上に発現）（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population） 36
表 2.7.4-8　PTIR（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population） 38
表 2.7.4-9　基本語別の有害事象（3003 試験、Safety Population） 39
表 2.7.4-10　有害事象の概要（3001 試験、Safety Population） 41
表 2.7.4-11　有害事象：器官別大分類及び基本語（被験者の 5%以上に発現）（3001 試験、Safety Population） 42
表 2.7.4-12　有害事象の概要（3002 試験、Safety Population） 46
表 2.7.4-13　いずれかの投与で被験者の 5%以上に発現した有害事象（3002 試験、Safety Population） 47
表 2.7.4-14　PTIR（3002 試験、Safety Population） 49
表 2.7.4-15　60 IU/kg 投与下で 4 ヵ月ごとに発現した有害事象の要約（3002 試験、Safety Population） 50
表 2.7.4-16　60 IU/kg 投与下で 4 ヵ月ごとに 4 例以上に発現した有害事象（3002 試験、Safety Population） 52
表 2.7.4-17　注射部位反応の要約（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population） 55
表 2.7.4-18　すべての注射部位反応（器官別大分類）及び高頻度（被験者の 10%以上）に発現した注射部位反応の重症度及び持続時間（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population） 56
表 2.7.4-19　注射部位反応：器官別大分類及び基本語（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population） 58
表 2.7.4-20　注射部位反応以外の有害事象の要約（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population） 62
表 2.7.4-21　海外第 3 相試験で認められた重篤な有害事象（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population） 67
表 2.7.4-22　重篤な有害事象（2001 試験、Safety Population） 69
表 2.7.4-23　海外第 3 相試験で認められた試験中止に至った有害事象（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population） 70
表 2.7.4-24　副作用（3001 試験、Safety Population） 74
表 2.7.4-25　臨床検査パラメータ 75
表 2.7.4-26　小児部分集団に発現した注射部位反応－発現例数及び発現件数（3002 試験、Safety Population） 84

表 2.7.4-27　小児部分集団に発現した注射部位反応以外の有害事象－発現例数及び発現件数（3002 試験、Safety Population） 86

図　目次

図 2.7.4-1　試験デザイン（3003 試験） 14
図 2.7.4-2　試験デザイン（3001 試験） 16
図 2.7.4-3　試験デザイン（3002 試験） 19
図 2.7.4-4　被験者の内訳（海外第 3 相試験併合集団） 25

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
ADR	Adverse drug reaction	副作用
AE	Adverse event	有害事象
C1-INH	C1-esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical Study Report	総括報告書
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ISR	Injection site reaction(s)	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性の併合解析
IV	Intravenous(ly)	静脈内
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PAP	Plasmin-α2-antiplasmin	プラスミン-α2-アンチプラスミン（複合体）
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PE	Pulmonary embolism	肺塞栓症
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
PTIR	Person-time incidence rate	人年法による発現率
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TEE	Thromboembolic event	血栓塞栓性事象
TP1	Treatment Period 1	治療期 1
TP2	Treatment Period 2	治療期 2

用語の定義

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

用語	定義
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。

また、本文書を通して、solicited adverse event 及び unsolicited adverse event について記載する安全性の併合解析（ISS）から得たデータはそれぞれ「注射部位反応」及び「注射部位反応以外の有害事象」と表記する。これらの表記規則の詳細は「用語の定義」に記載する。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

CSL ベーリング社が開発した CSL830（以下、本剤）は、青少年期患者及び成人患者の HAE 発作の長期予防を目的とした人血漿由来 C1-INH の濃縮製剤（500 IU/mL）である。本剤は、週 2 回皮下投与し正常に機能する C1-INH タンパク質の濃度を維持することにより HAE 発作を予防する。CSL ベーリング社は静注用人血漿由来 C1-INH 濃縮製剤（50 IU/mL）である Berinert も販売しており、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いる。本剤の用量あたりの添加剤濃度は、Berinert と同じである。

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、Berinert と同じ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。製造工程については、ウイルス試験及び除去工程の詳細を含め、Module 2.3.A.2 に示す。

本剤の臨床プログラムは、医薬品医療機器総合機構、米国食品医薬品局、ドイツ Paul-Ehrlich-Institut 等各国の保健当局の助言を遵守して作成した。

本臨床プログラムで治験薬を投与された HAE 1 型又は 2 型を有するすべての被験者を対象に、本剤への曝露量の測定及び安全性解析を実施した。本文書には、以下の試験から得られた安全性データを示す。

- 2001 試験：HAE 被験者を対象とした第 1/2 相、非盲検、用量範囲、クロスオーバー試験。本試験より、薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性データを得た（完了）。
- 3001 試験（ピボタル試験）：HAE 被験者を対象とした第 3 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、クロスオーバー、安全性及び有効性試験。本試験より、安全性、忍容性、有効性、薬物動態及び薬力学データを得た（完了）。
- 3002 試験：HAE 被験者を対象とした第 3b 相、非盲検、ランダム化、長期安全性試験。本試験より、本剤を長期使用したときのさらなる安全性、忍容性及び有効性データを得た（完了）。
- 3003 試験：日本人被験者を対象に、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）

本文書で結果を示す試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

本剤の開発プログラムを構成する個々の試験で得られたデータの解析結果及び海外第 3 相試験である 3001 試験及び 3002 試験（以下、海外第 3 相試験併合集団）の併合データの解析結果を示す。海外第 3 相試験併合集団で実施した解析の詳細は ISS の統計解析計画書に記載している（Module 5.3.5.3）。併合解析の対象となる 152 例（本剤又はプラセボ）のうち、148 例にいずれかの用量で本剤が投与された（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.1.2.1 and 2.7.4.1.2.1）。有害事象は、割

り付けられた治療ではなく、当該事象が発現した時点で実際に受けていた治療に基づき集計した。

1001 試験に参加した被験者でも安全性を評価したが、当該試験は健康被験者（HAE を有していない被験者）を対象としており、本剤の投与経路が静脈内投与であったことから、本文書には当該試験の曝露量及び安全性データを提示していない。当該試験に関するすべてのデータは Module 2.7.2 に要約し、総括報告書を Module 5.3.3.1 に示す。

2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験では、有害事象報告、局所忍容性評価、バイタルサイン測定、身体検査、敗血症／菌血症に関連する事象、ウイルス安全性評価、抗 C1-INH 抗体（阻害抗体及び非阻害抗体）の評価及びその他の臨床検査評価（生化学検査、凝固検査、血液学的検査及び尿検査）に基づき安全性を評価した。

他の静注用 C1-INH 濃縮製剤では、使用後に深部静脈血栓症や肺塞栓症などの血栓塞栓性事象が報告されていることから、特に注目すべき有害事象には血栓塞栓性事象及びアナフィラキシーに関連する事象を設定した。静脈内投与の推奨用量では血栓性事象と C1-INH 投与との因果関係は確立されていないが、本剤の臨床プログラムでは特にこれらの事象を観察した。C1-INH 濃縮製剤の投与に伴うアレルギー反応又はアナフィラキシー型反応の報告はまれであるが、これらの事象も観察した。

全体として、成人被験者及び小児被験者（最少年齢 8 歳）に週 2 回皮下投与したとき本剤の安全性及び忍容性プロファイルは 2 年を超える期間にわたり良好であり、評価した用量範囲で用量依存的又は年齢依存的な安全性の懸念を示唆するエビデンスは認められなかった。

表 2.7.4-1　CSL830 の安全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	安全性評価項目
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	ドイツ（3） 米国（5）	本剤を 3 用量で皮下投与したときの薬物動態及び薬力学の特性を明らかにする。	**対象集団：** HAE 被験者（1 型又は 2 型）18 例（女性 11 例／男性 7 例） **年齢の中央値（範囲）：** 34（19～69）歳； **部分集団：** 12 歳未満：0 例 17 歳未満：0 例 65 歳以上：1 例	Berinert 20 IU/kg を単回静脈内投与後、以下の 6 つの投与シークエンスのいずれか 1 つに従って投与期 2 期に本剤を週 2 回 4 週間皮下投与： • 投与期 1：1,500 IU 投与期 2：3,000 IU • 投与期 1：3,000 IU 投与期 2：1,500 IU • 投与期 1：3,000 IU 投与期 2：6,000 IU • 投与期 1：1,500 IU 投与期 2：6,000 IU • 投与期 1：6,000 IU 投与期 2：1,500 IU • 投与期 1：6,000 IU 投与期 2：3,000 IU	• 有害事象全般及び注射部位反応 • 臨床検査：血液学的検査、生化学検査、血栓スクリーニング検査、凝固検査、D ダイマー、抗 C1-INH 抗体検査（阻害抗体及び非阻害抗体）及びウイルス安全性 • バイタルサイン及び身体検査 • 深部静脈血栓症のリスク評価

表 2.7.4-1　CSL830 の安全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	安全性評価項目
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：** HAE 被験者（1 型又は 2 型） 90 例（女性 60 例／男性 30 例） **年齢の中央値（範囲）：** 40（12～72）歳 **部分集団：** 12 歳未満：0 例 17 歳未満：6 例 65 歳以上：7 例	（4 つの投与シークエンスのいずれか 1 つに従って）連続する治療期 1 及び治療期 2 で本剤又はプラセボを週 2 回 16 週間皮下投与： • 治療期 1：プラセボ 治療期 2：本剤 40 IU/kg • 治療期 1：本剤 40 IU/kg 治療期 2：プラセボ • 治療期 1：プラセボ 治療期 2：本剤 60 IU/kg • 治療期 1：本剤 60 IU/kg 治療期 2：プラセボ	• 有害事象全般、注射部位反応及び注射部位反応以外の有害事象 • 特に注目すべき有害事象（血栓塞栓性事象及びアナフィラキシー関連事象） • 敗血症／菌血症関連事象 • 臨床検査：血液学的検査、生化学検査、血栓スクリーニング検査、凝固検査、抗 C1-INH 抗体検査（阻害抗体及び非阻害抗体）、ウイルス血清学的検査及び尿検査 • バイタルサイン及び身体検査 • 深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスク評価

表 2.7.4-1　CSL830 の安全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	安全性評価項目
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> HAE 被験者（1 型又は 2 型）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	以下の期間に本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を週 2 回皮下投与： • 治療期 1（24 週間）：固定用量 • 治療期 2（28 週間）：任意の用量調節を許容 • 継続投与期（最長 88 週間）：米国の被験者のみ	• 以下の PTIR：試験中止に至った有害事象、血栓塞栓性事象、アナフィラキシー関連事象、入院を要した HAE 発作、重度の注射部位反応、因果関係のある重篤な有害事象、抗 C1-INH 抗体 • 有害事象全般、注射部位反応及び注射部位反応以外の有害事象 • 特に注目すべき有害事象（血栓塞栓性事象及びアナフィラキシー関連事象） • 敗血症／菌血症関連事象 • 臨床検査：血液学的検査、生化学検査、凝固検査、抗 C1-INH 抗体検査（阻害抗体及び非阻害抗体）、ウイルス血清学的検査及び尿検査 • バイタルサイン及び身体検査 • 深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスク評価

表 2.7.4-1　CSL830 の安全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	安全性評価項目
3003 試験 Module 5.3.5.2 完了	第 3 相； 多施設共同、 非ランダム化、 非盲検、 単一群試験	日本（10）	日本人被験者を対象に、HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性及び薬物動態を評価する。	対象集団： HAE 被験者（1 型又は 2 型）9 例（女性 6 例／男性 3 例） 年齢の中央値（範囲）： 41（[redacted]～[redacted]）歳 部分集団： 12 歳未満：[redacted]例 17 歳以上：[redacted]例 65 歳以上：0 例	本剤 60 IU/kg を週 2 回 16 週間皮下投与	• 有害事象全般、注射部位反応 • 血栓塞栓性事象、アナフィラキシー反応及び過敏症関連事象 • 敗血症／菌血症関連事象、ウイルス血症関連事象及び真菌血症関連事象 • 臨床検査：血液学的検査、生化学検査、凝固検査（D ダイマー）、抗 C1-INH 抗体検査（阻害抗体及び非阻害抗体）、ウイルス血清学的検査及び尿検査 • バイタルサイン及び身体検査

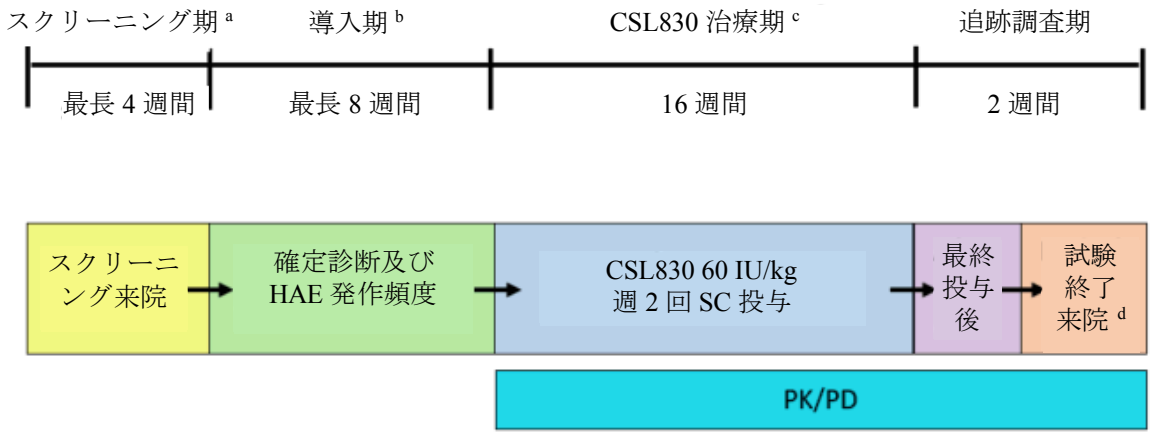
C1-INH=C1-インアクチベーター；CSR=総括報告書；HAE=遺伝性血管性浮腫；N=実施国の実施医療機関数；PTIR=人年法による発現率
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001; Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR

2.7.4.1.1.1 3003 試験

本試験は、日本人 HAE 被験者に 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検討する、第 3 相、多施設共同、非ランダム化、非盲検、単一群試験である。3003 試験の詳細は Module 2.7.3.2.3 に示す。

本邦で実施した本試験は、スクリーニング期（最長 4 週間）、導入期（最長 8 週間）、本剤治療期（16 週間）及び薬物動態／薬力学用検体採取のための追跡調査期（2 週間）の 4 パートで構成された（図 2.7.4-1）。個々の被験者が参加する試験期間は、最長 30 週間であった。

図 2.7.4-1 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

[a] 被験者は、スクリーニング期前の直近（又は経口予防薬の開始前）3 ヵ月間の連続する 2 ヵ月間に HAE 発作が 4 回以上発現したことが医療記録に記載され、他の選択基準を満たす場合にスクリーニング期を終了し、導入期に移行した。

[b] 被験者は、HAE 発作が最初の 2 週間に 1 回以上、又は連続する 4 週間に 2 回以上発現し、HAE 1 型又は 2 型の確定診断を受けた場合にのみ本剤治療期へ移行することができた。

[c] 本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与した。Day 1 及び Week 16 の来院日には、実施医療機関で本剤を投与し、血液検体は投与前に採取した。その他はすべて在宅で、治験スタッフのトレーニングを受けた被験者（自己投与）又は介護者が投与することができた。

[d] 試験終了来院は、本剤の投与終了から約 2 週間後又は被験者が本試験を中止した時点で実施した。

Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Figure 9-1

安全性評価として、有害事象全般、注射部位反応、血栓塞栓性事象、アナフィラキシー、過敏症、敗血症、菌血症、ウイルス血症及び真菌血症に関連する事象のモニタリング、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、凝固検査［D ダイマー］、抗 C1-INH 抗体［阻害抗体及び非阻害抗体］、ウイルス血清学的検査、尿検査など）、バイタルサイン測定並びに身体検査を実施した。

曝露状況

本剤 60 IU/kg が 9 例に投与された。本剤への曝露期間の平均値は 15.683 週間であった。曝露期間の最大値は 15.86 週間であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-1）。

安全性の結果

有害事象全般

主な有害事象（被験者の割合及び／又は発現件数が最も高い有害事象）は、器官別大分類で「一般・全身障害および投与部位の状態」（4 例［44.4%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（3 例［33.3%］）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.3.1.2.1）。基本語別の主な有害事象は注射部位疼痛、腹部膨満、挫傷及び上咽頭炎（各 2 例［22.2%］）であった。

注射部位反応

試験期間中、最も高頻度にみられた有害事象は注射部位反応であった。投与中に 3 例（33.3%）で注射部位反応が報告され（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-5）、比較的少数の被験者に多くの注射部位反応が発現した。1 回の本剤投与に対して複数の有害事象が報告可能であったことは考慮すべき重要な点である（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.2.2.1）。

全体として、注射部位反応の大部分は軽度（44 件中 36 件）であり、本剤投与後 24 時間以内に発現した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-5）。日常生活に支障をきたさなかったと報告されたものの、注射後の腫脹の大きさのため重度と判定された注射部位腫脹が 1 例に 7 件発現した。重篤な注射部位反応及び試験中止に至った注射部位反応は認められなかった。主な注射部位反応は、基本語別で注射部位疼痛（2 例に 3 件）、注射部位紅斑（1 例に 25 件）及び注射部位反応（1 例に 16 件）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-4）。

重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Listing 16.2.7.3）。血栓塞栓性事象、敗血症／菌血症に関連する事象及びウイルス血症並びに真菌血症に関連する事象のいずれも報告されなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.3.1.3）。

本試験期間中、アナフィラキシーに関連する事象又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）若しくは C 型肝炎ウイルス（HCV）のセロコンバージョンは認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.3.1.3 and Section 12.4.2.2）。

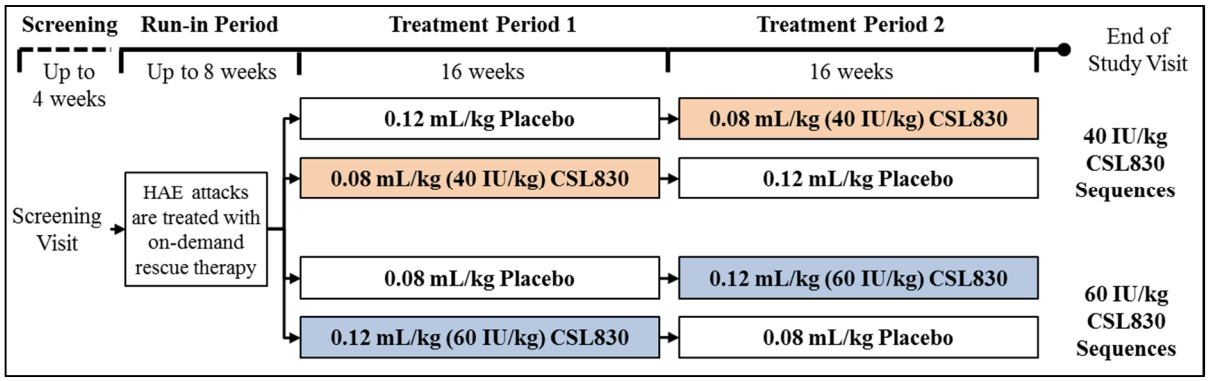
本試験期間中、抗 C1-INH 抗体は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.4.2.1）。抗体評価の結果の詳細は 2.7.4.3.5 に示す。

2.7.4.1.1.2　3001 試験

本試験は、HAE 被験者を対象とし、HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する、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。3001 試験の詳細は Module 2.7.3.2.1 に示す。

本試験は、スクリーニング期（Screening）、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 2.7.4-2）。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 2.7.4-2　試験デザイン（3001 試験）



CSR=総括報告書；HAE=遺伝性血管性浮腫
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Figure 9-1

安全性評価として、有害事象全般、注射部位反応、注射部位反応以外の有害事象、特に注目すべき有害事象（血栓塞栓性事象及びアナフィラキシーに関連する事象）及び敗血症／菌血症に関連する事象のモニタリング、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、血栓スクリーニング検査、凝固検査、抗 C1-INH 抗体［阻害抗体及び非阻害抗体］、ウイルス血清学的検査、尿検査など）、バイタルサイン測定、身体検査及び深部静脈血栓症並びに肺塞栓症のリスク評価を実施した。

曝露状況

90 例を 4 つの投与シークエンスのいずれかに組み入れ、40 IU/kg 投与シークエンスに 45 例、60 IU/kg 投与シークエンスに 45 例をランダム化した。本剤が投与された被験者数とプラセボが投与された被験者数には投与シークエンス内及び投与シークエンス間で偏りはなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-1）。本剤及びプラセボへの曝露期間の平均値は、本剤併合集団で 16.1 週間、プラセボ併合集団で 15.3 週間と同程度であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-1）。プラセボ投与中に 7 例が試験を中止したため、プラセボへの曝露期間は本剤への曝露期間と比較してわずかに短くなった。

安全性の結果

注射部位反応

試験期間中、最も高頻度にみられた有害事象は注射部位反応であった。最も高頻度にみられた有害事象ではあったが、本剤の用量との間に明確な相関性は認められなかった。注射部位反応が発現した被験者の割合は、すべての投与内容で同程度であった（40 IU/kg 投与シークエンス：40 IU/kg 投与 12 例［27.9%］、プラセボ投与 10 例［22.7%］；60 IU/kg 投与シークエンス：60 IU/kg 投与 15 例［34.9%］、プラセボ投与 11 例［26.2%］）（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-6）。全体として、注射部位反応の発現頻度はプラセボ投与（プラセボ併合集団：投与あたり 0.09 件）よりも本剤投与（本剤併合集団：投与あたり 0.14 件）で高かった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.2.1.2）。なお、注射部位反応の発現は、その大部分が 4 例に偏って報告された点は特筆すべき点である。4 例の投与シークエンスの内訳は、3 例（6.7%）が 40 IU/kg 投与シークエンス（40 IU/kg 投与：274 件中 193 件［70.4%］、プラセボ投与：149 件中 123 件［82.5%］）、1 例（2.2%）が 60 IU/kg 投与シークエンス（60 IU/kg 投与：103 件中 28 件［27.2%］、プラセボ投与：63 件中 41 件［65.1%］）の被験者であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.2.2.2）。1 回の治験薬投与で発現した複数の症状が個別の有害事象（MedDRA 基本語）として解析されたことは、考慮すべき重要な点である。

全体として、注射部位反応の大部分は軽度（本剤併合集団：377 件中 358 件、プラセボ併合集団：212 件中 201 件）で、発現後 1 日以内に回復した（本剤併合集団：377 件中 311 件、プラセボ併合集団：212 件中 191 件）（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-8）。いずれの用量の本剤投与でも重度の注射部位反応は認められなかった。プラセボ投与では重度の注射部位疼痛が 1 件発現した。重篤な注射部位反応及び試験中止に至った注射部位反応は認められなかった。主な注射部位反応は、基本語別で注射部位紅斑（本剤併合集団：16 例［18.6%］、プラセボ併合集団：12 例［14.0%］）及び注射部位疼痛（本剤併合集団：14 例［16.3%］、プラセボ併合集団：9 例［10.5%］）であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-10）。

注射部位反応以外の有害事象

注射部位反応以外の有害事象は、本剤併合集団及びプラセボ併合集団で同程度で報告された（それぞれ 55.8%）（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.3.1.1）。発現頻度はプラセボ併合集団（1 投与年あたり 5.23 件）と比較して本剤併合集団（1 投与年あたり 4.58 件）で少なかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.3.1.2）。注射部位反応と同様に、明確な用量相関性は認められなかった。注射部位反応以外の有害事象は、40 IU/kg 投与で 23 例（53.5%）に 68 件、60 IU/kg 投与で 25 例（58.1%）に 54 件発現した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.3.1.1）。これらの事象の大部分は軽度（本剤併合集団：122 件中 86 件、プラセボ併合集団：132 件中 86 件）で、治験薬との因果関係はなし（本剤併合集団：122 件中 105 件、プラセボ併合集団：132 件中 128 件）と判定され、転帰は回復（本剤併合集団：122 件中 107 件、プ

ラセボ併合集団：132 件中 119 件）であった。重度の事象の発現件数は、本剤併合集団（122 件中 5 件）及びプラセボ併合集団（132 件中 8 件）のいずれでも少なかった。

主な注射部位反応以外の有害事象は鼻咽頭炎（本剤併合集団：1 投与年あたり 0.38 件、プラセボ併合集団：1 投与年あたり 0.24 件）であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.3.2.2）。鼻咽頭炎は 40 IU/kg 投与（1 例［2.3%］に 1 件）よりも 60 IU/kg 投与（8 例［18.6%］に 9 件）で高頻度に報告された（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.3.2.1）。

重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象

本試験期間中、死亡は報告されなかった。重篤な有害事象が 3 例に 4 件（40 IU/kg 投与で 1 例［尿路性敗血症］、プラセボ投与で 2 例［肺塞栓症、遺伝性血管浮腫及び失神］）報告された（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.7.4）。肺塞栓症の報告時、治験責任医師は盲検下であり、本事象は治験薬（プラセボ）との因果関係ありと判定した。試験期間中、当該被験者には本剤が投与されなかった。また、当該被験者には大量喫煙歴及び血栓塞栓性事象の家族歴があった。尿路性敗血症を含め、その他の重篤な有害事象はすべて因果関係なしと報告された。肺塞栓症及び尿路性敗血症（上述）以外に、血栓塞栓性事象又は敗血症／菌血症に関連する事象は報告されなかった。60 IU/kg 投与では重篤な有害事象は認められなかった。重篤な注射部位反応は認められなかった。重篤な有害事象はすべて中等度又は重度であり、転帰は回復であった（表 2.7.4-21）。3001 試験で報告された重篤な有害事象の叙述は Module 2.7.6.6.2 及び Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.2 に示す。

本試験期間中、アナフィラキシーに関連する事象又は HIV、HBV 若しくは HCV のセロコンバージョンは認められなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.1.3.1.2 and Section 12.4.2.2）。

また、抗 C1-INH 阻害抗体は認められず（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.4.2.1）、本剤の投与と非阻害抗体の発現にも関連性は認められなかった。抗体評価の結果の詳細は 2.7.4.3.5 に示す。

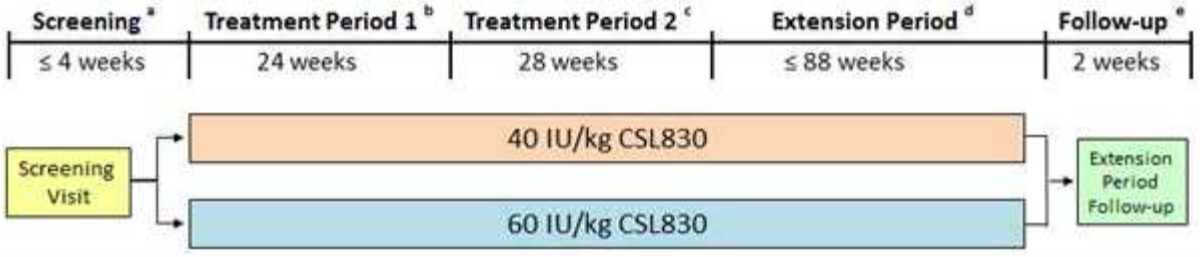
2.7.4.1.1.3　3002 試験

本試験は、HAE 発作の長期予防を目的として本剤を 2 用量で長期（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 試験の詳細は Module 2.7.3.2.2 に示す。

本試験は固定用量期（治療期 1［Treatment Period 1］）と用量調整期（治療期 2［Treatment Period 2］）で構成され、最大 80 IU/kg まで漸増可能であった（図 2.7.4-3）。治療期 1 及び治療期 2 に参加した個々の被験者の試験期間は、最長 58 週間（適格性の評価及び追跡調査を含む）であった。また、治療期 2 を完了した米国の被験者は、任意で参加する継続投与期（最長 88 週間）に非盲検で本剤投与を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（HAE の影響を研究することに特化してデザインされた質

問票［AE-QoL］を含む）について補足的なデータを得ることができた。個々の被験者の試験期間は、最長 146 週間（適格性の評価及び追跡調査を含む）であった。

図 2.7.4-3　試験デザイン（3002 試験）



CSR=総括報告書；HAE=遺伝性血管性浮腫

[a] 「中断例」及び「未投与例」に対しては、適格性確認のためスクリーニング来院を実施した。「継続例」はスクリーニング来院を実施せず、代わりに 3001 試験のデータを適格性確認に使用した。
注：「継続例」、「中断例」及び「未投与例」の定義は「用語の定義」に示す。

[b] 治療期 1 の期間中、HAE 発作が頻回（4 週間の評価期間中に 12 回以上）発現した被験者は、20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。用量漸増後の評価は、用量安定期間の後（本剤の投与開始又は用量漸増の 2 週間後）に実施すると定義した。

[c] Week 25 来院以降及び治療期 2 の期間中、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、20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。用量漸増後の評価は、用量安定期間の後（本剤の投与開始又は用量漸増の 2 週間後）に実施することと定義した。

[d] 米国で本試験に参加し継続投与期へ移行した被験者は、治療期 2 に関して米国限定で改訂した治験実施計画書に従い、20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。ただし、本剤の体重調整用量は、体重が 40 kg 以上の被験者では割り付けられた用量を 1,000 IU 単位で切り上げ又は切り捨てた投与量、体重が 40 kg 未満の被験者では治療期 1 及び治療期 2 と同様に 500 IU 単位で切り上げ又は切り捨てた投与量とした。

[e] 同意／アセントが撤回されない限り、治療期 2 若しくは継続投与期（該当する場合）の最終来院、又は試験中止時来院から 14（±3）日後に追跡調査来院を実施した。
注：米国限定で改訂した治験実施計画書では、治験実施計画書に従って治療期 2 を完了した被験者は、継続投与期（最長 88 週間及びその後 2 週間の追跡調査）へ任意で移行し、非盲検で本剤による治療を継続することができた。

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Figure 9-1

安全性評価として、有害事象全般、注射部位反応、注射部位反応以外の有害事象、特に注目すべき有害事象（血栓塞栓性事象及びアナフィラキシーに関連する事象）及び敗血症／菌血症に関連する事象のモニタリング、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、抗 C1-INH 抗体［阻害抗体及び非阻害抗体］、ウイルス血清学的検査、尿検査など）、バイタルサイン測定、身体検査及び深部静脈血栓症並びに肺塞栓症のリスク評価を実施した。

曝露状況

全体では 126 例に本剤を投与した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-1）。40 IU/kg 投与と 60 IU/kg とにそれぞれ 63 例をランダム化し、被験者数に偏りはなかった。治験責任医師の判断に基づき、HAE 発作が治療期 1 の 4 週間の評価期間中に 12 回以上、又は治療期 2 若しくは継続投与期の 8 週間の評価期間中に 3 回以上発現した被験者には、本剤を漸増可能とした。本試

験期間中に本剤を増量した 9 例のうち、60 IU/kg 投与の 2 例が 80 IU/kg に増量（いずれも継続投与期）し、40 IU/kg 投与の 7 例が増量（1 例は治療期 1、6 例は治療期 2）した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.1.1 and Listing 16.2.5.2）。40 IU/kg から増量した 7 例のうち、5 例が 40 IU/kg から 60 IU/kg に 1 回増量、2 例が 40 IU/kg から 60 IU/kg、60 IU/kg から 80 IU/kg に 2 回増量した。

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（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-1）。

安全性の結果

注射部位反応

本試験期間中に報告された有害事象の大半が注射部位反応であり、報告した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（55.6%、投与あたり 0.08 件）と 60 IU/kg 投与（45.7%、投与あたり 0.06 件）で同程度であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-6 and Table 12-7）。3001 試験と同様、少数の被験者に多数の注射部位反応が発現した。試験全体では、1,251 件中 675 件（54.0%）の注射部位反応が 4 例に発現した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.2.2.2 and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.5.3）。

- 被験者番号[redacted]243-0005（60 IU/kg 投与）：本剤投与 265 回で 260 件（曝露期間：133.0 週間）
- 被験者番号[redacted]088-1003（40 IU/kg 投与）：本剤投与 104 回で 184 件（曝露期間：52.1 週間）
- 被験者番号[redacted]044-0001（40 IU/kg 投与）：本剤投与 104 回で 116 件（曝露期間：52.1 週間）
- 被験者番号[redacted]082-1003（治療期 2 に 40 IU/kg から 60 IU/kg へ増量）：本剤投与 105 回で 115 件（曝露期間：40 IU/kg 投与 28.4 週間、60 IU/kg 投与 23.7 週）

注射部位反応の大部分は軽度（40 IU/kg 投与：692 件中 688 件、60 IU/kg 投与：554 件中 541 件）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-6）。注射部位反応の大部分は投与後 24 時間以内に発現（40 IU/kg 投与：692 件中 667 件、60 IU/kg 投与：554 件中 509 件）し、発現後 1 日以内に回復した。重度の注射部位反応は報告されなかった。試験中止に至った注射部位反応は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-6）。全体として、本剤併合集団で報告された主な注射部位反応は注射部位疼痛（26 例［20.6%］）及び注射部位紅斑（21 例［16.7%］）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-8）。

注射部位反応以外の有害事象

注射部位反応以外の有害事象が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与で同程度であった。注射部位反応以外の有害事象は、40 IU/kg 投与では 50 例（79.4%）に 256 件、60 IU/kg 投与では 56 例（80.0%）に 295 件発現した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-11）。これらの事象の大部分は軽度（40 IU/kg 投与：256 件中 151 件、60 IU/kg 投与：295 件中 184 件）で、本剤との因果関係はなし（40 IU/kg 投与：256 件中 251 件、60 IU/kg 投与：295 件中 291 件）と判定され、転帰は回復（40 IU/kg 投与：256 件中 237 件、60 IU/kg 投与：295 件中 263 件）であった。注射部位反応以外の重度の有害事象（560 件中 21 件）の報告は少なかった。主な注射部位反応以外の有害事象は鼻咽頭炎（40 IU/kg 投与：12 例［19.0%］、60 IU/kg 投与：21 例［30.0%］）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.3.1.5.2.1）。

重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象

本試験期間中に死亡は報告されなかった。9 例に 12 件の重篤な有害事象が認められ、40 IU/kg 投与の 4 例に 5 件（気管支炎、挫傷、脱水及び低カリウム血症、リンパ腫）、60 IU/kg 投与の 5 例に 6 件（急性心筋梗塞、胆石症、複視、浮動性めまい及び胸痛、肺炎）、80 IU/kg 投与の 1 例に 1 件（入院に至った遺伝性血管浮腫）発現した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.4 及び Listing 16.2.5.2）。これらの事象はすべて本剤との因果関係なしと報告された。重篤な有害事象の大部分は中等度又は重度であり、転帰は回復であった（表 2.7.4-21）。重篤な有害事象を発現した被験者については、Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2 に詳述する。また、3002 試験で報告された重篤な有害事象の叙述は Module 2.7.6.6.3 に示す。

本試験期間中、血栓塞栓性事象が 1 件（急性心筋梗塞［60 IU/kg 投与］、本剤との因果関係なし）報告された。当該事象については Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2 及び Module 2.7.6.6.3 に詳述する。当該事象は重度と判定され、転帰は回復であったが、試験中止に至った。心臓専門医の評価では、当該事象は「特発性冠動脈血栓症ではなく、軽度の血栓形成に関連したアテローム動脈硬化性プラーク破裂の自然発症」が原因である可能性があると結論付けられた。当該被験者は、過体重、大量喫煙者（多年にわたり 1 日 20 本超）であり、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症を有していた。

本試験期間中、アナフィラキシーに関連する事象又は HIV、HBV 若しくは HCV のセロコンバージョンは認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.1.3.1.2 and Section 12.4.2.2）。

本試験期間中、抗 C1-INH 阻害抗体は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.4.2.1）。本試験期間中、本剤の投与と非阻害抗体の発現に関連性は認められなかった。抗体評価の結果の詳細は 2.7.4.3.5 に示す。

2.7.4.1.1.4　2001 試験

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評価する、第 1/2 相、多施設共同、非盲検、用量範囲、クロスオーバー試験である。2001 試験の詳細は Module 2.7.2.2.2 に示す。

安全性評価として、有害事象全般及び注射部位反応のモニタリング、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、血栓スクリーニング検査、凝固検査、D ダイマー、抗 C1-INH 抗体［阻害抗体及び非阻害抗体］、ウイルス安全性）、バイタルサイン測定、身体検査及び深部静脈血栓症のリスク評価を実施した。

曝露状況

18 例全例に初回の本剤投与期の 2～7 日前に Berinert 20 IU/kg を単回静脈内投与した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.1）。被験者あたりの Berinert への曝露量の平均値は 1,593.3 IU であった。2001 試験で評価した本剤の固定用量は、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）及び約 80 IU/kg（6,000 IU）に相当する。実際に投与した用量は 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。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。

安全性の結果

本剤 3 用量を皮下投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。

安全性と本剤の投与量に関連性は認められなかった。1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、1,500 IU（20 IU/kg）投与で 83.3%、3,000 IU（40 IU/kg）投与で 66.7%、6,000 IU（80 IU/kg）投与で 75.0%であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.2）。すべての投与で最も多く報告された有害事象は、器官別大分類で「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係ありと報告された有害事象が発現した被験者の割合は、1,500 IU（20 IU/kg）投与で最も高く（41.7%）、3,000 IU（40 IU/kg）投与で最も低かった（8.3%）。6,000 IU（80 IU/kg）投与で治験薬との因果関係ありと報告された有害事象が発現した被験者の割合は 16.7%であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.3）。

注射部位反応に対する用量又は体重あたりの投与量の影響は認められなかった。ほとんどの注射部位反応は軽度から中等度であり、3 日以内に回復した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.2.2.2）。中等度の注射部位腫脹が発現した被験者は他の用量よりも 6,000 IU（80 IU/kg）投与で多かった。これは高用量での治験薬の投与では予想されたことであり、用量間でその他の差異は認められなかった。

本試験では、死亡は報告されなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.3）。重篤な有害事象は、Berinert 投与期に 1 例（失神［中等度］）及び 6,000 IU（80 IU/kg）投与で 1 例（血液量減少性ショック［重度］）に発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定され、被験者は

同日に回復した。その他に重要な有害事象は認められなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。2001 試験で報告された重篤な有害事象の叙述を Module 2.7.6.6.1 に示す。

血液学的検査、生化学検査及び凝固検査には、安全性上の問題及び用量間の差異は認められなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.4.2.1）。

スクリーニング時に C1-INH に対する阻害抗体陽性の被験者はいなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 14.3, Table 8.5.6）。本剤の投与量と C1-INH に対する非阻害抗体の発現に関連性は認められなかった。

血清学的検査及びポリメラーゼ連鎖反応検査の結果に基づき、新たな HIV、A 型肝炎ウイルス、HBV、HCV 又はパルボウイルス B19 感染は認められなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.4.2.1.3）。

バイタルサイン及び体温に臨床的に重要な異常は認められず、用量に関連する差異も認められなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.5.1）。試験期間中のすべての評価時点で、臨床モデルスコアに基づく深部静脈血栓症のリスク評価スコアは 1 未満であり、深部静脈血栓症のリスクは検出されなかった。

2.7.4.1.1.5　安全性データ

3001 試験及び 3002 試験の安全性データのすべての併合解析の結果（出典の表、図及び一覧）を Module 5.3.5.3 に示す。3002 試験で報告された有害事象の経時的な解析を Module 5.3.5.3 に示す。

個々の試験の結果の要約を以下に示す。

- 3003 試験：Module 2.7.6.5
- 3001 試験：Module 2.7.6.3
- 3002 試験：Module 2.7.6.4
- 2001 試験：Module 2.7.6.2

各試験の総括報告書（出典の表、図及び一覧）を以下に示す。

- 3003 試験：Module 5.3.5.2
- 3001 試験：Module 5.3.5.1
- 3002 試験：Module 5.3.5.2
- 2001 試験：Module 5.3.3.2

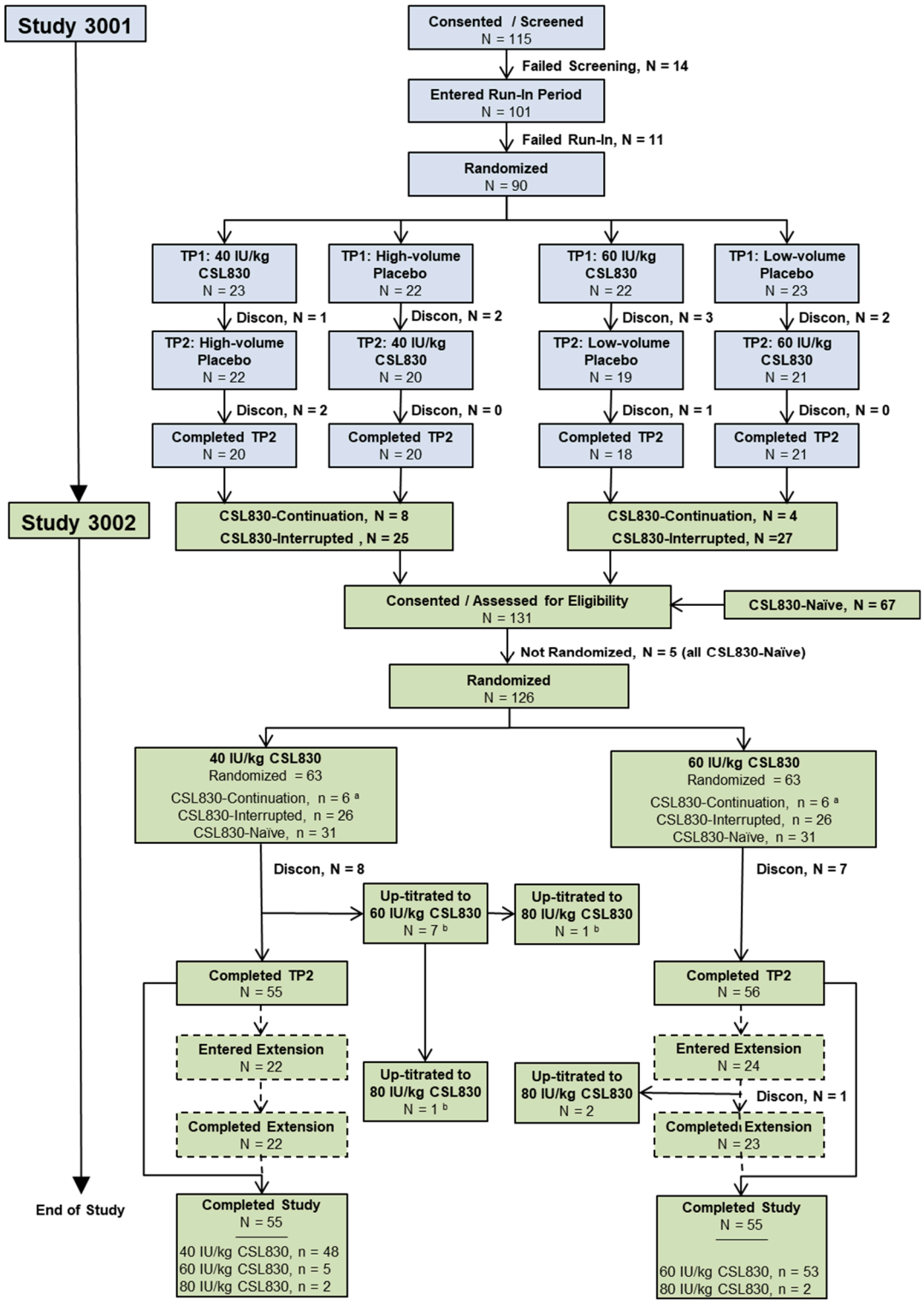
3001 試験で報告された有害事象を解析し、副作用を特定した（表 2.7.4-24）。副作用の特定に用いた方法は、欧州製品概要の「副作用特定の根拠文書（Justification Document for Identification of Adverse Drug Reactions）」に詳述されている（Module 5.3.5.3）。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.1 に記載したように、安全性の併合解析は 3001 試験及び 3002 試験で得られたデータを合わせた海外第 3 相試験併合集団に基づいて実施した。安全性の併合解析に含めた海外第 3 相試験併合集団の内訳を図 2.7.4-4 に示し、2.7.4.1.2.1 で説明する。各試験の被験者の内訳を 2.7.4.1.2.2 に示す。

2.7.4.1.2.1 曝露状況（海外第 3 相試験併合集団）

図 2.7.4-4 被験者の内訳（海外第 3 相試験併合集団）



CSR=総括報告書；Discon=試験中止；N=被験者数；n=安全性データを有する被験者数；TP1=治療期 1；TP2=治療期 2

[a] 継続例 4 例は 3001 試験の治療期 2 で本剤を投与された（3001 試験から 3002 試験に移行する際に、本剤を中断することなく投与した）。その他の継続例 8 例は 3001 試験の治療期 2 でプラセボを投与された。
[b] 1 例が治療期 1 で 40 IU/kg から 60 IU/kg、4 例が治療期 2 で 40 IU/kg から 60 IU/kg、1 例が治療期 2 で 40 IU/kg から 60 IU/kg、更に 60 IU/kg から 80 IU/kg へ増量した。1 例が治療期 2 に 40 IU/kg から 60 IU/kg、継続投与期に 60 IU/kg から 80 IU/kg へ増量した。
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

海外第 3 相試験併合集団の 152 例に本剤及び／又はプラセボを投与した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.1.5.1）。91 例に本剤 40 IU/kg、98 例に本剤 60 IU/kg を投与し、4 例（すべて 3002 試験の被験者）が 80 IU/kg まで増量し、148 例（本剤併合集団）に本剤を 40 IU/kg 以上の用量で 1 回以上投与し、86 例にプラセボを投与した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.1.5.1 and 図 2.7.4-4）。本剤を 1 回以上投与した 148 例の大半で、本剤への累積曝露期間が 1 年以上であった（中央値は 63.1 週間、75%で 52 週超）（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.1.5.1）。

3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を合わせた試験期間中の本剤への累積曝露期間の平均値は 2 用量で同程度であった（40 IU/kg：54.7 週間、60 IU/kg：58.7 週間）。3002 試験ではプラセボを使用していないため、本剤併合集団の曝露期間はプラセボ（15.3 週間）の約 3.5 倍であった（表 2.7.4-2）。

海外第 3 相試験併合集団の累積曝露期間を年齢層別（12～17 歳未満、17～65 歳未満、65 歳以上）に表 2.7.4-2 に示す。12 歳未満の部分集団は被験者数が 5 例未満であったため、解析しなかった。すべての年齢層で、累積曝露期間の平均値は、40 IU/kg を投与された被験者で 36.0～72.3 週間、60 IU/kg を投与された被験者で 57.4～67.1 週間であった。3002 試験の高齢被験者及び小児被験者（12 歳未満の 3 例を含む）の曝露データを Module 2.7.3.3.1.4 に記載する。

表 2.7.4-2　本剤及びプラセボへの曝露状況（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）

	Exposure (Weeks)			
	40 IU/kg CSL830 (N = 91)	**60 IU/kg CSL830 (N = 98)**	**≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [a]**	**Combined Placebo (N = 86)**
Cumulative Exposure				
Mean (SD)	54.7 (43.75)	58.7 (42.69)	73.7 (45.40)	15.3 (3.30)
Minimum, Maximum	2, 154	6, 154	2, 157	3, 19
Median	52.1	52.4	63.1	16.3
Continuous Exposure				
Mean (SD)	41.5 (36.13)	47.9 (40.44)	58.4 (43.10)	15.3 (3.30)
Minimum, Maximum	2, 137	6, 137	2, 154	3, 19
Median	18.0	24.9	52.3	16.3
< 12 Years [b]	**(n = 2)**	**(n = 1)**	**(n = 3)**	**(n = 0)**
12 to < 17 Years	**(n = 5)**	**(n = 7)**	**(n = 8)**	**(n = 6)**
Cumulative Exposure				
Mean (SD)	72.3 (61.76)	57.4 (48.85)	95.4 (50.60)	13.2 (5.02)
Minimum, Maximum	16, 145	16, 133	16, 149	5, 17
Median	53.7	51.4	93.3	15.9
Continuous Exposure				
Mean (SD)	46.7 (49.33)	57.4 (48.85)	79.4 (52.86)	13.2 (5.02)
Minimum, Maximum	16, 130	16, 133	16, 149	5, 17
Median	17.0	51.4	69.2	15.9
17 to < 65 Years	**(n = 80)**	**(n = 81)**	**(n = 127)**	**(n = 73)**
Cumulative Exposure				
Mean (SD)	53.7 (43.21)	57.9 (43.23)	71.7 (45.12)	15.4 (3.13)
Minimum, Maximum	2, 154	6, 154	2, 157	3, 19
Median	52.1	52.4	53.4	16.3
Continuous Exposure				
Mean (SD)	41.2 (35.31)	46.6 (40.18)	56.6 (42.65)	15.4 (3.13)
Minimum, Maximum	2, 137	6, 137	2, 154	3, 19
Median	21.9	23.7	52.3	16.3
≥ 65 Years	**(n = 4)**	**(n = 9)**	**(n = 10)**	**(n = 7)**
Cumulative Exposure				
Mean (SD)	36.0 (24.69)	67.1 (38.56)	80.2 (47.36)	15.9 (3.30)
Minimum, Maximum	15, 67	8, 118	14, 151	9, 19
Median	31.1	69.1	67.9	16.4
Continuous Exposure				
Mean (SD)	16.3 (1.00)	52.3 (42.14)	59.1 (42.45)	15.9 (3.30)
Minimum, Maximum	15, 17	8, 118	14, 118	9, 19
Median	16.5	52.1	52.3	16.4

Continuous exposure=異なる用量を投与した期間を除き、割り付けられた所定の用量を継続投与した期間（継続曝露期間）；Cumulative exposure=治験薬を割り付けられた所定の用量で 1 週間以上投与した期間の和（累積曝露期間）；ISS=安全性の併合解析；N=治験薬を投与した被験者数；n=曝露データを有する被験者数；SD=標準偏差

[a] 3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を通して又は 3002 試験期間中に 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の両用量を投与することが可能であったため、本剤を 1 回以上投与された被験者数（CSL830 ≥ 40 IU/kg）は、40 IU/kg 投与の列と 60 IU/kg 投与の列の被験者数の和とはならない。なお、3002 試験期間中に 4 例が 80 IU/kg に増量し、80 IU/kg 投与で得られたデータは 40 IU/kg 以上の列（CSL830 ≥ 40 IU/kg）に含めた。

[b] 5 例以上の年齢別部分集団の結果のみを示している。40 IU/kg が投与された 12 歳未満の被験者 2 例の累積曝露期間は、52.1 週間（8 歳）及び 121.9 週間（10 歳）であった。60 IU/kg が投与された 12 歳未満の被験者 1 例（10 歳）の累積曝露期間は 53.4 週間であった。

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.1.5.1, Table 14.1.5.2; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.5.3

2.7.4.1.2.2 本剤への曝露状況

3003 試験

9 例に本剤 60 IU/kg を 1 回以上投与した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-1）。本剤への曝露期間の平均値は 15.683 週間であった（範囲：15.29～15.86 週間、中央値：15.714 週間）。

3001 試験

3001 試験の被験者の内訳を図 2.7.4-4 に示す。

ランダム化された 90 例中 86 例に本剤を 1 回以上投与（40 IU/kg：43 例、60 IU/kg：43 例）し、86 例にプラセボを 1 回以上投与した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-1）。本剤を投与した被験者数とプラセボを投与した被験者数には投与シークエンス内及び投与シークエンス間で偏りはなかった。本剤及びプラセボの曝露期間の平均値は同程度であった（40 IU/kg：16.3 週間、60 IU/kg：16.0 週間、プラセボ併合集団：15.3 週間）（表 2.7.4-3）。また、プラセボ投与中に 7 例が試験を中止したため、プラセボへの曝露期間が短くなった。

表 2.7.4-3 本剤及びプラセボへの曝露状況（3001 試験、Safety Population）

	Duration of Exposure (Weeks)			
	40 IU/kg CSL830 (N = 43)	**60 IU/kg CSL830 (N = 43)**	**≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 86)**	**Combined Placebo (N = 86)**
Mean (SD)	16.3 (1.56)	16.0 (2.11)	16.1 (1.85)	15.3 (3.29)
Minimum, Maximum	8, 18	6, 18	6, 18	3, 19
Median	16.6	16.6	16.6	16.3

CSR=総括報告書；N=治験薬を投与した被験者数；SD=標準偏差
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.5.1

3002 試験

3002 試験の被験者の内訳を図 2.7.4-4 に示す。

3002 試験には 126 例を組み入れ、63 例を 40 IU/kg 投与、63 例を 60 IU/kg 投与にランダム化した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 10-1）。未投与例 31 例（49.2%）を各投与にランダム化した。64 例が 3001 試験と 3002 試験の両方に参加していた（中断例：52 例、継続例：12 例）。

60 IU/kg 投与の 2 例が 80 IU/kg に増量（いずれも継続投与期）し（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.1.1 and Listing 16.2.5.2）、40 IU/kg 投与の 7 例が 60 IU/kg に増量（1 例は治療期 1、6 例は治療期 2）した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.1.1）。これら 7 例は、Safety Population に各用量で 1 回ずつカウントした。そのため、Safety Population は、40 IU/kg 投与の 63 例と 60 IU/kg 投与の 70 例で構成された。上述した 7 例中 2 例が 60 IU/kg から 80 IU/kg へ 2 回目の増量（1 例は治療期 2、1 例は継続投与期）を行った。本剤併合集団の曝露期間の平均値は 40 IU/kg 投与（67.9 週間［1.3 年］）と 60 IU/kg 投与（72.3 週間［1.4 年］）で同程度であり、本剤併合集団の曝露期間の平均値は 75.5 週間（1.5 年）であった（表 2.7.4-4 and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.4.1）。

表 2.7.4-4　本剤への曝露状況（3002 試験、Safety Population）

	Duration of Exposure (Weeks)		
	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	**60 IU/kg CSL830 (N = 70)**	**≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)**
Mean (SD)	67.9 (40.21)	72.3 (38.50)	75.5 (39.49)
Minimum, Maximum	2, 137	8, 139	2, 140
Median	52.4	52.6	52.6

CSR=総括報告書；N=本剤を投与した被験者数；SD=標準偏差
注：20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。Safety Population の被験者には、試験期間中すべての用量が投与された被験者もいた。そのため、増量した 9 例が各用量で 1 回ずつカウントされている。
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.4.1

2001 試験

18 例全例に初回の本剤投与期の 2～7 日前に Berinert 20 IU/kg を単回静脈内投与し、その後 6 通りの投与シークエンスのいずれかで本剤を投与した。被験者あたりの Berinert への曝露量の平均値は 1,593.3 IU であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.1）。2001 試験で評価した本剤の固定用量は、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）及び約 80 IU/kg（6,000 IU）に相当する。実際に投与した用量は 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 Section 14.3, Table 8.2）。曝露量は 5 例で 80 IU/kg を超えており、うち 2 例では 100 IU/kg を超えていた。

2.7.4.1.3　試験対象集団の被験者背景

海外第 3 相試験併合集団及び 3003 試験の被験者背景を 2.7.4.1.3.1 に示す。海外第 3 相試験併合解析では外国人被験者のみ、3003 試験では日本人被験者のみが組み入れられた。各試験の被験者背景は 2.7.4.1.3.2 に示す。

2.7.4.1.3.1　被験者背景（海外第 3 相試験併合集団と 3003 試験の比較）

海外第 3 相試験併合集団では、被験者の大部分が白人（各投与で 92.3%～95.9%）、過半数が女性（各投与で 59.3%～65.1%）、年齢の中央値は各投与で 40.0～42.0 歳であった。3003 試験では、被験者はすべて日本人であり、その過半数が女性、年齢の中央値は 41.0 歳であった（表 2.7.4-5）。

表 2.7.4-5　被験者背景（海外第 3 相試験併合集団［Safety Population］及び 3003 試験［Full Analysis Set[a]］）

	Pooled Analysis, Studies 3001 and 3002				Study 3003
	40 IU/kg CSL830 (N = 91)	60 IU/kg CSL830 (N = 98)	≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [b]	Combined Placebo (N = 86)	60 IU/kg CSL830 (N = 9)
Age (Years)					
Mean (SD)	40.7 (14.80)	39.3 (15.63)	39.9 (15.45)	40.0 (14.90)	37.9 (11.43)
Minimum, Maximum	8, 67	10, 72	8, 72	12, 72	[redacted]
Median	42.0	40.0	40.5	40.5	41.0
Age Group, n					
< 12 Years Old	2	1	3	0	0
12 to < 17 Years Old	5	7	8	6	[redacted]
17 to < 65 Years Old	80	81	127	73	
≥ 65 Years Old	4	9	10	7	0
Sex, n (%)					
Female	54 (59.3)	60 (61.2)	93 (62.8)	56 (65.1)	6 (66.7)
Male	37 (40.7)	38 (38.8)	55 (37.2)	30 (34.9)	3 (33.3)
Race, n (%)					
White	84 (92.3)	94 (95.9)	141 (95.3)	80 (93.0)	0
Black / African					0
American	4 (4.4)	2 (2.0)	4 (2.7)	4 (4.7)	
Asian[c]	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (1.2)	9 (100.0)
Other	2 (2.2)	1 (1.0)	2 (1.4)	1 (1.2)	0
Weight (kg)					
Mean (SD)	85.32 (23.413)	82.85 (23.894)	83.15 (23.590)	82.39 (23.891)	68.7 (8.32)
Minimum, Maximum	43.0, 143.2	29.4, 156.8	29.4, 156.8	43.0, 156.8	57, 79
Median	87.00	79.00	80.10	79.25	73.0
Body Mass Index (kg/m^2)					
Mean (SD)	29.54 (6.917)	28.39 (7.126)	28.82 (7.121)	28.74 (7.289)	25.83 (3.15)
Minimum, Maximum	15.8, 46.0	15.1, 57.2	15.1, 57.2	15.8, 57.2	21.51, 30.00
Median	29.05	27.38	27.89	27.38	26.03

CSR=総括報告書；ISS=安全性の併合解析；N=治験薬を投与した被験者数；n=安全性データを有する被験者数；SD=標準偏差

[a] 3003 試験では、Safety Analysis Set と Full Analysis Set が同一であった。

[b] 3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を通して又は 3002 試験期間中に 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の両用量を投与することが可能であったため、本剤を 1 回以上投与された被験者数（CSL830 ≥ 40 IU/kg）は、40 IU/kg 投与の列と 60 IU/kg 投与の列の被験者数の和とはならない。なお、3002 試験期間中に 4 例が 80 IU/kg に増量し、80 IU/kg 投与で得られたデータは 40 IU/kg 以上の列（CSL830 ≥ 40 IU/kg）に含めた。

[c] 3003 試験に参加した被験者は、すべて日本人であった。

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.1.2.1 and Table 14.1.2.2; Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.1.2.1

全体として、海外第 3 相試験併合集団及び 3003 試験の人口統計学的特性は、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］。人口統計学的特性は、試験全体の対象集団と類似していた。

被験者の病歴に関する詳細は、各臨床試験の総括報告書に記載している。

- Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 11.2
- Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 11.2
- Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 11.2

試験対象集団の HAE の診断及び病型に関する詳細は、各臨床試験の総括報告書に記載している。

- Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 11.2.1
- Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 11.2.1
- Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 11.2.1

前治療薬及び併用薬は、各臨床試験の総括報告書に記載している。

- Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 11.2.2
- Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 11.2.2
- Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 11.2.2

2.7.4.1.3.2 試験別被験者背景

3003 試験

9 例全例が日本人で、6 例（66.7%）が女性であった。年齢の中央値は 41.0 歳であり、9 例全例が 17～65 歳未満であった。体格指数（BMI）の平均値（標準偏差［SD］）は 25.8（3.15）kg/m^2 であった（表 2.7.3-4）。

3001 試験

40 IU/kg 投与シークエンスと 60 IU/kg 投与シークエンスで性別、人種、体重及び BMI に大きな差はなかった。ランダム化された 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）。年齢の中央値は 40.0 歳であり、60 IU/kg 投与シークエンス（35.0 歳）よりも 40 IU/kg 投与シークエンス（43.0 歳）で高かった。

3002 試験

40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与で年齢、性別、人種、体重及び BMI が同様であった。本剤が投与された 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）。年齢の中央値は 41.0 歳であった。未投与例、中断例及び継続例の人口統計学的特性は、試験対象集団全体とおおむね一致していた（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.2.2）。

小児被験者 10 例（12 歳未満：3 例、12～16 歳：7 例）がランダム化され、本剤を投与された（各投与 5 例）（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 1.1 [Pediatrics]及び Post Hoc Table 14.1.2.1 [Pediatrics]）。小児被験者 10 例の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3-5 に示す。

3002 試験では、高齢被験者 10 例（65 歳以上）がランダム化され、2 例が 40 IU/kg、8 例が 60 IU/kg を投与された（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.1.2.1 [Elderly]）。

2001 試験

2001 試験では、投与間で性別、人種、体重及び BMI に大きな差はなかった。18 例中 11 例（61.1%）が女性、14 例（77.8%）が白人であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 11.1）。試験対象集団の年齢の中央値は 33.9 歳であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項では、海外第 3 相試験併合（3001 試験及び 3002 試験）及び個々の試験（3003 試験、3001 試験、3002 試験、2001 試験）で報告された安全性イベントを要約する。有害事象全般、注射部位反応、注射部位反応以外の有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象（血栓塞栓性事象及びアナフィラキシーに関連する事象）及び敗血症／菌血症に関連する事象について要約し、考察する。有害事象は器官別大分類及び基本語別に示し、以下の MedDRA バージョンを用いてコード化した。

- 海外第 3 相試験併合及び 3003 試験：バージョン 23.1
- 3001 試験及び 3002 試験：バージョン 18.0
- 2001 試験：バージョン 14.1

その他に以下の点に留意した。

- 本項に要約する有害事象は、特に記載のない限り、すべて試験治療下で発現した（治験薬の投与初日以降に発現又は悪化した）有害事象である。開始日時が欠測又は部分的である有害事象は、最悪シナリオの原則に従って試験治療下で発現した有害事象とみなした。
- 特定の器官別大分類で 1 件以上の有害事象が発現した被験者は、当該器官別大分類の合計発現例数に 1 回のみカウントした。同様に、同一の有害事象が複数回発現した被験者も、当該有害事象の合計発現例数に 1 回のみカウントした。表内ではすべての事象をカウントした。
- 異なる複数の本剤用量で有害事象が発現した被験者は、本剤併合集団での合計発現例数に 1 回のみカウントした。
- 3001 試験及び 3002 試験では、注射部位反応は MedDRA 高位語「注射部位反応」を用いて選択したが、注射部位反応に続発及び治験薬以外の薬剤の投与後に発現したと判断される注射部位反応は除外した。すべての注射部位反応について、報告された有害事象の用語を確認した。3001 試験及び 3002 試験では、報告された有害事象の用語に治験薬以外の薬剤名（フィラジル、Cinryze、Berinert、Kalbitor、Ruconest、新鮮凍結血漿など）

が含まれる場合は、当該有害事象を注射部位反応の表から除外した。3003 試験では、すべての有害事象を確認し、注射部位反応か否かを判定した。

- 注射部位反応以外の有害事象には、注射部位反応ではない有害事象をすべて含めた。
- 以下の MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いて器官系別又は症候群別に有害事象を選択し、医学的評価を実施した。
  - 血栓塞栓性事象に関連する可能性のある事象は SMQ「塞栓および血栓」を用いて特定した。敗血症／菌血症に関連する事象は MedDRA 高位語「敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC」を用いて選択した。アナフィラキシーに関連する可能性のある事象は SMQ「アナフィラキシー反応［広域］」又は「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態［広域］」を用いて特定した。過敏症事象に関連する可能性のある事象は SMQ「過敏症［広域］」、「アナフィラキシー反応［広域］」又は「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態［広域］」を用いて特定した。
  - 2001 試験では、アナフィラキシー、過敏症及び敗血症／菌血症事象に関連する可能性のある事象を評価しなかった。
- あらかじめ選択した安全性イベントについて、3002 試験のデータ及び海外第 3 相試験併合集団のデータを用いて PTIR を算出した。あらかじめ選択した安全性イベントの PTIR は、3002 試験の主要評価項目であった（詳細は Module 5.3.5.3, SAP for ISS Section 5.6 参照）。
- 3002 試験ではプラセボを使用しなかったため、海外第 3 相試験併合集団のプラセボへの曝露期間及びプラセボの観察期間は本剤よりも大幅に短くなった（表 2.7.4-2）。そのため、海外第 3 相試験併合集団で本剤とプラセボを比較する方法としては有害事象の発現頻度（1 投与年あたりの件数又は投与あたりの件数）が適している。

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

海外第 3 相試験併合集団

海外第 3 相試験併合集団では、有害事象が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（84.6%）と 60 IU/kg 投与（82.7%）で同程度であった（表 2.7.4-6）。経時的な有害事象の発現率は、本剤併合集団（1 投与年あたり 10.83 件）とプラセボ併合集団（1 投与年あたり 13.68 件）で同程度であった。

すべての投与で有害事象の大部分は軽度であり、重度の有害事象が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（11.0%）と 60 IU/kg 投与（8.2%）で同程度であった（表 2.7.4-6）。治験薬と因果関係ありと報告された有害事象についても、用量相関性は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤併合集団（13 件）及びプラセボ併合集団（3 件）のいずれでも少数であった（表 2.7.4-6）。本剤併合集団では治験薬との因果関係ありと報告された重篤な有害事象はなく、プラセボ併合集団では 1 件（肺塞栓症）が治験薬との因果関係ありと報告された（詳

細は、以下の 3001 試験の有害事象の要約参照)。重篤な有害事象の叙述は、Module 2.7.6.6 及び Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.2 並びに Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2 に示す。本剤併合集団の 6 例及びプラセボ併合集団の 1 例が有害事象のため試験を中止した。

主な有害事象は、器官別大分類で「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」であった（表 2.7.4-7)。これらの器官別大分類の事象の発現件数は、本剤併合集団とプラセボ併合集団で同程度であった。注射部位反応が発現した被験者の割合は、本剤の 2 つの用量で同程度であったが、発現件数は高容量の 60 IU/kg よりも 40 IU/kg で多かった。注射部位反応の発現頻度は、本剤併合集団（7.62 回／年）とプラセボ併合集団（8.41 回／年）で類似していた（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1.2)。注射部位反応以外の有害事象では、上咽頭炎が主な事象であった。上咽頭炎が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（14.3%）よりも 60 IU/kg 投与（28.6%）で高かった。上咽頭炎の発現頻度はプラセボ併合集団（0.24 件／年）よりも本剤併合集団（0.33 件／年）で高かった。

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及び上記以外の因果関係のある重篤な有害事象の PTIR を評価した（表 2.7.4-8)。いずれの被験者でも阻害抗体は検出されなかった。抗体データは併合しなかった。C1-INH に対する非阻害抗体のデータについては、2.7.4.3.5 で試験ごとに考察する。

- 血栓塞栓性事象、入院を要した HAE 発作及び重度の注射部位反応の PTIR は、プラセボ併合集団よりも本剤併合集団で低かった。
- 試験中止に至った有害事象の PTIR は、本剤併合集団とプラセボ併合集団で同程度であった。
- 本剤投与中に、アナフィラキシーに関連する事象、上記以外の因果関係のある重篤な有害事象及び重度の注射部位反応は認められなかった。

表 2.7.4-6　有害事象の要約（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 91)				60 IU/kg CSL830 (N = 98)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [a]				Combined Placebo (N = 86)			
	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]
Any AEs	77	84.6	1292	13.28	81	82.7	1008	8.93	130	87.8	2314	10.83	57	66.3	345	13.68
Related	46	50.5	980	10.08	46	46.9	661	5.86	83	56.1	1645	7.70	22	25.6	214	8.48
Severity of AEs																
Mild	69	75.8	1163	11.96	73	74.5	846	7.50	119	80.4	2017	9.44	46	53.5	288	11.42
Moderate	42	46.2	116	1.19	48	49.0	151	1.34	84	56.8	270	1.26	24	27.9	48	1.90
Severe	10	11.0	13	0.13	8	8.2	11	0.10	19	12.8	27	0.13	6	7.0	9	0.36
Serious AEs	4	4.4	6	0.06	5	5.1	6	0.05	9	6.1	13	0.06	2	2.3	3	0.12
Related	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	1	1.2	1	0.04
AEs within 24 hrs after Inj.	68	74.7	1110	11.41	71	72.4	784	6.95	120	81.1	1904	8.91	43	50.0	247	9.79
AEs within 24 hrs after Inj. and / or Related	68	74.7	1150	11.82	72	73.5	844	7.48	121	81.8	2005	9.39	44	51.2	268	10.63
AEs Leading to Discontinuation [d]	1	1.1	1	0.01	5	5.1	5	0.04	6	4.1	6	0.03	1	1.2	1	0.04
Related	1	1.1	1	0.01	2	2.0	2	0.02	3	2.0	3	0.01	1	1.2	1	0.04
Outcomes of AEs																
Death	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
Not Recovered / Not Resolved	12	13.2	19	0.20	23	23.5	35	0.31	34	23.0	55	0.26	10	11.6	11	0.44
Recovered / Resolved	77	84.6	1267	13.03	79	80.6	967	8.57	128	86.5	2246	10.51	54	62.8	332	13.16
Recovering / Resolving	5	5.5	6	0.06	1	1.0	4	0.04	7	4.7	11	0.05	1	1.2	1	0.04
Unknown	0	0	0	0.00	2	2.0	2	0.02	2	1.4	2	0.01	1	1.2	1	0.04

AE=有害事象；E=発現件数；Inj.=投与；ISS =安全性の併合解析；MedDRA=ICH 国際医薬用語集；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を通して又は 3002 試験期間中に 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の両用量を投与することが可能であったため、本剤を 1 回以上投与された被験者数（CSL830 ≥ 40 IU/kg）は、40 IU/kg 投与の列と 60 IU/kg 投与の列の被験者数の和とはならない。なお、3002 試験期間中に 4 例が 80 IU/kg に増量し、80 IU/kg 投与で得られたデータは 40 IU/kg 以上の列（CSL830 ≥ 40 IU/kg）に含めた。

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（1 件以上の有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量が投与された被験者数［N］）

[c] Rate / Year=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各用量への合計曝露期間［日］）／365.25 日

[d] 試験中止に至った有害事象は、有害事象発現日に投与されていた用量で集計した。

MedDRA version 23.1.

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.1.1 and Table 14.3.1.3.1.2

表 2.7.4-7　有害事象：器官別大分類及び基本語（いずれかの投与で被験者の 5%以上に発現）（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 91)				60 IU/kg CSL830 (N = 98)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [a]				Combined Placebo (N = 86)			
	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]
有害事象	77	84.6	1292	13.28	81	82.7	1008	8.93	130	87.8	2314	10.83	57	66.3	345	13.68
一般・全身障害および投与部位の状態	45	49.5	981	10.09	54	55.1	675	5.98	88	59.5	1661	7.78	29	33.7	230	9.12
注射部位紅斑	17	18.7	131	1.35	20	20.4	351	3.11	34	23.0	482	2.26	13	15.1	64	2.54
注射部位疼痛	23	25.3	301	3.09	17	17.3	70	0.62	38	25.7	371	1.74	9	10.5	43	1.70
注射部位内出血	10	11.0	61	0.63	11	11.2	27	0.24	21	14.2	93	0.44	5	5.8	7	0.28
注射部位反応	6	6.6	76	0.78	8	8.2	72	0.64	13	8.8	148	0.69	0	0	0	0.00
注射部位硬結	7	7.7	27	0.28	7	7.1	10	0.09	12	8.1	37	0.17	2	2.3	4	0.16
注射部位腫脹	5	5.5	20	0.21	5	5.1	41	0.36	9	6.1	61	0.29	4	4.7	24	0.95
注射部位出血	6	6.6	18	0.19	4	4.1	29	0.26	10	6.8	47	0.22	4	4.7	4	0.16
注射部位血腫	8	8.8	13	0.13	4	4.1	12	0.11	11	7.4	25	0.12	1	1.2	1	0.04
疲労	4	4.4	7	0.07	3	3.1	3	0.03	6	4.1	10	0.05	6	7.0	6	0.24
注射部位浮腫	6	6.6	155	1.59	0	0	0	0.00	6	4.1	155	0.73	3	3.5	63	2.50
感染症および寄生虫症	48	52.7	95	0.98	54	55.1	118	1.05	88	59.5	217	1.02	26	30.2	37	1.47
上咽頭炎	13	14.3	24	0.25	28	28.6	45	0.40	40	27.0	71	0.33	6	7.0	6	0.24
上気道感染	10	11.0	13	0.13	10	10.2	13	0.12	20	13.5	26	0.12	6	7.0	6	0.24
尿路感染	4	4.4	5	0.05	7	7.1	7	0.06	11	7.4	12	0.06	3	3.5	3	0.12
気管支炎	8	8.8	8	0.08	2	2.0	2	0.02	10	6.8	10	0.05	2	2.3	2	0.08
副鼻腔炎	5	5.5	5	0.05	4	4.1	7	0.06	9	6.1	12	0.06	1	1.2	1	0.04
インフルエンザ	1	1.1	1	0.01	5	5.1	5	0.04	6	4.1	6	0.03	1	1.2	1	0.04
胃腸障害	18	19.8	40	0.41	22	22.4	45	0.40	39	26.4	86	0.40	8	9.3	15	0.59
悪心	7	7.7	12	0.12	5	5.1	15	0.13	12	8.1	27	0.13	2	2.3	4	0.16
下痢	5	5.5	13	0.13	2	2.0	2	0.02	8	5.4	16	0.07	1	1.2	1	0.04

表 2.7.4-7　有害事象：器官別大分類及び基本語（いずれかの投与で被験者の 5%以上に発現）（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）（続き）

	40 IU/kg CSL830 (N = 91)				60 IU/kg CSL830 (N = 98)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [a]				Combined Placebo (N = 86)			
	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]
筋骨格系および結合組織障害	22	24.2	45	0.46	17	17.3	34	0.30	33	22.3	79	0.37	8	9.3	18	0.71
背部痛	9	9.9	9	0.09	4	4.1	5	0.04	13	8.8	14	0.07	5	5.8	8	0.32
関節痛	8	8.8	8	0.08	6	6.1	6	0.05	14	9.5	14	0.07	0	0	0	0.00
筋肉痛	6	6.6	8	0.08	3	3.1	8	0.07	8	5.4	16	0.07	1	1.2	4	0.16
神経系障害	18	19.8	36	0.37	17	17.3	31	0.27	33	22.3	68	0.32	6	7.0	9	0.36
頭痛	10	11.0	22	0.23	11	11.2	20	0.18	21	14.2	43	0.20	3	3.5	6	0.24
傷害、中毒および処置合併症	13	14.3	26	0.27	14	14.3	19	0.17	27	18.2	45	0.21	3	3.5	3	0.12
挫傷	6	6.6	6	0.06	2	2.0	2	0.02	8	5.4	8	0.04	1	1.2	1	0.04
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7.7	13	0.13	11	11.2	14	0.12	19	12.8	28	0.13	10	11.6	13	0.52
皮膚および皮下組織障害	7	7.7	10	0.10	10	10.2	18	0.16	17	11.5	28	0.13	4	4.7	4	0.16
臨床検査	5	5.5	14	0.14	8	8.2	11	0.10	13	8.8	25	0.12	2	2.3	2	0.08
生殖系および乳房障害	4	4.4	4	0.04	6	6.1	12	0.11	9	6.1	16	0.07	2	2.3	2	0.08
免疫系障害	6	6.6	6	0.06	3	3.1	3	0.03	9	6.1	9	0.04	2	2.3	2	0.08
精神障害	1	1.1	1	0.01	6	6.1	6	0.05	8	5.4	8	0.04	0	0	0	0.00
眼障害	2	2.2	2	0.02	5	5.1	8	0.07	6	4.1	10	0.05	0	0	0	0.00

E=発現件数；ISS=安全性の併合解析；MedDRA=ICH 国際医薬用語集；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を通して又は 3002 試験期間中に 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の両用量を投与することが可能であったため、本剤を 1 回以上投与された被験者数（CSL830 ≥ 40 IU/kg）は、40 IU/kg 投与の列と 60 IU/kg 投与の列の被験者数の和とはならない。なお、3002 試験期間中に 4 例が 80 IU/kg に増量し、80 IU/kg 投与で得られたデータは 40 IU/kg 以上の列（CSL830 ≥ 40 IU/kg）に含めた。

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（1 件以上の有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量が投与された被験者数［N］）

[c] Rate / Year=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各用量への合計曝露期間［日］）／365.25 日

MedDRA version 23.1.

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.2.1 and Table 14.3.1.3.2.2

表 2.7.4-8　PTIR（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 91)		60 IU/kg CSL830 (N = 98)		≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [a]		Combined Placebo (N = 86)	
Safety Event	**PTIR [b]**	**(95% CI)**	**PTIR [b]**	**(95% CI)**	**PTIR [b]**	**(95% CI)**	**PTIR [b]**	**(95% CI)**
AEs Leading to Premature Study Discontinuation	0.01	(< 0.005, 0.06)	0.04	(0.01, 0.10)	0.03	(0.01, 0.06)	0.04	(< 0.005, 0.22)
Thromboembolic Events	0.00	-	0.01	(< 0.005, 0.05)	< 0.005	(< 0.005, 0.03)	0.04	(< 0.005, 0.22)
Anaphylaxis	0.00	-	0.00	-	0.00	-	0.00	-
HAE Attacks Resulting in In-patient Hospitalization	0.00	-	0.00	-	< 0.005	(< 0.005, 0.03)	0.04	(< 0.005, 0.22)
ISRs Graded as Severe	0.00	-	0.00	-	0.00	-	0.04	(< 0.005, 0.22)
Related SAEs Other Than Specified Above	0.00	-	0.00	-	0.00	-	0.00	-

AE=有害事象；C1-INH=C1-インアクチベーター；CI=信頼区間；HAE=遺伝性血管性浮腫；ISR=注射部位反応；ISS=安全性の併合解析；N=治験薬が投与された被験者数；PTIR=人年法による発現率；SAE=重篤な有害事象

[a] 3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を通して又は 3002 試験期間中に 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の両用量を投与することが可能であったため、本剤を 1 回以上投与された被験者数（CSL830 ≥ 40 IU/kg）は、40 IU/kg 投与の列と 60 IU/kg 投与の列の被験者数の和とはならない。なお、3002 試験期間中に 4 例が 80 IU/kg に増量し、80 IU/kg 投与で得られたデータは 40 IU/kg 以上の列（CSL830 ≥ 40 IU/kg）に含めた。

[b] 発現事象に基づき解析した PTIR=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各被験者の投与終了日－投与開始日＋1 日の総和）／365.25 日、ここで終了日は増量日又は試験終了日（いずれか早い日）。試験終了日は、試験を完了した被験者は試験完了日、試験を中止した被験者は試験中止日とした。各有害事象の有無にかかわらず、個々の被験者の試験期間全体での投与日数の和とした。

注：抗体データは併合しなかった。阻害抗体はいずれの被験者にも認められなかった。C1-INH 非阻害抗体のデータについて、被験者ベースで 2.7.4.3.5 で論述する。非阻害抗体及び本剤投与との間に関連性はみられなかった。

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2

3003 試験

3003 試験では、7 例（77.8%）に有害事象が発現した（表 2.7.4-9 及び Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-2）。有害事象の大部分は注射部位反応であった。少数の被験者に多くの注射部位反応が発現し、60 IU/kg 投与中に 2 例に 44 件中 43 件の注射部位反応が発現した。本試験期間中に認められた有害事象は、ほとんどが軽度で転帰は回復であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-3）。

本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-2 and Table 12-3）。

主な有害事象は、器官別大分類で「一般・全身障害および投与部位の状態」（4 例［44.4%］）並びに「皮膚および皮下組織障害」及び「感染症および寄生虫症」（各 3 例［33.3%］）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.3.1.2.1）。

基本語別の主な有害事象は、注射部位疼痛、上咽頭炎、腹部膨満及び挫傷（各 2 例［22.2%］）であった（表 2.7.4-9）。

表 2.7.4-9　基本語別の有害事象（3003 試験、Safety Population）

	CSL830 (N = 9)			
基本語	**n**	**(%) [a]**	**E**	**Rate / Year [b]**
有害事象	7	77.8	109	37.56
注射部位疼痛	2	22.2	3	1.03
上咽頭炎	2	22.2	2	0.69
腹部膨満	2	22.2	2	0.69
挫傷	2	22.2	2	0.69
注射部位紅斑	1	11.1	16	5.51
注射部位反応	1	11.1	19	6.55
倦怠感	1	11.1	30	10.34
紅斑	1	11.1	4	1.38
蕁麻疹	1	11.1	1	0.34
水疱	1	11.1	1	0.34
発疹	1	11.1	1	0.34
急性副鼻腔炎	1	11.1	1	0.34
中耳炎	1	11.1	1	0.34
上腹部痛	1	11.1	1	0.34
背部痛	1	11.1	1	0.34

CSR=総括報告書；E=発現件数；MedDRA=ICH 国際医薬用語集；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 発現率は被験者数（N）に基づく。

[b] Rate / Year =（件数）／（投与日数）／365.25 日

[c] 注射部位反応は臨床判断に基づき基本語の中から選択した。

MedDRA version 23.1.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-4

3001 試験

3001 試験では、有害事象は、本剤併合集団（59 例［68.6%］）及びプラセボ併合集団（57 例［66.3%］）で同様の割合で発現した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-2）（表 2.7.4-10）。有害事象の発現件数は、60 IU/kg 投与シークエンス（60 IU/kg 投与：157 件、プラセボ投与：141 件）よりも 40 IU/kg 投与シークエンス（40 IU/kg 投与：342 件、プラセボ投与：203 件）で多かった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-6）。いずれの投与シークエンスでも、発現した有害事象の大部分は注射部位反応であった。少数の被験者に多くの注射部位反応が発現し、40 IU/kg 投与で 3 例に 193 件（40 IU/kg 投与で発現したすべての注射部位反応の 70.4%）、60 IU/kg 投与で 1 例に 28 件（60 IU/kg 投与で発現したすべての注射部位反応の 27.2%）の注射部位反応が発現した。本試験期間中に認められた有害事象は、ほとんどが軽度で転帰は回復であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-3）。

重篤な有害事象は少なく、3 例に 4 件発現した（表 2.7.4-10）。重篤な有害事象は、40 IU/kg 投与に 1 件（尿路性敗血症）、プラセボ投与に 3 件（肺塞栓症、遺伝性血管浮腫及び失神）認められた。治験薬との因果関係ありと報告された重篤な有害事象はなかった。肺塞栓症の報告時、治験責任医師は盲検下であり、本事象について治験薬（プラセボ）との因果関係ありと判定した（詳細は 2.7.4.2.1.3 参照）。重篤な有害事象が発現した被験者の叙述は Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.2 に示す。有害事象により 3 例が試験を中止した。試験中止に至った有害事象の内訳は、治療期 1 の 60 IU/kg 投与で 1 例に発現した蕁麻疹（非重篤、因果関係あり）、プラセボ投与で 2 例に発現した肺塞栓症（重篤、因果関係あり）及び肝酵素上昇（非重篤、因果関係なし）であった（表 2.7.4-10 and Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.7.5）。3001 試験中に、死亡はいなかった。

主な有害事象は、器官別大分類で「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」であった（表 2.7.4-11）。

- これらの器官別大分類の有害事象が発現した被験者の割合は、本剤併合集団とプラセボ併合集団で同程度であった（表 2.7.4-11）。
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象が発現した被験者の割合は、本剤併合集団とプラセボ併合集団で同程度であった。発現件数はプラセボ投与（プラセボ併合集団で 229 件）よりも本剤投与（本剤併合集団で 384 件）で多かった（表 2.7.4-11）。主な有害事象は、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹及び注射部位浮腫であった。
- 「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現件数は、40 IU/kg 投与（12 例に 16 件）よりも 60 IU/kg 投与（16 例に 24 件）で多かった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-4）。この差は、鼻咽頭炎が 40 IU/kg 投与（1 例［2.3%］に 1 件）よりも 60 IU/kg 投与（8 例［18.6%］に 9 件）で高頻度に報告されたことによるものであった。その他の上気道感染（ウイルス性上気道感染、副鼻腔炎及び気管支炎など）の発現件数は投与間で同程度であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.1.2.1）。

表 2.7.4-10　有害事象の概要（3001 試験、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 43)				60 IU/kg CSL830 (N = 43)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 86)				Combined Placebo [a] (N = 86)			
	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]
Any AEs	29	67.4	342	25.51	30	69.8	157	11.88	59	68.6	499	18.75	57	66.3	344	13.64
Related	14	32.6	283	21.11	15	34.9	105	7.95	29	33.7	388	14.58	22	25.6	214	8.48
Severity of AEs																
Mild	25	58.1	324	24.17	26	60.5	120	9.08	51	59.3	444	16.68	46	53.5	287	11.28
Moderate	10	23.3	16	1.19	14	32.6	34	2.57	24	27.9	50	1.88	24	27.9	48	1.90
Severe	2	4.7	2	0.15	2	4.7	3	0.23	4	4.7	5	0.19	6	7.0	9	0.36
Serious AEs	1	2.3	1	0.07	0	0	0	0.00	1	1.2	1	0.04	2	2.3	2	0.12
Related	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	1	1.2	1	0.04
AEs within 24 hours after Injection	25	58.1	306	22.82	26	60.5	118	8.93	51	59.3	424	15.93	43	50.0	247	9.79
AEs within 24 hours after Injection and / or Related	25	58.1	318	23.72	26	60.5	132	9.99	51	59.3	450	16.91	44	51.2	268	10.63
AEs Leading to Discontinuation [d]	0	0	0	0.00	1	2.3	1	0.08	1	1.2	1	0.04	2	2.3	2	0.08
Related	0	0	0	- [e]	1	2.3	1	- [e]	1	1.2	1	- [e]	1	1.2	1	- [e]
Outcomes of AEs																
Death	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
Not Recovered / Not Resolved	4	9.3	5	0.37	4	9.3	8	0.61	8	9.3	13	0.49	10	11.6	11	0.44
Recovered / Resolved	29	67.4	336	25.06	29	67.4	148	11.20	58	67.4	484	18.18	54	62.8	331	13.12
Recovering / Resolving	1	2.3	1	0.07	0	0	0	0.00	1	1.2	1	0.04	1	1.2	1	0.04
Unknown	0	0	0	0.00	1	2.3	1	0.08	1	1.2	1	0.04	1	1.2	1	0.04

AE=有害事象；CSR=総括報告書；E=発現件数；N=各用量が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] プラセボが投与されたすべての被験者を含めた。

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（1 件以上の有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量が投与された被験者数［N］）

[c] Rate/Year=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各用量への合計曝露期間［日］）／365.25 日

[d] .試験中止に至った有害事象は、有害事象発現日に投与されていた用量で集計した。

[e] Rate/Year は算出しなかった。

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-2, Table 14.3.1.1.1.1, and Table 14.3.1.1.1.2

表 2.7.4-11　有害事象：器官別大分類及び基本語（被験者の 5%以上に発現）（3001 試験、Safety Population）

器官別大分類 基本語	≥40 IU/kg CSL830 (N = 86)				Combined Placebo [a] (N = 86)			
	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]
一般・全身障害および投与部位の状態	29	33.7	384	14.43	29	33.7	229	9.08
注射部位紅斑	16	18.6	106	3.98	13	15.1	64	2.54
注射部位疼痛	14	16.3	109	4.10	9	10.5	43	1.70
注射部位内出血	6	7.0	10	0.38	5	5.8	7	0.28
注射部位硬結	7	8.1	14	0.53	2	2.3	4	0.16
注射部位腫脹	5	5.8	40	1.50	4	4.7	24	0.95
注射部位浮腫	5	5.8	60	2.25	3	3.5	63	2.50
疲労	2	2.3	2	0.08	6	7.0	6	0.24
感染症および寄生虫症	28	32.6	40	1.50	26	30.2	37	1.47
鼻咽頭炎	9	10.5	10	0.38	6	7.0	6	0.24
上気道感染	6	7.0	6	0.23	6	7.0	6	0.24
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4.7	6	0.23	10	11.6	13	0.52
胃腸障害	8	9.3	13	0.49	8	9.3	15	0.59
筋骨格系および結合組織障害	8	9.3	10	0.38	8	9.3	18	0.71
背部痛	2	2.3	2	0.08	5	5.8	8	0.32
皮膚および皮下組織障害	7	8.1	15	0.56	4	4.7	4	0.16
神経系障害	5	5.8	6	0.23	6	7.0	9	0.36
臨床検査	6	7.0	12	0.45	2	2.3	2	0.08
傷害、中毒および処置合併症	5	5.8	5	0.19	3	3.5	3	0.12

CSR=総括報告書；E=発現件数；MedDRA=ICH 国際医薬用語集；N=各用量が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] プラセボが投与されたすべての被験者を含めた。

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（1 件以上の有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量が投与された被験者数［N］）

[c] Rate / Year=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各用量への合計曝露期間［日］）／365.25 日

MedDRA version 18.0

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-5

3002 試験

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及び上記以外の因果関係のある重篤な有害事象の PTIR を本試験の主要評価項目として評価した（表 2.7.4-14）。

- アナフィラキシーに関連する事象、重度の注射部位反応及び本剤と因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった。
- 継続投与期に入院に至った HAE 発作が 1 例に発現した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.1）。当該 HAE 発作は重篤な有害事象として報告され、本剤との因果関係なしと判定された。
- 本試験期間中、有害事象 4 件（重篤な有害事象 1 件及び非重篤な有害事象 3 件）により 4 例が試験中止に至った（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.5）。このうち 2 件（40 IU/kg 投与で発現した筋肉痛［非重篤］及び 60 IU/kg 投与で発現した頭痛［非重篤］）は因果関係ありと報告された。PTIR（Rate / Year）（95%信頼区間［CI］）は 40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与のいずれでも低かった（イベントに基づく解析：それぞれ 0.01 [<0.005, 0.07]及び 0.03 [0.01, 0.09]）。
- 血栓塞栓性事象は、1 件（心筋梗塞［重篤な有害事象、因果関係なし］が 60 IU/kg 投与の 1 例に発現（PTIR［95% CI］: 0.01 [<0.005, 0.06]）し、試験中止に至った。詳細は 2.7.4.2.1.6 に示す。
- 主要評価項目の評価対象とした各事象で、1 例に複数回発現した有害事象は認められなかった。

有害事象は、いずれの用量でも同様の割合の被験者に認められた。40 IU/kg 投与では 56 例（88.9%）に 948 件、60 IU/kg 投与では 58 例（82.9%）に 849 件の有害事象が発現した（表 2.7.4-12）。注射部位反応は最も高頻度にみられた安全性イベントであり、報告した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（55.6%、投与あたり 0.08 件）と 60 IU/kg 投与（45.7%、投与あたり 0.06 件）で同程度であった。注射部位反応が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（50 例［79.4%］）と 60 IU/kg 投与（56 例［80.0%］）で同程度であった。本試験期間中に認められた有害事象は、ほとんどが軽度で転帰は回復であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-3）。

重篤な有害事象は 9 例に 12 件発現し、すべて注射部位反応以外の有害事象であった。このうち 5 件（気管支炎、挫傷、リンパ腫、脱水及び低カリウム血症）は 40 IU/kg 投与の 4 例、6 件（急性心筋梗塞、胆石症、複視、浮動性めまい及び胸痛、肺炎）は 60 IU/kg 投与の 5 例、1 件（遺伝性血管浮腫）は継続投与期に 80 IU/kg 投与の 1 例に発現した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.4 and Listing 16.2.5.2）。本剤との因果関係ありと報告された重篤な有害事象はなかった。急性心筋梗塞の重篤な有害事象以外に、血栓塞栓性事象は報告されなかった。敗血症／菌血症に関連する事象又はアナフィラキシーに関連する事象は認められなかった。本試験

期間中、死亡は認められなかった。重篤な有害事象が発現した被験者の叙述は Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2 に示す。

いずれの投与でも主な有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（表 2.7.4-13）。

- 「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現件数はいずれの投与でも同程度であった。40 IU/kg 投与では 38 例（60.3%）に 78 件、60 IU/kg 投与では 41 例（58.6%）に 94 件の有害事象が発現した。この器官別大分類で最も多く報告された有害事象は鼻咽頭炎であり、有害事象が発現した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（被験者の 19.0%に 23 件）よりも 60 IU/kg 投与（被験者の 30.0%に 36 件）で高かった。
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象が発現した被験者の割合はいずれの投与でも同程度であったが、有害事象の発現件数は 60 IU/kg 投与（40 例［57.1%］に 571 件）よりも 40 IU/kg 投与（35 例［55.6%］に 701 件）で多かった。全体として、本剤併合集団で報告された主な注射部位反応は注射部位疼痛（26 例［20.6%］）及び注射部位紅斑（21 例［16.7%］）であった。

60 IU/kg 投与の有害事象は 4 ヵ月ごとに経時的に観察した。本剤の長期投与により、有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に意味のある上昇は認められなかった。各期間に報告された有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に大きな差はなかった。報告された有害事象及び重篤な有害事象はいずれの期間でも類似しており、試験全体での発現とも類似していた。3002 試験で発現した有害事象を経時的に分析した結果、本剤の長期投与に関連した安全性の懸念は認められなかった。

1～4 ヵ月の期間には 43 例（61.4%）に 323 件、5～8 ヵ月の期間には 38 例（57.6%）に 190 件、9～12 ヵ月の期間には 35 例（57.4%）に 120 件、13～16 ヵ月の期間には 14 例（24.1%）に 59 件（表 2.7.4-15）の有害事象が発現した。有害事象の大部分が軽度で、転帰は回復であった。重篤な有害事象は、1～4 ヵ月の期間に 3 例（4.3%）に 3 件、9～12 ヵ月の期間に 2 例（3.3%）に 3 件発現した。その他の 4 ヵ月ごとの期間に重篤な有害事象は認められなかった。

4 ヵ月ごとの 1 期間に 4 例以上に発現した有害事象を表 2.7.4-16 に示す。4 ヵ月ごとのすべての期間で報告された主な有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」であった。

4 ヵ月ごとの各期間に報告された主な有害事象を、以下に示す（表 2.7.4-16 and Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.2.1a）。

- 1～4 ヵ月：鼻咽頭炎 10 例（14.3%）、注射部位紅斑 9 例（12.9%）
- 5～8 ヵ月：鼻咽頭炎 10 例（15.2%）、注射部位紅斑 4 例（6.1%）
- 9～12 ヵ月：鼻咽頭炎 9 例（14.8%）、頭痛 4 例（6.6%）、注射部位紅斑 4 例（6.6%）
- 13～16 ヵ月：注射部位紅斑 3 例（5.2%）
- 17～20 ヵ月：注射部位内出血 2 例（7.7%）

- 21～24 ヵ月：悪心 2 例（8.0%）
- 25～28 ヵ月：注射部位紅斑、レンサ球菌性咽頭炎、注射部位硬結、歯痛、転位歯 各 1 例（4.8%）
- 29～32 ヵ月：注射部位紅斑、中耳炎、注射部位硬結 各 1 例（6.3%）
- 33～36 ヵ月及び 37 ヵ月以降：報告なし

表 2.7.4-12　有害事象の概要（3002 試験、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)				60 IU/kg CSL830 (N = 70)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)			
	n	% [a]	E	Rate / Year [b]	n	% [a]	E	Rate / Year [b]	n	% [a]	E	Rate / Year [b]
Any AEs	56	88.9	948	11.31	58	82.9	849	8.52	108	85.7	1811	9.68
Related	36	57.1	697	8.31	32	45.7	556	5.58	66	52.4	1257	6.72
Severity of AEs												
Mild	49	77.8	839	10.01	51	72.9	725	7.28	97	77.0	1572	8.41
Moderate	34	54.0	99	1.18	36	51.4	116	1.16	69	54.8	218	1.17
Severe	8	12.7	10	0.12	7	10.0	8	0.08	16	12.7	21	0.11
Serious AEs	4	6.3	5	0.06	5	7.1	6	0.06	9	7.1	12	0.06
Related	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
AEs within 24 hours after Injection	49	77.8	802	9.57	51	72.9	666	6.69	98	77.8	1478	7.90
AEs within 24 hours after Injection and / or Related	49	77.8	830	9.90	52	74.3	712	7.15	99	78.6	1553	8.30
AEs Leading to Discontinuation [c]	1	1.6	1	0.01	3	4.3	3	0.03	4	3.2	4	0.02
Related	1	1.6	1	0.01	1	1.4	1	0.01	2	1.6	2	0.01
Outcomes of AEs												
Death	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
Not Recovered / Not Resolved	9	14.3	14	0.17	19	27.1	27	0.27	29	23.0	42	0.22
Recovered / Resolved	56	88.9	929	11.08	57	81.4	817	8.20	107	84.9	1758	9.40
Recovering / Resolving	4	6.3	5	0.06	1	1.4	4	0.04	6	4.8	10	0.05
Unknown	0	0	0	0.00	1	1.4	1	0.01	1	0.8	1	0.01

AE=有害事象；CSR=総括報告書；E=発現件数；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（1 件以上の有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量が投与された被験者数［N］）

[b] Rate / Year=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各用量への合計曝露期間［日］）／365.25 日

[c] 3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を通して又は 3002 試験期間中に 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の両用量を投与することが可能であったため、本剤を 1 回以上投与された被験者数（CSL830 ≥ 40 IU/kg）は、40 IU/kg 投与の列と 60 IU/kg 投与の列の被験者数の和とはならない。なお、3002 試験期間中に 4 例が 80 IU/kg に増量し、80 IU/kg 投与で得られたデータは 40 IU/kg 以上の列（CSL830 ≥ 40 IU/kg）に含めた。

注：20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。Safety Population の被験者には、試験期間中すべての用量が投与された被験者もいた。そのため、用量が漸増された 9 例が各用量で 1 回ずつカウントされている。

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.3.1.3.1.1 and Table 14.3.1.3.1.2

表 2.7.4-13　いずれかの投与で被験者の 5%以上に発現した有害事象（3002 試験、Safety Population）

器官別大分類 基本語	40 IU/kg CSL830 (N = 63)				60 IU/kg CSL830 (N = 70)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)			
	n	% a	E	Rate / Year [b]	n	% a	E	Rate / Year [b]	n	% a	E	Rate / Year [b]
有害事象	56	88.9	948	11.31	58	82.9	849	8.52	108	85.7	1811	9.68
感染症および寄生虫症	38	60.3	78	0.93	41	58.6	94	0.94	75	59.5	176	0.94
鼻咽頭炎	12	19.0	23	0.27	21	30.0	36	0.36	32	25.4	61	0.33
上気道感染	8	12.7	10	0.12	8	11.4	10	0.10	16	12.7	20	0.11
尿路感染	3	4.8	4	0.05	6	8.6	6	0.06	9	7.1	10	0.05
気管支炎	7	11.1	7	0.08	2	2.9	2	0.02	9	7.1	9	0.05
副鼻腔炎	4	6.3	4	0.05	4	5.7	7	0.07	8	6.3	11	0.06
一般・全身障害および投与部位の状態	35	55.6	701	8.36	40	57.1	571	5.73	73	57.9	1277	6.83
注射部位疼痛	17	27.0	211	2.52	10	14.3	51	0.51	26	20.6	262	1.4
注射部位紅斑	10	15.9	45	0.54	12	17.1	331	3.32	21	16.7	376	2.01
注射部位内出血	9	14.3	56	0.67	7	10.0	22	0.22	17	13.5	83	0.44
注射部位反応	5	7.9	75	0.89	8	11.4	72	0.72	12	9.5	147	0.79
注射部位血腫	6	9.5	11	0.13	4	5.7	12	0.12	9	7.1	23	0.12
注射部位硬結	4	6.3	19	0.23	3	4.3	4	0.04	7	5.6	23	0.12
注射部位腫脹	4	6.3	19	0.23	2	2.9	2	0.02	6	4.8	21	0.11
胃腸障害	14	22.2	32	0.38	18	25.7	39	0.39	32	25.4	72	0.38
悪心	5	7.9	10	0.12	4	5.7	14	0.14	9	7.1	24	0.13
下痢	4	6.3	12	0.14	2	2.9	2	0.02	7	5.6	15	0.08
歯痛	1	1.6	1	0.01	4	5.7	4	0.04	5	4.0	5	0.03
神経系障害	14	22.2	31	0.37	16	22.9	30	0.30	30	23.8	62	0.33
頭痛	10	15.9	22	0.26	10	14.3	19	0.19	20	15.9	42	0.22
片頭痛	4	6.3	8	0.10	0	-	0	0.00	4	3.2	8	0.04
筋骨格系および結合組織障害	17	27.0	38	0.45	13	18.6	30	0.30	28	22.2	68	0.36
関節痛	6	9.5	6	0.07	5	7.1	5	0.05	11	8.7	11	0.06
背部痛	7	11.1	7	0.08	3	4.3	4	0.04	10	7.9	11	0.06
筋肉痛	4	6.3	6	0.07	1	1.4	6	0.06	5	4.0	12	0.06

表 2.7.4-13　いずれかの投与で被験者の 5%以上に発現した有害事象（3002 試験、Safety Population）（続き）

器官別大分類 基本語	40 IU/kg CSL830 (N = 63)				60 IU/kg CSL830 (N = 70)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)			
	n	% a	E	Rate / Year [b]	n	% a	E	Rate / Year [b]	n	% a	E	Rate / Year [b]
傷害、中毒および処置合併症	11	17.5	23	0.27	12	17.1	17	0.17	23	18.3	40	0.21
挫傷	5	7.9	5	0.06	1	1.4	1	0.01	6	4.8	6	0.03
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	7.9	10	0.12	9	12.9	11	0.11	15	11.9	22	0.12
皮膚および皮下組織障害	3	4.8	3	0.04	8	11.4	10	0.10	11	8.7	13	0.07
臨床検査	3	4.8	5	0.06	5	7.1	8	0.08	8	6.3	13	0.07
免疫系障害	5	7.9	5	0.06	2	2.9	2	0.02	7	5.6	7	0.04
精神障害	1	1.6	1	0.01	5	7.1	5	0.05	7	5.6	7	0.04
生殖系および乳房障害	3	4.8	3	0.04	4	5.7	10	0.10	6	4.8	13	0.07
眼障害	0	0	0	0.00	5	7.1	8	0.08	5	4.0	8	0.04
耳および迷路障害	1	1.6	1	0.01	4	5.7	5	0.05	5	4.0	6	0.03
血液およびリンパ系障害	4	6.3	5	0.06	0	0	0	0.00	4	3.2	5	0.03

CSR=総括報告書；E=発現件数；MedDRA=ICH 国際医薬用語集；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（1 件以上の有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量が投与された被験者数［N］）

[b] Rate / Year=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各用量への合計曝露期間［日］）／365.25 日

注：20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。Safety Population の被験者には、試験期間中すべての用量が投与された被験者もいた。そのため、用量が漸増された 9 例が各用量で 1 回ずつカウントされている。

MedDRA version 18.0

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 12-5 and Table 14.3.1.3.1.1

表 2.7.4-14　PTIR（3002 試験、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)		60 IU/kg CSL830 (N = 70)		≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)	
	PTIR [a]	**(95% CI)**	**PTIR [a]**	**(95% CI)**	**PTIR [a]**	**(95% CI)**
AEs Leading to Premature Study Discontinuation	0.01	(< 0.005, 0.07)	0.03	(0.01, 0.09)	0.02	(0.01, 0.05)
Thromboembolic Events	0.00	-	0.01	(< 0.005, 0.06)	0.01	(< 0.005, 0.03)
Anaphylaxis	0.00	-	0.00	-	0.00	-
HAE Attacks Resulting in In-patient Hospitalization	0.00	-	0.00	-	0.01	(< 0.005, 0.03)
ISRs Graded as Severe	0.00	-	0.00	-	0.00	-
Related SAEs Other Than Specified Above	0.00	-	0.00	-	0.00	-
Antibodies to C1-INH (Inhibitory + Non-inhibitory) [b]	0.06	(0.02, 0.14)	0.09	(0.04, 0.17)	0.07	(0.04, 0.13)

AE=有害事象；C1-INH=C1-インアクチベーター；CI=信頼区間；CSR=総括報告書；HAE=遺伝性血管性浮腫；ISR=注射部位反応；N=治験薬が投与された被験者数；PTIR=人年法による発現率；SAE=重篤な有害事象

[a] 発現事象に基づき解析した PTIR=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各被験者の投与終了日－投与開始日＋1 日の総和）／365.25 日
各有害事象の有無にかかわらず、個々の被験者の試験期間全体での投与日数の和とした。

[b] C1-INH 阻害抗体はいずれの被験者にも認められなかった。C1-INH 非阻害抗体のデータについては被験者ベースで 2.7.4.3.5 に論述する。

注：20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。Safety Population の被験者には、試験期間中すべての用量が投与された被験者もいた。そのため、用量が漸増された 9 例が各用量で 1 回ずつカウントされている。

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-4

表 2.7.4-15　60 IU/kg 投与下で 4 ヵ月ごとに発現した有害事象の要約（3002 試験、Safety Population）

	1st to 4th month (N=70)			5th to 8th month (N=66)			9th to 12th month (N=61)			13th to 16th month (N=58)			17th to 20th month (N=26)			21st to 24th month (N=25)			25th to 28th month (N=21)			29th to 32nd month (N=16)		
	n	**%[a]**	**E**	**n**	**%**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**
Any AEs	43	61.4	323	38	57.6	190	35	57.4	120	14	24.1	59	8	30.8	49	10	40.0	46	2	9.5	40	2	12.5	22
Severity of AEs																								
Mild	35	50.0	286	30	45.5	158	26	42.6	94	10	17.2	48	5	19.2	43	5	20.0	39	1	4.8	36	1	6.3	21
Moderate	18	25.7	36	15	22.7	31	13	21.3	23	4	6.9	8	4	15.4	6	5	20.0	7	2	9.5	4	1	6.3	1
Severe	1	1.4	1	1	1.5	1	3	4.9	3	3	5.2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AEs	3	4.3	3	0	0	0	2	3.3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unrelated	3	4.3	3	0	0	0	2	3.3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs within 24 hours after Injection	36	51.4	254	28	42.4	147	25	41.0	80	8	13.8	44	7	26.9	44	7	28.0	39	1	4.8	37	1	6.3	21
AEs within 24 hours after Injection and / or Related	37	52.9	280	29	43.9	153	26	42.6	86	9	15.5	46	7	26.9	45	8	32.0	42	1	4.8	39	1	6.3	21
AEs Leading to Discontinuation[b]	3	4.3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Related	1	1.4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unrelated	2	2.9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-15　60 IU/kg 投与下で 4 ヵ月ごとに発現した有害事象の要約（3002 試験、Safety Population）（続き）

	1st to 4th month (N=70)			5th to 8th month (N=66)			9th to 12th month (N=61)			13th to 16th month (N=58)			17th to 20th month (N=26)			21st to 24th month (N=25)			25th to 28th month (N=21)			29th to 32nd month (N=16)		
	n	%[a]	E	n	%	E	n	%[a]	E	n	%[a]	E	n	%[a]	E	n	%[a]	E	n	%[a]	E	n	%[a]	E
Outcomes of AEs																								
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Not Recovered / Not Resolved	4	5.7	5	3	4.5	3	7	11.5	7	3	5.2	6	2	7.7	3	3	12.0	3	0	0	0	0	0	0
Recovered / Resolved	42	60.0	317	38	57.6	185	32	52.5	112	12	20.7	53	6	23.1	45	7	28.0	43	2	9.5	40	2	12.5	22
Recovering / Resolving	1	1.4	1	1	1.5	2	1	1.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE=有害事象；E=発現件数；ISS=安全性の併合解析；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 発現率は各期間で本剤が投与されていた被験者数（N）に基づく。

[b] 試験中止に至った有害事象は有害事象発現日に基づく。

被験者及び発現件数は投与された期間に割り付けた。表中の被験者数は 60 IU/kg を投与された被験者、発現件数は 60 IU/kg 投与下で発現した件数となる。

被験者数には 1 件以上の有害事象が発現した被験者を 1 回のみカウントした。

重症度が不明な場合は「重度」、本剤との因果関係が不明な場合は「因果関係あり」、転帰が不明な場合は「未回復」とした。

本表には有害事象が発現した被験者数及びその割合（n［%］）並びに発現件数（E）を示す。

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.1.1a

表 2.7.4-16　60 IU/kg 投与下で 4 ヵ月ごとに 4 例以上に発現した有害事象（3002 試験、Safety Population）

	1st to 4th month (N=70)			5th to 8th month (N=66)			9th to 12th month (N=61)			13th to 16th month (N=58)			17th to 20th month (N=26)			21st to 24th month (N=25)			25th to 28th month (N=21)			29th to 32nd month (N=16)		
	n	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**	**n**	**%[a]**	**E**
有害事象	43	61.4	323	38	57.6	190	35	57.4	120	14	24.1	59	8	30.8	49	10	40.0	46	2	9.5	40	2	12.5	22
感染症および寄生虫症	21	30.0	27	21	31.8	30	20	32.8	26	2	3.4	3	2	7.7	2	3	12.0	4	1	4.8	1	1	6.3	1
鼻咽頭炎	10	14.3	12	10	15.2	13	9	14.8	10	0	0	0	0	0	0	1	4.0	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25	35.7	233	15	22.7	102	11	18.0	59	6	10.3	41	5	19.2	42	2	8.0	36	1	4.8	37	1	6.3	21
注射部位紅斑	9	12.9	87	4	6.1	42	4	6.6	39	3	5.2	36	1	3.8	35	1	4.0	35	1	4.8	36	1	6.3	21
注射部位疼痛	8	11.4	39	2	3.0	5	2	3.3	6	1	1.7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	8	11.4	60	2	3.0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	8	11.4	10	5	7.6	10	7	11.5	9	1	1.7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	6	8.6	7	3	4.5	5	4	6.6	6	1	1.7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

E=発現件数；ISS=安全性の併合解析；MedDRA=ICH 国際医薬用語集；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 発現率は各期間で本剤が投与されていた被験者数（N）に基づく。

4 ヵ月ごとに 4 例以上に発現した有害事象のみを本表に示す。

被験者及び発現件数は投与された期間に割り付けた。表中の被験者数は 60 IU/kg を投与された被験者、発現件数は 60 IU/kg 投与下で発現した件数となる。

被験者数には 1 件以上の同一の有害事象（器官別大分類／基本語）が発現した被験者を 1 回のみカウントした。

本表には有害事象が発現した被験者数及びその割合（n［%］）並びに発現件数（E）を示す。

MedDRA version 18.0.

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.2.1a

2001 試験

被験者の大部分（94.4%［18 例中 17 例］）に 1 件以上の有害事象が発現し、このうち 14 例（82.4%）には本剤投与後 24 時間以内に有害事象が発現した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.2）。本剤の用量による影響は認められず、有害事象が発現した被験者の割合は、1,500 IU（20 IU/kg）投与で 83.3%（12 例中 10 例）、3,000 IU（40 IU/kg）投与で 66.7%（12 例中 8 例）、6,000 IU（80 IU/kg）投与で 75.0%（12 例中 9 例）であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.6）。ほとんどの被験者（66.7%［18 例中 12 例］）の有害事象は軽度から中等度であった。治験薬との因果関係ありと報告された有害事象が発現した被験者は、3,000 IU（40 IU/kg）投与（1 例）又は 6,000 IU（80 IU/kg）投与（2 例）よりも 1,500 IU（20 IU/kg）投与（5 例）で多かった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.3）。重篤な有害事象は全体で 2 例（1 例［失神］は Berinert 投与期、1 例［血液量減少性ショック］は 6,000 IU［80 IU/kg］投与）に発現した。いずれの事象も本剤投与との因果関係なしと報告された（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.3）。本試験期間中、死亡又は試験中止に至る有害事象は認められなかった。

最も多く報告された有害事象（145 件中 66 件）は器官別大分類で「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、そのほとんどが注射部位反応であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 14.3 Table 8.3.6）。主な有害事象（基本語）は、注射部位紅斑（35.3%、6 例）、注射部位疼痛（29.4%、5 例）、遺伝性血管浮腫（29.4%、5 例）、注射部位腫脹（17.6%、3 例）、鼻咽頭炎（17.6%、3 例）、頭痛（17.6%、3 例）及び悪心（17.6%、3 例）であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.6）。遺伝性血管浮腫は 5 例（27.8%）に発現した（1,500 IU［20 IU/kg］投与で 2 例、3,000 IU［40 IU/kg］投与で 2 例、6,000 IU［80 IU/kg］投与で 1 例）。ほとんどの有害事象が投与期 2 に発現した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 14.3 Table 8.3.12）。

有害事象の報告に体重あたりの本剤投与量の影響は認められず、体重あたりの予定投与量別の発現率は、20 IU/kg 以下で 83.3%、20 超 45 IU/kg 以下で 69.2%、45 超 90 IU/kg 以下で 76.9%、90 IU/kg 超で 75.0%であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.9）。

2.7.4.2.1.1.1　注射部位反応

海外第 3 相試験併合集団

海外第 3 相試験併合集団で認められた主な有害事象は注射部位反応であり、発現頻度は本剤併合集団（投与あたり 0.08 件）とプラセボ併合集団（投与あたり 0.09 件）で同程度であった。

併合集団では、注射部位反応が発現した被験者の割合は投与間で同程度であったが、発現件数は 60 IU/kg（46.9%、657 件）よりも 40 IU/kg（48.4%、966 件）で多く、この発現件数の差は用量相関性を示唆するものではなかった（表 2.7.4-17）。3001 試験及び 3002 試験で発現した注射部位反応を合計すると、いずれの用量（40 IU/kg 及び 60 IU/kg）でも、比較的少数の被験者に多くの注射部位反応が発現した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.2.2.2 and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.2.2.2）。MedDRA 基本語別に有害事象を解析したため、1 回の本剤投与

に対して複数の有害事象が報告可能であったことは考慮すべき重要な点である。注射部位反応の大部分（40 IU/kg：966 件中 929 件、60 IU/kg：657 件中 599 件）は投与後 24 時間以内に発現した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1.1 and 表 2.7.4-17）。

全体として、注射部位反応の大部分は軽度（1,840 件中 1,793 件）であり（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1.1）、発現後 1 日以内に回復した（1,840 件中 1,457 件）（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.9 and 表 2.7.4-18）。3001 試験では、プラセボ投与の 1 例に重度の注射部位反応（注射部位疼痛）が発現した（2.7.4.1.1.2 参照）。重篤な注射部位反応又は投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

全体として、主な注射部位反応は注射部位疼痛（40 IU/kg：23 例［25.3%］、60 IU/kg：17 例［17.3%］）及び注射部位紅斑（40 IU/kg：17 例［18.7%］、60 IU/kg：20 例［20.4%］）であった（表 2.7.4-19）。

表 2.7.4-17　注射部位反応の要約（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 91)				60 IU/kg CSL830 (N = 98)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [a]				Combined Placebo (N = 86)			
	n	% [b]	E	E / Inj. [c]	n	% [b]	E	E / Inj. [c]	n	% [b]	E	E / Inj. [c]	n	% [b]	E	E / Inj. [c]
ISRs	44	48.4	966	0.10	46	46.9	657	0.06	82	55.4	1628	0.08	21	24.4	212	0.09
Related	44	48.4	966	0.10	44	44.9	649	0.06	80	54.1	1619	0.08	20	23.3	210	0.09
Severity of ISRs																
Mild	44	48.4	958	0.10	44	44.9	629	0.06	80	54.1	1592	0.07	20	23.3	201	0.08
Moderate	4	4.4	8	< 0.005	13	13.3	28	< 0.005	17	11.5	36	< 0.005	5	5.8	10	< 0.005
Severe	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	1	1.2	1	< 0.005
Serious ISRs	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
ISRs within 24 hrs after Inj.	43	47.3	929	0.10	43	43.9	599	0.05	78	52.7	1532	0.07	21	24.4	192	0.08
ISRs within 24 hrs after Inj. and / or Related	44	48.4	966	0.10	46	46.9	656	0.06	82	55.4	1627	0.08	21	24.4	212	0.09
ISRs Leading to Discontinuation [d]	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
Outcomes of ISRs																
Death	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
Not Recovered / Not Resolved	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
Recovered / Resolved	44	48.4	966	0.10	46	46.9	657	0.06	82	55.4	1628	0.08	21	24.4	212	0.09

E=発現件数；Inj.=投与；ISR=注射部位反応；ISS=安全性の併合解析；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を通して又は 3002 試験期間中に 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の両用量を投与することが可能であったため、本剤を 1 回以上投与された被験者数（CSL830 ≥ 40 IU/kg）は、40 IU/kg 投与の列と 60 IU/kg 投与の列の被験者数の和とはならない。なお、3002 試験期間中に 4 例が 80 IU/kg に増量し、80 IU/kg 投与で得られたデータは 40 IU/kg 以上の列（CSL830 ≥ 40 IU/kg）に含めた。

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（1 件以上の有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量が投与された被験者数［N］）

[c] E / Inj.=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各用量を投与した合計回数）

[d] 試験中止に至った有害事象は、有害事象発現日に投与されていた用量で集計した。

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1.1 and Table 14.3.1.4.1.2

表 2.7.4-18　すべての注射部位反応（器官別大分類）及び高頻度（被験者の 10%以上）に発現した注射部位反応の重症度及び持続時間（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 91)			60 IU/kg CSL830 (N = 98)			≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [a]			Combined Placebo (N = 86)		
	n	% [b]	E	n	% [b]	E	n	% [b]	E	n	% [b]	E
一般・全身障害および投与部位の状態	44	48.4	966	46	46.9	657	82	55.4	1628	21	24.4	212
Severity: Mild	44	48.4	958	44	44.9	629	80	54.1	1592	20	23.3	201
Severity: Moderate	4	4.4	8	13	13.3	28	17	11.5	36	5	5.8	10
Severity: Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.2	1
Duration: 1 Day	37	40.7	715	37	37.8	551	67	45.3	1266	16	18.6	191
Duration: 2 Days	20	22.0	186	8	8.2	53	28	18.9	241	4	4.7	10
Duration: 3 Days	6	6.6	21	6	6.1	9	13	8.8	33	0	0	0
Duration: > 3 Days	15	16.5	44	18	18.4	44	32	21.6	88	8	9.3	11
注射部位疼痛	23	25.3	301	17	17.3	70	38	25.7	371	9	10.5	43
Severity: Mild	23	25.3	294	17	17.3	63	38	25.7	357	6	7.0	33
Severity: Moderate	4	4.4	7	4	4.1	7	8	5.4	14	4	4.7	9
Severity: Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.2	1
Duration: 1 Day	22	24.2	283	15	15.3	64	35	23.6	347	9	10.5	41
Duration: 2 Days	4	4.4	10	2	2.0	3	6	4.1	13	1	1.2	1
Duration: 3 Days	0	0	0	2	2.0	2	2	1.4	2	0	0	0
Duration: > 3 Days	5	5.5	8	1	1.0	1	6	4.1	9	1	1.2	1
注射部位紅斑	17	18.7	131	20	20.4	351	34	23.0	482	12	14.0	60
Severity: Mild	17	18.7	130	18	18.4	343	33	22.3	473	12	14.0	60
Severity: Moderate	1	1.1	1	5	5.1	8	6	4.1	9	0	0	0
Severity: Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Duration: 1 Day	15	16.5	110	18	18.4	340	30	20.3	450	10	11.6	55
Duration: 2 Days	7	7.7	11	3	3.1	5	10	6.8	16	2	2.3	4
Duration: 3 Days	1	1.1	2	1	1.0	1	2	1.4	3	0	0	0
Duration: > 3 Days	4	4.4	8	3	3.1	5	7	4.7	13	1	1.2	1

表 2.7.4-18　すべての注射部位反応（器官別大分類）及び高頻度（被験者の 10%以上）に発現した注射部位反応の重症度及び持続時間（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）（続き）

	40 IU/kg CSL830 (N = 91)			60 IU/kg CSL830 (N = 98)			≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [a]			Combined Placebo (N = 86)		
	n	% [b]	E	n	% [b]	E	n	% [b]	E	n	% [b]	E
注射部位内出血	10	11.0	61	11	11.2	27	21	14.2	93	5	5.8	7
Severity: Mild	10	11.0	61	9	9.2	25	19	12.8	91	5	5.8	7
Severity: Moderate	0	0	0	2	2.0	2	2	1.4	2	0	0	0
Severity: Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Duration: 1 Day	4	4.4	33	3	3.1	11	7	4.7	44	1	1.2	2
Duration: 2 Days	6	6.6	15	2	2.0	2	9	6.1	19	1	1.2	2
Duration: 3 Days	2	2.2	3	1	1.0	1	4	2.7	7	0	0	0
Duration: > 3 Days	5	5.5	10	7	7.1	13	12	8.1	23	3	3.5	3

E=発現件数；ISS=安全性の併合解析；MedDRA=ICH 国際医薬用語集；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を通して又は 3002 試験期間中に 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の両用量を投与することが可能であったため、本剤を 1 回以上投与された被験者数（CSL830 ≥ 40 IU/kg）は、40 IU/kg 投与の列と 60 IU/kg 投与の列の被験者数の和とはならない。なお、3002 試験期間中に 4 例が 80 IU/kg に増量し、80 IU/kg 投与で得られたデータは 40 IU/kg 以上の列（CSL830 ≥ 40 IU/kg）に含めた。

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（1 件以上の有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量が投与された被験者数［N］）

MedDRA version 23.1.

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.5.1 and Table 14.3.1.4.9

表 2.7.4-19　注射部位反応：器官別大分類及び基本語（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 91)				60 IU/kg CSL830 (N = 98)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [a]				Combined Placebo (N = 86)			
	n	% [b]	E	E / Inj. [c]	n	% [b]	E	E / Inj. [c]	n	% [b]	E	E / Inj. [c]	n	% [b]	E	E / Inj. [c]
一般・全身障害および投与部位の状態	44	48.4	966	0.10	46	46.9	657	0.06	82	55.4	1628	0.08	21	24.4	212	0.09
注射部位疼痛	23	25.3	301	0.03	17	17.3	70	0.01	38	25.7	371	0.02	9	10.5	43	0.02
注射部位紅斑	17	18.7	131	0.01	20	20.4	351	0.03	34	23.0	482	0.02	12	14.0	60	0.02
注射部位内出血	10	11.0	61	0.01	11	11.2	27	< 0.005	21	14.2	93	<0.005	5	5.8	7	< 0.005
注射部位反応	6	6.6	76	0.01	8	8.2	72	0.01	13	8.8	148	0.01	0	0	0	0.00
注射部位硬結	7	7.7	27	< 0.005	7	7.1	10	< 0.005	12	8.1	37	< 0.005	2	2.3	4	< 0.005
注射部位腫脹	5	5.5	20	<0.005	5	5.1	41	< 0.005	9	6.1	61	< 0.005	4	4.7	24	0.01
注射部位出血	6	6.6	18	< 0.005	4	4.1	29	< 0.005	10	6.8	47	< 0.005	4	4.7	4	< 0.005
注射部位血腫	8	8.8	13	< 0.005	4	4.1	12	< 0.005	11	7.4	25	< 0.005	1	1.2	1	< 0.005
注射部位浮腫	6	6.6	155	0.02	0	0	0	0.00	6	4.1	155	0.01	3	3.5	63	0.03
注射部位そう痒感	3	3.3	96	0.01	2	2.0	6	< 0.005	5	3.4	102	<0.005	1	1.2	1	< 0.005
注射部位発疹	1	1.1	51	0.01	2	2.0	2	< 0.005	3	2.0	53	< 0.005	1	1.2	3	< 0.005
注射部位不快感	1	1.1	11	<0.005	1	1.0	1	< 0.005	2	1.4	12	< 0.005	0	0	0	0.00
注射部位蕁麻疹	2	2.2	4	< 0.005	0	0	0	0.00	2	1.4	4	< 0.005	0	0	0	0.00
注射部位分泌物	0	0	0	0.00	1	1.0	2	< 0.005	1	0.7	2	< 0.005	1	1.2	1	< 0.005
注射部位熱感	1	1.1	1	< 0.005	1	1.0	2	< 0.005	2	1.4	3	< 0.005	0	0	0	0.00
注射部位漏出 [d]	0	0	0	0.00	1	1.0	20	< 0.005	1	0.7	20	< 0.005	0	0	0	0.00
注射部位知覚低下	0	0	0	0.00	1	1.0	11	< 0.005	1	0.7	11	< 0.005	0	0	0	0.00
注射部位冷感	0	0	0	0.00	1	1.0	1	< 0.005	1	0.7	1	< 0.005	0	0	0	0.00
注射部位丘疹	1	1.1	1	< 0.005	0	0	0	0.00	1	0.7	1	< 0.005	0	0	0	0.00
注射部位瘢痕	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	1	1.2	1	< 0.005

CSR=総括報告書；E=発現件数；ISS=安全性の併合解析；MedDRA=ICH 国際医薬用語集；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を通して又は 3002 試験期間中に 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の両用量を投与することが可能であったため、本剤を 1 回以上投与された被験者数（CSL830 ≥ 40 IU/kg）は、40 IU/kg 投与の列と 60 IU/kg 投与の列の被験者数の和とはならない。なお、3002 試験期間中に 4 例が 80 IU/kg に増量し、80 IU/kg 投与で得られたデータは 40 IU/kg 以上の列（CSL830 ≥ 40 IU/kg）に含めた。

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（1 件以上の有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量が投与された被験者数［N］）

[c] E / Inj.=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各用量を投与した合計回数）

[d] 60 IU/kg 投与中、1 例に注射部位漏出が発現した。当該被験者で報告されたすべての報告事象名は「injection site is leaking（注射部位の漏出）」であった。

注：MedDRA 基本語で有害事象を解析したため、1 回の投与で複数の注射部位反応が報告された場合がある。

MedDRA version 23.1.

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.2.1 and Table 14.3.1.4.2.2; Module 5.3.5.2 Study 3002 CSR, Listing 16.2.7.2.

3003 試験

本試験中に発現した主な有害事象は注射部位反応であり、少数の被験者に多くの注射部位反応が発現した。具体的には、2 例（22.2%）に 44 件中 43 件の注射部位反応が発現した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.2.1）。

注射部位反応は、本剤投与の大部分（84.8%、総投与回数 277 回中 235 回）ではみられなかったが、14.4%で 1 件以上、0.7%で 2 件発現した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.3.1.9）。注射部位反応の大部分（44 件中 38 件）が投与後 24 時間以内に発現した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-5）。

主な注射部位反応は、基本語別で注射部位疼痛（2 例に 3 件）、注射部位紅斑（1 例に 25 件）及び注射部位反応（1 例に 16 件）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-4）。全体として、ほとんどの注射部位反応は軽度であり、投与後 24 時間以内に発現し、発現後 2 日以内に回復した。1 例に注射部位腫脹の大きさから重度と判定された注射部位反応が 7 件発現したが、本剤投与は継続され、日常生活への影響も報告されなかった。当該被験者の叙述を Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.3.2 に示す。本試験期間中に重篤な注射部位反応及び試験中止に至った注射部位反応は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 12-5）。

3001 試験

本試験中に発現した主な有害事象は注射部位反応であり、注射部位反応が発現した被験者の割合は、すべての投与で同程度であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-6）が、発現件数は 60 IU/kg 投与シークエンスよりも 40 IU/kg 投与シークエンスで多く、少数の被験者に集中して発現した。注射部位反応は、40 IU/kg 投与シークエンスでは、3 例に 40 IU/kg 投与で 274 件中 193 件（70.4%）、プラセボ投与で 149 件中 123 件（82.5%）発現した。60 IU/kg 投与シークエンスでは、1 例に 60 IU/kg 投与で 103 件中 28 件（27.2%）、プラセボ投与で 63 件中 41 件（65.1%）発現した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.2.2.2）。

本剤投与後 24 時間以内に 1 件以上の注射部位反応が発現した割合は、高容量の 60 IU/kg 投与（1,320 回中 4.6%）よりも 40 IU/kg 投与（1,307 回中 12.0%）で高かった。注射部位反応の大部分は投与後 24 時間以内に発現した（40 IU/kg 投与：274 件中 262 件、60 IU/kg 投与：103 件中 90 件）。

主な注射部位反応（本剤併合集団又はプラセボ併合集団の 5%以上に発現）は、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位浮腫、注射部位疼痛及び注射部位腫脹であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-10）。全体に、ほとんどの注射部位反応は軽度で、投与後 24 時間以内に発現し、発現後 1 日以内に回復した。重度の注射部位反応は、本剤投与中では認められなかったが、プラセボ投与では注射部位疼痛が 1 件発現した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-6）。

3002 試験

本試験期間中に発現した有害事象の大部分は注射部位反応であった。注射部位反応が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（35 例［55.6%］に 692 件）と 60 IU/kg 投与（32 例［45.7%］に 554 件）で同程度であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-6）。少数の被験者に多くの注射部位反応が発現し、試験全体では、4 例に 1,251 件中 675 件（54.0%）の注射部位反応が発現した。これら 4 例が本試験期間中に本剤を投与された回数は、18,699 回中 578 回であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.3.1 and Table 14.3.1.4.2.1）。4 例中 2 例は 40 IU/kg にランダム化後増量はしておらず（300 件）、1 例は 60 IU/kg にランダム化後増量しておらず（260 件）、1 例は 40 IU/kg にランダム化後 60 IU/kg に増量した（40 IU/kg 投与で 54 件、60 IU/kg 投与で 61 件）。

本剤投与後 24 時間以内に 1 件以上の注射部位反応が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（8,460 回中約 8%）と 60 IU/kg 投与（9,902 回中約 6%）で同程度であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.3.1.4.1.2）。注射部位反応の大部分は投与後 24 時間以内に発現した（40 IU/kg 投与：692 件中 667 件、60 IU/kg 投与：554 件中 509 件）。

全体として、主な注射部位反応（発現した被験者の割合が高く、件数が多い）は、注射部位疼痛及び注射部位紅斑であった。注射部位反応の大部分は軽度で、発現後 1 日以内に回復した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-6）。本試験期間中に、重度の注射部位反応、重篤な注射部位反応及び試験中止に至った注射部位反応は認められなかった。

2001 試験

有害事象の大部分は注射部位反応であり、1,500 IU（20 IU/kg）投与で 91.7%（12 例中 11 例）、3,000 IU（40 IU/kg）投与で 66.7%（12 例中 8 例）、6,000 IU（80 IU/kg）投与で 91.7%（12 例中 11 例）に発現した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.7）。本剤投与量の影響は認められなかった。主な注射部位反応は、注射処置後の注射部位疼痛及び注射部位腫脹（いずれも 82.4%［17 例中 14 例］）であった。ほとんどの事象は軽度から中等度であり、3 日以内に回復した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.8）。中等度の注射部位腫脹が発現した被験者は 6,000 IU（80 IU/kg）投与（41.7%［12 例中 5 例］）で多く（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.2.2.2）、投与された用量と関連している可能性があった。

2.7.4.2.1.1.2　注射部位反応以外の有害事象

海外第 3 相試験併合集団

注射部位反応以外の有害事象は、40 IU/kg 投与（73.6%、326 件）と 60 IU/kg 投与（75.5%、351 件）で同様の割合の被験者に認められた（表 2.7.4-20）。発現頻度はプラセボ併合集団（1 投与年あたり 5.27 件）よりも本剤併合集団（40 IU/kg：1 投与年あたり 3.35 件、60 IU/kg：1 投与年あたり 3.11 件）で低かった。総合すると、これらのデータから本剤投与量と注射部位反応以外の有害事象の関連性は示唆されなかった。

注射部位反応以外の有害事象の大部分は本剤と因果関係なしと報告され、重症度は軽度であり、転帰は回復であった（表 2.7.4-20）。

海外第 3 相試験併合集団では、本剤併合集団で発現した主な注射部位反応以外の有害事象は、上咽頭炎（27.0%）、頭痛（14.2%）、上気道感染（13.5%）、関節痛（9.5%）、背部痛（8.8%）、悪心（8.1%）及び尿路感染（7.4%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.2.1）。頭痛、上気道感染、尿路感染及び背部痛の発現率は、プラセボ併合集団よりも本剤併合集団で低かった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.2.2）。悪心の発現率は、本剤併合集団とプラセボ併合集団で同程度であった。2.7.4.2.1.1.1 に示したように、上咽頭炎の発現率はプラセボ併合集団よりも本剤併合集団で高く、40 IU/kg よりも 60 IU/kg 投与でより高頻度に報告された。

表 2.7.4-20　注射部位反応以外の有害事象の要約（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 91)				60 IU/kg CSL830 (N = 98)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 148) [a]				Combined Placebo (N = 86)			
	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]	n	% [b]	E	Rate / Year [c]
AEs other than ISRs	67	73.6	326	3.35	74	75.5	351	3.11	120	81.1	686	3.21	48	55.8	133	5.27
Related	9	9.9	14	0.14	6	6.1	12	0.11	14	9.5	26	0.12	4	4.7	4	0.16
Severity of AEs other than ISRs																
Mild	53	58.2	205	2.11	59	60.2	217	1.92	97	65.5	425	1.99	36	41.9	87	3.45
Moderate	40	44.0	108	1.11	44	44.9	123	1.09	78	52.7	234	1.10	23	26.7	38	1.51
Severe	10	11.0	13	0.13	8	8.2	11	0.10	19	12.8	27	0.13	5	5.8	8	0.32
Serious AEs other than ISRs	4	4.4	6	0.06	5	5.1	6	0.05	9	6.1	13	0.06	2	2.3	3	0.12
Related	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	1	1.2	1	0.04
AEs other than ISRs within 24 hrs after Inj.	55	60.4	181	1.86	59	60.2	185	1.64	105	70.9	372	1.74	31	36.0	55	2.18
AEs other than ISRs within 24 hrs after Inj. and / or Related	55	60.4	184	1.89	59	60.2	188	1.67	105	70.9	378	1.77	32	37.2	56	2.22
AEs other than ISRs Leading to Discontinuation [d]	1	1.1	1	0.01	5	5.1	5	0.04	6	4.1	6	0.03	1	1.2	1	0.04
Related	1	1.1	1	0.01	2	2.0	2	0.02	3	2.0	3	0.01	1	1.2	1	0.04
Outcomes of AEs other than ISRs																
Death	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
Not Recovered / Not Resolved	12	13.2	19	0.20	23	23.5	35	0.31	34	23.0	55	0.26	10	11.6	11	0.44
Recovered / Resolved	66	72.5	301	3.09	69	70.4	310	2.75	115	77.7	618	2.89	45	52.3	120	4.76
Recovering / Resolving	5	5.5	6	0.06	1	1.0	4	0.04	7	4.7	11	0.05	1	1.2	1	0.04
Recovered / Resolved with Sequelae	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00	0	0	0	0.00
Unknown	0	0	0	0.00	2	2.0	2	0.02	2	1.4	2	0.01	1	1.2	1	0.04

AE=有害事象；E=発現件数；Inj.=投与；ISR=注射部位反応；ISS=安全性の併合解析；N=治験薬が投与された被験者数；n=1 件以上の有害事象が発現した被験者数

[a] 3001 試験及び 3002 試験の 2 試験を通して又は 3002 試験期間中に 40 IU/kg 及び 60 IU/kg の両用量を投与することが可能であったため、本剤を 1 回以上投与された被験者数（CSL830 ≥ 40 IU/kg）は、40 IU/kg 投与の列と 60 IU/kg 投与の列の被験者数の和とはならない。なお、3002 試験期間中に 4 例が 80 IU/kg に増量し、80 IU/kg 投与で得られたデータは 40 IU/kg 以上の列（CSL830 ≥ 40 IU/kg）に含めた。

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（1 件以上の有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量が投与された被験者数［N］）

[c] Rate / Year=（各用量投与中に記録された有害事象の合計件数）／（各用量への合計曝露期間［日］）／365.25 日

[d] 試験中止に至った有害事象は、有害事象発現日に投与されていた用量で集計した。

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.1.1 and Table 14.3.1.5.1.2

3003 試験

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

3001 試験

注射部位反応以外の有害事象が発現した被験者の割合は、本剤併合集団とプラセボ併合集団で同じであった（いずれも被験者の 55.8%）（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-13）。注射部位反応同様、明確な用量相関性はみられなかった。注射部位反応以外の有害事象の発現件数は、60 IU/kg 投与（被験者の 58.1%に 54 件）よりも 40 IU/kg 投与（被験者の 53.5%に 68 件）で多かった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.3.1.1）。

本剤併合集団で報告された主な注射部位反応以外の有害事象は、鼻咽頭炎（10.5%）、上気道感染（7.0%）、腹痛（4.7%）、筋肉痛（4.7%）及び浮動性めまい（4.7%）であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.3.2.1）。

- 主な事象は鼻咽頭炎で、10 件が本剤併合集団、6 件がプラセボ併合集団で報告された。本事象は 40 IU/kg 投与（1 例［2.3%］に 1 件）よりも 60 IU/kg 投与（8 例［18.6%］に 9 件）で高頻度に報告された。
- 上気道感染の発現件数は、本剤併合集団（40 IU/kg 投与及び 60 IU/kg 投与で各 3 件）とプラセボ併合集団（高容量プラセボ投与及び低容量プラセボ投与で各 3 件）で等しかった。
- 腹痛の発現件数は、本剤併合集団（40 IU/kg 投与で 3 件、60 IU/kg 投与で 2 件）とプラセボ併合集団（高容量プラセボ投与で 5 件、低容量プラセボ投与で 0 件）で同じであった。
- 筋肉痛の発現件数は、本剤併合集団（40 IU/kg 投与及び 60 IU/kg 投与で各 2 件）とプラセボ併合集団（低容量プラセボ投与で 4 件、高容量プラセボ投与で 0 件）で同じであった。
- 浮動性めまいは、プラセボ併合集団（低容量プラセボ投与で 1 件、高容量プラセボ投与で 0 件）よりも本剤併合集団（40 IU/kg 投与で 4 例［9.3%］に 5 件）で高頻度に報告された。

本剤投与及びプラセボ投与のいずれでも重度の有害事象の発現は少なかった（本剤併合集団：122 件中 5 件、プラセボ併合集団：132 件中 8 件）。注射部位反応以外の有害事象の大部分は軽度で、因果関係なしと報告され、転帰は回復であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-13）。因果関係があり、転帰が未回復と報告された事象は、無力症（軽度、40 IU/kg 投与）、腹痛（軽度、60 IU/kg 投与）及び頭痛（中等度、プラセボ投与）であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-15）。

3 例に重篤な有害事象が 4 件認められた。プラセボ投与で肺塞栓症の重篤な有害事象が 1 件発現し、試験中止に至った（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 12-15）。その他 3 件の重篤な有害

事象は、治験薬との因果関係なしと報告された。その他に試験中止に至った事象は認められなかった。

3002 試験

注射部位反応以外の有害事象を発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（50 例［79.4%］）と 60 IU/kg 投与（56 例［80.0%］）で同程度であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-11）。注射部位反応同様、明確な用量相関性は認められなかった。

本剤併合集団で報告された主な注射部位反応以外の有害事象は、鼻咽頭炎（25.4%）、頭痛（15.9%）及び上気道感染（12.7%）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.3.1.5.2.1）。

重度の注射部位反応以外の有害事象の報告は少なかった（560 件中 21 件）（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-11）。これらの事象の大部分は軽度で、転帰は回復であった。因果関係ありと報告された事象（7 例に 9 件）の大部分が中等度であり、9 件中 6 件は転帰が回復であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-12）。

重篤な有害事象が 9 例に 12 件認められた（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 12-11）。重篤な有害事象はすべて本剤との因果関係なしと報告された。60 IU/kg 投与で急性心筋梗塞の重篤な有害事象が 1 件発現し、試験中止に至った（2.7.4.2.1.3）。この試験中止に至った重篤な有害事象に加えて、非重篤な有害事象が 3 例に 3 件（40 IU/kg 投与で筋肉痛［因果関係あり］並びに 60 IU/kg 投与で関節痛［因果関係なし］及び頭痛［因果関係あり］）が発現し、試験中止に至った（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.5）。その他に試験中止に至った有害事象はなかった。

2001 試験

2001 試験では、注射部位反応と注射部位反応以外の有害事象を区別して評価していない。

2.7.4.2.1.2　死亡

本剤の臨床プログラムでは、死亡はなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を以下に示す。

- 3001 試験：Module 2.7.6.6.2 及び Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.2
- 3002 試験：Module 2.7.6.6.3 及び Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2
- 2001 試験：Module 2.7.6.6.1 及び Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 14.3.3

海外第 3 相試験併合集団

海外第 3 相試験併合集団では、重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、40 IU/kg 投与（4.4%）と 60 IU/kg 投与（5.1%）で同程度であった（表 2.7.4-6）。重篤な有害事象の発現頻度に明らかな用量相関性は認められず、40 IU/kg 投与で 1 投与年あたり 0.06 件、60 IU/kg 投与で 1 投与年あたり 0.05 件、プラセボ併合集団で 1 投与年あたり 0.12 件であった。

3003 **試験**

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

3001 **試験**

3001 試験では、血栓塞栓性事象が 1 件（肺塞栓症の重篤な有害事象）認められた。報告時、治験責任医師は盲検下であり、当該肺塞栓症は治験薬（プラセボ）との因果関係ありと判定した。当該事象のほかに治験薬との因果関係ありと報告された重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4-21）。

- 被験者番号[redacted]027-0001 は 5[redacted]歳女性で、治療期 1 でプラセボ投与中に肺塞栓症の重篤な有害事象が発現した。本試験期間中、被験者は本剤を投与されておらず、HAE 発作の治療に Berinert とフィラジルを使用していた。本事象は重度で、試験中止に至り、転帰は回復であった。被験者には血栓塞栓性事象の家族歴（父親、兄又は弟及び姉又は妹に同年代で血栓塞栓性事象が発現）があった。被験者には大量喫煙歴があり、3001 試験での治験薬の初回投与前に症状が認められていた。詳細は、Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.2 及び Module 2.7.6.6.2 の被験者の叙述に示す。

3002 **試験**

3002 試験では、血栓塞栓性事象が 1 件（急性心筋梗塞の重篤な有害事象）認められた。この急性心筋梗塞の事象を含め、本剤との因果関係ありと報告された重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4-21）。

- 被験者番号[redacted]027-0002 は 4[redacted]歳女性で、本剤 60 IU/kg 投与中に重篤な急性心筋梗塞が発現した。当該事象は、治験責任医師により本剤との因果関係なしと報告された。心臓専門医の評価では、当該事象は、「特発性冠動脈血栓症ではなく、軽度の血栓形成に関連したアテローム動脈硬化性プラーク破裂の自然発症」が原因である可能性があると結論付けられた。当該被験者は、過体重、大量喫煙者（多年にわたり 1 日 20 本超）であり、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症を有していた。当該事象は試験中止に至った。当該事象は重度と判定された。当該事象の転帰は回復であった。詳細は、Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2 及び Module 2.7.6.6.3 の被験者の叙述に示す。

表 2.7.4-21　海外第 3 相試験で認められた重篤な有害事象（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）

試験番号／治療期	被験者番号	年齢／性別	器官別大分類／基本語	発現日／消失日	持続期間（日）	重症度	因果関係	処置／転帰
低容量プラセボ								
3001 / TP2	[redacted]143-0005	[redacted] / F	先天性、家族性および遺伝性障害／遺伝性血管浮腫	10 / 10	1	中等度	なし	用量変更なし／回復
			神経系障害／失神	10 / 10	1	中等度	なし	用量変更なし／回復
高容量プラセボ								
3001 / TP1	[redacted]027-0001	[redacted] / F	呼吸器、胸郭および縦隔障害／肺塞栓症	53 / 171	119	重度	あり	投与中止／回復
CSL830 40 IU/kg								
3001 / TP2	[redacted]147-0003	[redacted] / F	感染症および寄生虫症／尿路性敗血症	4 / 6	3	重度	なし	用量変更なし／回復
3002 / TP2	[redacted]147-0003	[redacted] / F	代謝および栄養障害／脱水	5 / 6	2	重度	なし	用量変更なし／回復
			代謝および栄養障害／低カリウム血症	5 / 6	2	重度	なし	用量変更なし／回復
3002 / TP2	[redacted]023-1001	[redacted] / F	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）／びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	58 / NA	継続	重度	なし	用量変更なし／軽快
3002 / TP2	[redacted]082-1006	[redacted] / M	傷害、中毒および処置合併症／挫傷	113 / 115	3	重度	なし	用量変更なし／回復
3002 / TP2	[redacted]151-1006	[redacted] / F	感染症および寄生虫症／気管支炎	117 / 135	19	中等度	なし	用量変更なし／回復

表 2.7.4-21　海外第 3 相試験で認められた重篤な有害事象（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）（続き）

試験番号／治療期	被験者番号	年齢／性別	器官別大分類／基本語	発現日／消失日	持続期間（日）	重症度	因果関係	処置／転帰
CSL830 60 IU/kg								
3002 / TP1	[redacted]027-0002	4[redacted] / F	心臓障害／急性心筋梗塞	35 / 39	5	重度	なし	投与中止／回復
3002 / TP2	[redacted]151-0002	4[redacted] / F	神経系障害／浮動性めまい	89 / 89	1	中等度	なし	投与中断／回復
			一般・全身障害および投与部位の状態／胸痛	89 / 92	4	中等度	なし	投与中断／回復
3002 / TP2	[redacted]223-0002	6[redacted] / M	感染症および寄生虫症／肺炎	158 / 168	11	重度	なし	用量変更なし／回復
3002 / EXT			先天性、家族性および遺伝性障害／遺伝性血管浮腫	252 / 258	7	重度	なし	用量変更なし／回復
3002 / TP1	[redacted]024-1001	2[redacted] / F	肝胆道系障害／胆石症	18 / 107	90	中等度	なし	用量変更なし／回復
3002 / TP1	[redacted]082-1010	4[redacted] / F	眼障害／複視	113 / NA	継続	軽度	なし	用量変更なし／未回復

CSR=総括報告書；EXT=継続投与期；F=女性；M=男性；NA=該当なし；TP=治療期
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.7.4 and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.4

2001 試験

2001 試験では、重篤な有害事象が Berinert 1,300 IU を投与された 1 例（失神［中等度］）及び投与期 2 で本剤 6,000 IU［80 IU/kg］の投与初日であった 1 例（血液量減少性ショック［重度］）発現した（表 2.7.4-22）。いずれも治験薬との因果関係なしと報告され、同日に回復した。

表 2.7.4-22　重篤な有害事象（2001 試験、Safety Population）

投与期／用量	被験者番号	年齢／性別	器官別大分類／基本語	持続期間（日）	重症度	因果関係	処置／転帰
Berinert	[redacted]143-0001	2[redacted]／F	神経系障害／失神	1	中等度	なし	用量変更なし／回復
Period 2 / CSL830 6000 IU	[redacted]061-0002	2[redacted]／F	血管障害／血液量減少性ショック	1	重度	なし	用量変更なし／回復

CSR=総括報告書；F=女性
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Appendix 16.2, Listing 8.2.5

2.7.4.2.1.4　**その他の重要な有害事象**

海外第 3 相試験併合集団

海外第 3 相試験併合集団では、7 例（本剤併合集団：6 例、プラセボ併合集団：1 例［有害事象発現日の投与内容に基づく］）に投与中止に至った有害事象が認められた。（表 2.7.4-23）。これらの有害事象はいずれも注射部位反応ではなかった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1.1）。

3003 試験

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

3001 試験

3001 試験では、本剤投与で 1 例及びプラセボ投与で 2 例に投与中止に至った有害事象が発現した。このうち、プラセボ投与の 1 例（肺塞栓症）及び 60 IU/kg 投与の 1 例（蕁麻疹）に発現した有害事象が、治験薬との因果関係ありと報告された（表 2.7.4-23）。

3002 試験

3002 試験では、40 IU/kg 投与の 1 例及び 60 IU/kg 投与の 3 例に投与中止に至った有害事象が発現した。このうち、40 IU/kg 投与の 1 例（筋肉痛）及び 60 IU/kg 投与の 1 例（頭痛）に発現した有害事象が、本剤との因果関係ありと報告された（表 2.7.4-23）。

表 2.7.4-23　海外第 3 相試験で認められた試験中止に至った有害事象（海外第 3 相試験併合集団、Safety Population）

試験番号／治療期	被験者番号	年齢／性別	器官別大分類／基本語	発現日／消失日	持続期間（日）	重篤／重症度	因果関係	処置／転帰
高容量プラセボ								
3001 / TP1	[redacted]027-0001	5[redacted] / F	呼吸器、胸郭および縦隔障害／肺塞栓症	53 / 171	119	重篤／重度	あり	投与中止／回復
低容量プラセボ								
3001 / TP2	[redacted]147-0011[a]	1[redacted] / F	臨床検査／肝酵素上昇	112 / 213	102	非重篤／中等度	なし	投与中止／回復
CSL830 40 IU/kg								
3002 / TP1	[redacted]001-0002	5[redacted] / F	筋骨格系および結合組織障害／筋肉痛	144 / 232	89	非重篤／中等度	あり	投与中止／回復
CSL830 60 IU/kg								
3001 / TP1	[redacted]001-0004	4[redacted] / F	皮膚および皮下組織障害／蕁麻疹	36 / 39	4	非重篤／中等度	あり	投与中止／回復
3002 / TP1	[redacted]027-0002	4[redacted] / F	心臓障害／急性心筋梗塞	35 / 39	5	重篤／重度	なし	投与中止／回復
3002 / TP1	[redacted]143-0001	3[redacted] / F	筋骨格系および結合組織障害／関節痛	47 / 55	9	非重篤／中等度	なし	投与中止／回復
3002 / TP1	[redacted]001-0001	3[redacted] / F	神経系障害／頭痛	15 / 247	233	非重篤／中等度	あり	投与中止／回復

CSR=総括報告書；F=女性；TP=治療期

[a] 当該事象は治療期 1 で 60 IU/kg 投与中に発現し、治療期 2 で低容量プラセボ投与中に悪化した。当該事象により、被験者は治療期 2 で試験を中止した。当該事象は、ミノサイクリンの併用投与におそらく関連ありと報告された。

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.7.5 and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.5

2001 試験で認められたその他の重要な有害事象

2001 試験では、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Table 12.2）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

海外第 3 相試験併合集団

血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象に関連する可能性のある事象を SMQ「塞栓および血栓」を用いて特定し、医学的評価を実施した。海外第 3 相試験併合集団では、血栓塞栓性事象が 2 例に発現した。その内訳は肺塞栓症が 1 例（3001 試験、プラセボ投与）、急性心筋梗塞が 1 例（3002 試験、60 IU/kg 投与）であり、治験薬との因果関係なしと報告された（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.6.1.1 and 表 2.7.4-21）。いずれも重篤な有害事象であった。これらの被験者の詳細は 2.7.4.2.1.3 に示す。

敗血症、菌血症、ウイルス血症及び真菌血症に関連する事象

敗血症及び菌血症に関連する可能性のある事象を、MedDRA 高位語「敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC」を用いて特定し、医学的評価を実施した。海外第 3 相試験併合集団では、1 例（被験者番号[redacted]147-0003［3001 試験、40 IU/kg 投与］）に敗血症／菌血症に関連する事象（治験薬との因果関係なし）が 1 件発現した（Module 5.3.5.3, ISS Table 14.3.1.6.2.1 and 表 2.7.4-21）。

アナフィラキシー及び過敏症に関連する事象

アナフィラキシー及び過敏症に関連する可能性のある事象を、SMQ「過敏症［広域］」、「アナフィラキシー反応［広域］」及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態［広域］」を用いて特定し、医学的評価を実施した。海外第 3 相試験併合集団では、アナフィラキシーに関連する可能性のある事象は、本剤併合集団の 24 例（44 件）及びプラセボ併合集団の 3 例（4 件）で特定された。本剤併合集団で特定された主な事象は、咳嗽（6 例）、発疹（4 例）、そう痒症（4 例）、蕁麻疹（3 例）及び紅斑（3 例）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.6.3.1）。過敏症に関連する可能性のある事象は、本剤併合集団の 36 例（113 件）及びプラセボ併合集団の 12 例（15 件）で特定された。本剤併合集団で特定された主な事象は、発疹（4 例）、そう痒症（4 例）、季節性アレルギー（4 例）、蕁麻疹（3 例）、紅斑（3 例）及び注射部位発疹（3 例）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.6.4.1）。

医学的評価の結果、全身性のアナフィラキシー及び過敏症に関連する事象は認められなかった。重篤なアナフィラキシー又は過敏症に関連する可能性のある事象のうち、有害事象と評価されたものはなかった。アナフィラキシー又は過敏症に関連する可能性のある事象は、大部分が軽度で、因果関係なしと報告され、転帰は回復であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR

Listing 16.2.7.8, Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.8, Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.7.9 and Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.9）。

アナフィラキシー又は過敏症に関連する可能性のある事象は、海外第 3 相試験併合集団では通常の SMQ［広域］検索を用いて特定したが、3001 試験及び 3002 試験それぞれ単独では［狭域］用語を除いた SMQ［広域］検索を用いた。こうした特定方法の差異は安全性の結論を変えるものではなかった。

3003 試験

本試験期間中に、血栓塞栓性事象、敗血症、菌血症、ウイルス血症、真菌血症に関連する有害事象は報告されなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.3.1.3）。

アナフィラキシーに関連する可能性のある事象は、SMQ「アナフィラキシー反応［広域］」又は「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態［広域］」を用いて事象を特定した。アナフィラキシーに関連する可能性のある事象は、紅斑、蕁麻疹及び発疹であった。これらはすべて軽度で、転帰は回復であり、本剤投与との因果関係なしと報告された（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Listing 16.2.7.8）。

過敏症に関連する可能性のある事象は、SMQ「過敏症［広域］」、「アナフィラキシー反応［広域］」又は「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態［広域］」を用いて事象を特定した。過敏症に関連する可能性のある事象は、紅斑、蕁麻疹、水疱及び発疹であった。これらはすべて軽度で、転帰は回復であり、本剤投与との因果関係なしと報告された（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Listing 16.2.7.9）。

医学的評価の結果、本試験期間中に全身性のアナフィラキシー及び過敏症に関連する事象は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.3.1.3）。

3001 試験

肺塞栓症が発現した被験者について Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.2 に叙述する。

敗血症／菌血症に関連する事象が発現した被験者の詳細は Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.2 に叙述する。当該被験者は 6[redacted]歳女性で、尿路性敗血症の重篤な有害事象が発現した。当該被験者には 2 型糖尿病、ループス及び慢性尿路感染の既往歴があり、尿路性敗血症を発症する素因を有していた。また、治験責任医師は、被験者が 2 型糖尿病のために服用した併用薬（Invokana）には既知のリスクとして尿路感染があることから、この併用薬が本事象に関与している可能性があることを指摘した。本事象は重度で、因果関係なしと判定され、転帰は回復であり、被験者は試験を継続した。

3001 試験では、60 IU/kg 投与で被験者番号[redacted]001-0004 に 6 件の蕁麻疹が発現した。6 件はすべて治験薬との因果関係ありと報告され、最終的に試験中止に至った（表 2.7.4-23）。試験中止後の Berinert による治療で更に蕁麻疹が発現することはなかった。当該被験者に関する詳細は Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.2 に叙述する。

3002 試験

急性心筋梗塞が発現した被験者について、Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2 及び Module 2.7.6.3 に叙述する。また、当該被験者の詳細は 2.7.4.2.1.3 に示す。

3002 試験では、1 例に本剤 60 IU/kg 投与中に浮動性めまい及び胸痛の重篤な有害事象が発現した。診断検査の結果、これらの重篤な有害事象は血栓塞栓性事象を示唆するものではなく、心カテーテル検査、心臓負荷試験、胸部 X 線検査及びコンピュータ断層撮影スキャンは陰性であり、血液検査結果は D ダイマー上昇を除くすべての項目で正常であった。いずれの重篤な有害事象も本剤との因果関係なしと報告され、転帰は回復であった。当該被験者が発現した重篤な有害事象について、Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2 に叙述する。

2001 試験

2001 試験では血栓塞栓性事象は報告されなかった。スクリーニング来院時、投与期 1 及び投与期 2 に週 1 回、並びに終了来院時に実施した深部静脈血栓症のリスク評価で、血栓塞栓性事象のリスクは検出されず、深部静脈血栓症のリスク評価スコアはすべての評価時点で 1 未満であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 14.3, Table 8.7）。

2001 試験では、アナフィラキシー、過敏症、敗血症及び菌血症に関連する可能性のある事象については特に評価しなかった。

2.7.4.2.1.6　副作用

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

本剤の臨床開発プログラム（全試験）で報告されたすべての有害事象を慎重にレビューした。安全性及び有効性を評価したピボタル試験である 3001 試験で報告され、副作用に分類された事象を表 2.7.4-24 に示す。2001 試験、3002 試験及び 3003 試験のレビューでは、重大な安全性の懸念の有無を確認した結果、安全性プロファイルに変更はなかった。

表 2.7.4-24　副作用（3001 試験、Safety Population）

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

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

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

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

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

Source: Module 5.3.5.3 Justification Document for the Identification of Adverse Drug Reactions in the Summary of Product Characteristics; Module 5.3.5.1 Study 3001 CSR Tables 14.3.1.1.2.1, 14.3.1.4.4.1, 14.3.1.2.2.1.

2.7.4.2.2　個別の有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述は Module 2.7.6 に示す。特に注目すべき有害事象の叙述は、各臨床試験の総括報告書（Module 5.3）に重篤な有害事象と併せて示す。

- 3001 試験：重篤な有害事象及び／又は特に注目すべき有害事象（肺塞栓症、遺伝性血管浮腫、失神、尿路性敗血症、肝酵素上昇、蕁麻疹）が発現した被験者の叙述は Module 2.7.6.6.2 及び Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.3.2 に示す。
- 3002 試験：重篤な有害事象及び／又は特に注目すべき有害事象（急性心筋梗塞、気管支炎、挫傷、リンパ腫、脱水、低カリウム血症、胆石症、複視、浮動性めまい、胸痛、肺炎、遺伝性血管浮腫）が発現した被験者の叙述は Module 2.7.6.6.3 及び Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2 に示す。
- 2001 試験：重篤な有害事象（失神及び血液量減少性ショック）が発現した被験者の叙述は Module 2.7.6.6.1 及び Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 14.3.3 に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

評価した臨床検査パラメータは 4 試験すべてで同様であり、臨床検査値の評価には血液学的検査、生化学検査、凝固検査、尿検査、ウイルス血清学的検査及び免疫原性検査を含めた。臨床検査値はすべて中央検査機関で評価したが、試験紙法による尿検査及び尿妊娠検査は実施医療機関で実施した。試験紙法による尿検査で異常が認められた場合には、その後の臨床検査は中央検査機関で実施した。

第 3 相試験で測定したパラメータを表 2.7.4-25 に示す。2001 試験で測定したパラメータは総括報告書（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 9.5.1.2.2）に記載されている。

表 2.7.4-25　臨床検査パラメータ

検査	検査項目		
妊娠検査	β ヒト絨毛性ゴナドトロピン（尿試験紙検査。実施医療機関で実施）		
血液学的検査	ヘモグロビン	ヘマトクリット	
	血算：赤血球、白血球、好中球、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、血小板		
生化学検査	ALT	クロール	GGT [c]
	クレアチニン	乳酸脱水素酵素 [c]	グルコース
	タンパク	総ビリルビン	カリウム
	アルブミン	AST	尿素
	カルシウム	ナトリウム	ALP [b]
	CRP [b]	BUN [b]	
凝固検査	国際標準比 [c]	aPTT [c]	フィブリノゲン [c]
	D ダイマー	F1 + 2	PAP 複合体 [a]
尿検査	ビリルビン	潜血反応	赤血球 [c]
	糖	ケトン体 [c]	白血球エステラーゼ
	亜硝酸塩 [c]	pH	タンパク
	尿比重 [c]	ウロビリノーゲン [c]	
ウイルス血清学的検査	HIV 1 型、HIV 2 型、HBV 及び HCV		
免疫原性検査	血清を用いて、C1-INH 阻害抗体及び非阻害抗体の有無を分析した。		

ALP=アルカリホスファターゼ；ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；aPTT=活性化部分トロンボプラスチン時間；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；BUN=尿素窒素；C1-INH=C1-インアクチベーター；CRP=C 反応性タンパク；F1 + 2=プロトロンビンフラグメント 1+2；GGT=γ グルタミルトランスフェラーゼ；HBV=B 型肝炎ウイルス；HCV=C 型肝炎ウイルス；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；PAP=プラスミン-α2-アンチプラスミン

[a] 3001 試験のみ

[b] 3003 試験のみ

[c] 3003 試験では未実施

2.7.4.3.1　血液学的検査

血液学的検査で報告された異常の大部分は、臨床的に重要な異常ではなかった。3003 試験では、臨床的に重要な検査結果は認められなかった。経時的に観察された臨床的に意義のある明らかな差又は投与間の差は認められなかった。投与期間を通して、血液学的検査値はベースラインと比較しておおむね安定していた。

血液学的検査パラメータの詳細は、各試験の総括報告書に記載している。

- Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.4, Table 14.3.4.2, Study 3003 CSR Listing 14.3.4
- Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.4, Table 14.3.2.1, Study 3001 CSR Listing 14.3.4
- Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.4, Table 14.3.2, Study 3002 CSR Listing 14.3.4
- Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.4, Table 8.5.1, Study 2001 CSR Appendix 16.2, Listing 8.3

2.7.4.3.2　生化学検査

生化学検査で報告された異常の大部分は、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判定された。3003 試験では、臨床的に重要な検査結果は認められなかった。経時的に観察された臨

床的に意義のある明らかな差又は投与間の差は認められなかった。投与期間を通して、生化学検査値はベースラインと比較しておおむね安定していた。

生化学検査パラメータの詳細は、各試験の総括報告書に記載している。

- Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.4, Table 14.3.4.3, Study 3003 CSR Listing 14.3.4
- Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.4, Table 14.3.3.1, Study 3001 CSR Listing 14.3.4
- Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.4, Table 14.3.3, Study 3002 CSR Listing 14.3.4
- Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.4, Table 8.5.1, Study 2001 CSR Appendix 16.2, Listing 8.3

2.7.4.3.3 凝固検査

HAE 被験者では、通常 D ダイマー、プラスミン-α2-アンチプラスミン（PAP）複合体及びプロトロンビンフラグメント 1+2 の凝固検査パラメータに検査値異常が認められることが知られている［Csuka et al, 2015］。

3003 試験

3003 試験では、D ダイマーの検査値異常の大部分は臨床的に重要なものではなかった。臨床的に重要な値は 2 件（導入期に 1 件及びベースライン時に 1 件）のみ報告された（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.3.4.4.3, Listing 16.2.8.1.3）。

基準値を超える D ダイマー濃度は、ベースライン時に 4 例（44.4%）で報告された（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.3.4.4.1）。ただし、D ダイマー濃度は本剤投与中に基準値に低下した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.3.4.4）。本剤投与の Week 7 Day 43 時点で、すべての被験者の D ダイマー濃度は基準値内であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.3.4.4.3）。

その他に凝固検査パラメータに関連する有害事象は報告されなかった。

3001 試験

3001 試験では、投与間でフィブリノゲン及び 2 つの全般的な凝固検査項目（活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン国際標準比）に経時的に観察された臨床的に意義のある差は認められなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.4.1）。投与期間を通して、これらの値はスクリーニング時及びベースラインと比較しておおむね安定していた。

PAP 濃度は 3001 試験でのみ測定し、ベースライン時には上昇していた（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.4.1）。プラセボ投与中は、試験期間を通して PAP 濃度は上昇したままであったが、本剤投与中に PAP 複合体が正常化し、40 IU/kg よりも 60 IU/kg で大きな作用が認められた。

3001 試験では、凝固検査パラメータの変動に関係する有害事象として、血中フィブリノゲン減少及びフィブリン D ダイマー増加の 2 件が報告された。血中フィブリノゲン減少は被験者番

号[redacted]232-0002 に本剤 40 IU/kg 投与中に発現し、重症度は中等度であり、本剤 40 IU/kg 投与との因果関係なしと報告された。報告時点で、当該有害事象の転帰は軽快であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.7.2）。フィブリン D ダイマー増加は被験者番号[redacted]223-0006 にプラセボ投与中に発現し、重症度は中等度であり、プラセボとの因果関係ありと報告された。本事象の転帰は回復であった。

その他に凝固検査パラメータに関連する有害事象は報告されなかった。

3002 **試験**

3002 試験では、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与のいずれにも活性化部分トロンボプラスチン時間がベースラインから基準値に上昇した。また、いずれの投与でも D ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 がベースラインから基準値に低下した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.3.4）。

凝固検査パラメータの変動に関係する 4 件の有害事象（国際標準比増加、フィブリン D ダイマー増加、プロトロンビン量増加及び凝血異常）が報告された（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.7.2 and Listing 14.3.4）：

- 被験者番号[redacted]151-1001：40 IU/kg 投与中に国際標準比増加の有害事象が発現した。当該有害事象は軽度で、本剤との因果関係なしと報告され、転帰は回復であった。
- 被験者番号[redacted]001-0002：60 IU/kg 投与中にフィブリン D ダイマー増加の有害事象が発現した。当該有害事象は中等度で、本剤との因果関係なしと報告され、転帰は未回復であった。
- 被験者番号[redacted]082-1008：40 IU/kg 投与中にプロトロンビン量増加の有害事象が発現した。当該有害事象は軽度で、本剤との因果関係なしと報告され、転帰は未回復であった。
- 被験者番号[redacted]008-0005：40 IU/kg 投与中に凝血異常の有害事象が発現した。当該有害事象は軽度で、本剤との因果関係なしと報告され、転帰は回復であった。

その他に凝固検査パラメータに関連する有害事象は報告されなかった。

2001 **試験**

本試験期間中に、臨床的に意義のある凝固検査パラメータの経時的な変化は認められなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.4, Table 8.5.1）。異常値の範囲変動の要約表を Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.4, Table 8.5.5 に示す。

2001 試験では、ベースライン時に基準値を超える D ダイマー濃度が複数の被験者で報告された。スクリーニングから終了来院までの D ダイマーの変化量の平均値（SD）は、本剤 3 用量で −0.464（1.742）～0.929（7.466）mg/L（フィブリノゲン換算値）の範囲であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.4, Table 8.5.1）。少数の外れ値により実測値が非対称

分布となったため、要約した平均値の一部は基準値を超えていた（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Appendix 16.2, Listing 8.3）。スクリーニングから終了来院までに D ダイマーが基準値から高値に変動した被験者の割合は、3,000 IU（40 IU/kg）投与及び 6,000 IU（80 IU/kg）投与（いずれも 8.3%［12 例中 1 例］）よりも 1,500 IU（20 IU/kg）投与（16.7%［12 例中 2 例］）で高かった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 12.4, Table 8.5.2）。

2.7.4.3.4 尿検査

海外第 3 相試験併合集団

尿検査で報告された異常の大部分は、臨床的に重要ではなかった。経時的に観察された臨床的に意義のある明らかな差又は投与間の差は認められなかった。投与期間を通して、尿検査値はベースラインと比較しておおむね安定していた。

2001 試験では尿検査パラメータを評価しなかった。

尿検査パラメータの詳細は、各試験の総括報告書に記載している。

- Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Listing 16.2.8.1.5, Listing 14.3.4
- Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.8.3, Listing 14.3.4
- Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.8.3, Listing 14.3.4

2.7.4.3.5 免疫原性（抗 C1-INH 抗体）

HAE 1 型又は 2 型患者での抗 C1-INH 抗体の発現は、必ずしも過去に投与された C1-INH 濃縮製剤に起因するものではないと報告されている［Varga et al, 2011］が、本剤の臨床開発プログラムの一環として、本剤投与後の C1-INH に対する阻害抗体及び非阻害抗体の発現を評価した。本臨床開発プログラムを通して、免疫原性試験の標準的アプローチとして、スクリーニングアッセイ、確認アッセイ及び阻害アッセイを実施した。

3003 試験

本剤投与後、抗 C1-INH 抗体は検出されなかった。ベースライン時には、スクリーニングアッセイ又は確認アッセイで抗 C1-INH 抗体陽性の被験者は認められなかった。試験終了時に、2 例（22.2%）がスクリーニングアッセイで抗 C1-INH 結合抗体陽性であったが、確認アッセイ及び阻害アッセイでは陰性であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 14.3.4.1）。

3001 試験

3001 試験では、いずれの被験者にも抗 C1-INH 阻害抗体は認められなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.5.3）。本試験期間中、本剤の投与と非阻害抗体の発現に関連性は認められなかった。

- 治療期 1 のベースライン時点（治療期 1 の治験薬投与前）：全被験者の 12.2%（90 例中 11 例）が C1-INH に対する非阻害抗体陽性であった。治療期 1 では、これら 11 例中 2

例が高容量プラセボ、2 例が 40 IU/kg、3 例が低容量プラセボ、4 例が 60 IU/kg にランダム化された。

- 治療期 1 で高容量プラセボにランダム化された被験者：治療期 1 の Week 8 時点で、評価した被験者の 18.2%（22 例中 4 例）が非阻害抗体陽性であった。治療期 1 の終了後（治療期 2 のベースライン時）には、評価した被験者の 20.0%（20 例中 4 例）が非阻害抗体陽性であった。これらの被験者は本剤を投与されていなかった。
- 治療期 1 で本剤 40 IU/kg にランダム化された被験者：治療期 1 の Week 8 時点で、評価した被験者の 13.6%（22 例中 3 例）が非阻害抗体陽性であった。治療期 1 の終了後（治療期 2 のベースライン時）には、評価した被験者の 18.2%（22 例中 4 例）が非阻害抗体陽性であった。
- 治療期 1 で低容量プラセボにランダム化された被験者：治療期 1 の Week 8 時点で、評価した被験者の 28.6%（21 例中 6 例）が非阻害抗体陽性であった。治療期 1 の終了後（治療期 2 のベースライン時）には、評価した被験者の 9.5%（21 例中 2 例）が非阻害抗体陽性であった。これらの被験者は本剤を投与されていなかった。
- 治療期 1 で本剤 60 IU/kg にランダム化された被験者：治療期 1 の Week 8 時点で、評価した被験者の 20.0%（20 例中 4 例）が非阻害抗体陽性であった。治療期 1 の終了後（治療期 2 のベースライン時）には、評価した被験者の 36.8%（19 例中 7 例）が非阻害抗体陽性であった。
- 試験終了来院時（治療期 2 の終了時）：すべての投与シークエンスで、被験者の 32.1%（81 例中 26 例）が非阻害抗体陽性であった
- 本試験期間中、90 例中 9 例で非阻害抗体の評価結果に変動が認められた（試験期間中の評価結果が陽性から陰性、陰性から再び陽性、又は陰性から陽性、陽性から再び陰性になった）ことは、重要な点である（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.8.5）。変動が認められた 9 例中 1 例が、治療期 1 のベースライン時に C1-INH に対する非阻害抗体陽性であった。
- 全体として、60 例では、本試験期間中のどの時点でも非阻害抗体の評価結果に変化はなかった。

3002 試験

3002 試験では、いずれの被験者にも C1-INH に対する阻害抗体は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.3.5）。本試験期間中、本剤の投与と非阻害抗体の発現に関連性は認められず、非阻害抗体の発現状況は経時的に変動した。

- ベースライン時点：評価した被験者の 23.0%（122 例中 28 例）がスクリーニング検査で C1-INH に対する非阻害抗体陽性であり、このうち 12 例は本剤を投与されたことがなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.8.5）。ベースライン時に陽性であった 19 例が、ベースライン後の評価で 1 回以上陰性となった。試験終了来院時点

（Week 53/Week 88）で、評価した被験者の 13.1%（122 例中 16 例）が C1-INH に対する非阻害抗体陽性であった。

- 治療期 1 の終了時点（Week 25）：評価した被験者の 22.4%（116 例中 26 例）が C1-INH に対する非阻害抗体陽性であり、このうち 7 例がベースライン時に陰性であった。
- 治療期 2 の終了時点（Week 53）：評価した被験者の 13.5%（111 例中 15 例）が C1-INH に対する非阻害抗体陽性であり、このうち 2 例がベースライン時に陰性であった。
- 継続投与期の Week 24 時点：評価した被験者の 6.5%（46 例中 3 例）が C1-INH に対する非阻害抗体陽性であり、そのうち 1 例がベースライン時に陰性であった。
- 継続投与期の Week 48 時点：評価した被験者の 4.9%（41 例中 2 例）が C1-INH に対する非阻害抗体陽性であり、そのうち 1 例がベースライン時に陰性であった。
- 継続投与期の Week 72 時点：評価した被験者の 11.1%（18 例中 2 例）が C1-INH に対する非阻害抗体陽性であり、そのうち 1 例がベースライン時に陰性であった。
- 継続投与期の Week 88 時点：評価した被験者の 8.9%（45 例中 4 例）が C1-INH に対する非阻害抗体陽性であり、そのうち 2 例がベースライン時に陰性であった。
- 10 例がベースラインでは C1-INH に対する非阻害抗体陰性であったが、その後の試験来院時に非阻害抗体陽性となった。そのうち、5 例（60 IU/kg へ増量した 1 例を含む）は 40 IU/kg 投与、5 例は 60 IU/kg 投与であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.8.5）。40 IU/kg から 60 IU/kg に増量した 1 例は、いずれの用量でも C1-INH に対する非阻害抗体陽性であった。全体として、これら 10 例中 6 例は試験終了来院時点（Week 53/Week 88）で C1-INH に対する非阻害抗体陰性であり、3 例は試験終了来院時点で陽性であった。妊娠のため試験を早期に終了した 1 例は、最終評価時点（Week 25）で C1-INH に対する非阻害抗体陽性であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.1.3）。
- 抗 C1-INH 抗体の PTIR（95% CI）は、40 IU/kg 投与（イベントに基づく解析：0.06 [0.02, 0.14]）と 60 IU/kg 投与（0.09 [0.04, 0.17]）で同程度であった（表 2.7.4-14）。

2001 試験

2001 試験では、いずれの被験者にも C1-INH に対する阻害抗体は認められなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 14.3, Table 8.5.6）。本剤の用量と C1-INH に対する非阻害抗体の発現に関連性は認められなかった。

2.7.4.3.6 ウイルス安全性

ウイルス安全性を評価した結果、本臨床プログラムでは HIV、HBV 又は HCV のセロコンバージョンは報告されなかった。2001 試験では、新規のパルボウイルス B19 感染は認められなかった。

ウイルス安全性の詳細は、各試験の総括報告書に記載している。

- Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Listing 16.2.8.1.6
- Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.8.7
- Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.8.6
- Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Appendix 16.2, Listing 8.3

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察項目

各試験又は解析した各部分集団では、投与間に経時的に観察された臨床的に意義のある明らかな差は認められなかった。投与期間を通して、バイタルサインはスクリーニング及びベースラインと比較しておおむね安定していた。

バイタルサインパラメータ、身体所見及び体重の詳細は、各試験の総括報告書に記載している。

- Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Section 12.5 及び Table 14.3.5
- Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Section 12.5, Table 14.3.6.1 及び Table 14.3.6.2
- Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.5, Table 14.3.6.1 及び Table 14.3.6.2
- Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Section 14.3, Table 8.6

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

海外第 3 相試験併合集団で実施した部分集団解析については ISS の統計解析計画書に記載する（Module 5.3.5.3）。

海外第 3 相試験併合集団について、年齢層による部分集団別の有害事象の要約を有害事象の分類ごとに下表に示す。

	表番号（ISS Tables）
部分集団解析－すべての事象	
有害事象の要約	14.3.1.3.1.3, 14.3.1.3.1.4
SOC 及び PT 別の有害事象	14.3.1.3.2.3, 14.3.1.3.2.4
SOC 及び PT 別の非重篤な有害事象	14.3.1.7.1.3, 14.3.1.7.1.4
SOC 及び PT 別の試験中止に至った有害事象（有害事象発現日に基づく）	14.3.1.3.8.3.1, 14.3.1.3.8.3.2
部分集団解析－注射部位反応	
注射部位反応の要約	14.3.1.4.1.3, 14.3.1.4.1.4
SOC 及び PT 別の注射部位反応	14.3.1.4.2.3, 14.3.1.4.2.4
SOC 及び PT 別の試験中止に至った注射部位反応（有害事象発現日に基づく）	14.3.1.4.8.3.1, 14.3.1.4.8.3.2
部分集団解析－注射部位反応以外の有害事象	
注射部位反応以外の有害事象の要約	14.3.1.5.1.3, 14.3.1.5.1.4
SOC 及び PT 別の注射部位反応以外の有害事象	14.3.1.5.2.3, 14.3.1.5.2.4
SOC 及び PT 別の試験中止に至った注射部位反応以外の有害事象（有害事象発現日に基づく）	14.3.1.5.8.3.1, 14.3.1.5.8.3.2

PT=基本語；ISS=安全性の併合解析；SOC=器官別大分類

また、3002 試験では、年齢群別（17 歳以下と 17 歳超、65 歳未満と 65 歳以上）の部分集団解析を追加解析として実施した。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

海外第 3 相試験併合集団

12 歳未満、12～17 歳未満、17～65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団の有害事象を要約した。12 歳未満（3 例）又は 12 歳以上 17 歳未満（8 例）の被験者は少なく、そのためこれらの部分集団内での比較は困難（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.1.3）であるが、概して、いずれの部分集団でも、有害事象の発現頻度又は発現率に対する年齢が関連する影響を示すパターンは認められなかった。

3002 試験

小児被験者

3002 試験では 17 歳の被験者がいなかったため、小児被験者（17 歳以下）の部分集団には 17 歳未満の被験者のみで構成された。

3002 試験では、小児被験者 10 例（12 歳未満：3 例、12～16 歳：7 例）がランダム化され、本剤を投与された（各投与 5 例）（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 1.1 [Pediatrics] and Post Hoc Table 14.1.2.1 [Pediatrics]）。本剤を増量した小児被験者はいなかった。小児被験者の安全性の結果は、試験対象集団全体の結果と一致していた。

小児被験者では、有害事象が 40 IU/kg 投与で 3 例（60.0%）に 21 件、60 IU/kg 投与で 2 例（40.0%）に 264 件報告された（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.3.1.1

[Pediatrics])。有害事象の大部分は軽度（40 IU/kg：21 件中 16 件、60 IU/kg：264 件中 259 件）で、転帰は回復であった（40 IU/kg：21 件中 19 件、60 IU/kg：264 件中 264 件）。

小児被験者では、本剤投与中に発現した重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.3.1.1 [Pediatrics])。また、本剤投与中に発現した血栓塞栓性事象、敗血症／菌血症に関連する事象及びアナフィラキシーに関連する事象は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.7.2 [Pediatrics])。

小児被験者では、注射部位反応が 40 IU/kg 投与で 2 例（40.0%、投与あたり 0.01 件）、60 IU/kg 投与で 1 例（20.0%、投与あたり 0.34 件）に発現した（表 2.7.4-26 及び Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.4.1.2 [Pediatrics])。60 IU/kg 投与で注射部位反応が発現した 1 例に多くの注射部位反応（260 件）が発現した（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.3.2.1 [Pediatrics])。小児被験者に発現した注射部位反応の大部分は軽度（40 IU/kg：6 件中 6 件、60 IU/kg：260 件中 258 件）で、投与後 24 時間以内に発現した（40 IU/kg：6 件中 6 件、60 IU/kg：260 件中 252 件)。すべての注射部位反応の転帰は回復であった。重度の注射部位反応、重篤な注射部位反応及び試験中止に至った注射部位反応は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.4.1.1 [Pediatrics])。主な（発現件数が最も多かった）注射部位反応は、注射部位紅斑（40 IU/kg：1 例に 1 件、60 IU/kg：1 例に 259 件）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.3.2.1 [Pediatrics])。

12 歳未満の小児被験者 3 例の注射部位反応の発現件数を以下に示す（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.7.3.1 [Pediatrics] and Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.7.2 [Pediatrics])。

- [redacted]歳（40 IU/kg、被験者番号[redacted]018-1001）：5 件（注射部位蕁麻疹［3 件］、注射部位疼痛［1 件］、注射部位丘疹［1 件］）
- 1[redacted]歳（40 IU/kg、被験者番号[redacted]223-1001）：0 件
- 1[redacted]歳（60 IU/kg、被験者番号[redacted]008-1001）：0 件

表 2.7.4-26　小児部分集団に発現した注射部位反応ー発現例数及び発現件数（3002 試験、Safety Population）

	Age Group: ≤ 17 years									Age Group: > 17 years								
	40 IU/kg CSL830 (N = 5)			60 IU/kg CSL830 (N = 5)			≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 10)			40 IU/kg CSL830 (N = 58)			60 IU/kg CSL830 (N = 65)			≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 116)		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
ISRs	2	40.0	6	1	20.0	260	3	30.0	266	33	56.9	686	31	47.7	294	62	53.4	985
ISR SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ISRs Within 24 hrs After Administration	2	40.0	6	1	20.0	252	3	30.0	258	32	55.2	661	27	41.5	257	57	49.1	922
ISRs Leading to Study Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Causality																		
Related	2	40.0	6	1	20.0	260	3	30.0	266	33	56.9	686	31	47.7	292	62	53.4	982
Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.5	2	1	0.9	3
Severity																		
Mild	2	40.0	6	1	20.0	258	3	30.0	264	33	56.9	682	29	44.6	283	60	51.7	970
Moderate	0	0	0	1	20.0	2	1	10.0	2	2	3.4	4	7	10.8	11	9	7.8	15
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Outcome [a]																		
Recovered / Resolved	2	40.0	6	1	20.0	260	3	30.0	266	33	56.9	686	31	47.7	294	62	53.4	985
Not Recovered / Not Resolved	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event; E = number of events; N = number of subjects who received treatment; n = number of subjects with data; SAE = serious adverse event.

[a] There were no events with an outcome of recovering / resolving, recovered / resolved with sequelae, unknown, or death.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.4.1.1 (Pediatrics)

小児被験者では、注射部位反応以外の有害事象は 40 IU/kg 投与で 3 例（60.0%）に 15 件、60 IU/kg 投与で 2 例（40.0%）に 4 件発現した（表 2.7.4-27）。これらの事象のうち、重篤又は本剤との因果関係ありと判定されたものはなかった。これらの事象の大部分は軽度又は中等度で、転帰は回復であった。小児被験者 1 例に 40 IU/kg 投与で重度の好酸球増加症が 1 件発現し、当該事象は本剤との因果関係なしと判定された（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.7.2 [Pediatrics]）。注射部位反応以外の主な（発現件数が最も多かった）有害事象は、気管支痙攣（1 例に 3 件）であり、その他の注射部位反応以外の有害事象は 1 件ずつ発現したのみであった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.3.2.1 [Pediatrics]）。

12 歳未満の小児被験者 3 例の注射部位反応以外の有害事象の発現件数は以下の通りであった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.7.2 [Pediatrics] and Post Hoc Listing 16.2.7.12 [Pediatrics]）：

- 8 歳（40 IU/kg）：10 件（気管支痙攣［3 件］、腹痛、好酸球増加症、肺炎、気道感染、猩紅熱、扁桃炎、嘔吐［各 1 件］）
- 10 歳（40 IU/kg）：1 件（外耳炎）
- 10 歳（60 IU/kg）：1 件（発熱）

表 2.7.4-27　小児部分集団に発現した注射部位反応以外の有害事象ー発現例数及び発現件数（3002 試験、Safety Population）

	Age Group: ≤ 17 years									Age Group: > 17 years								
	40 IU/kg CSL830 (N = 5)			60 IU/kg CSL830 (N = 5)			≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 10)			40 IU/kg CSL830 (N = 58)			60 IU/kg CSL830 (N = 65)			≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 116)		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
AEs other than ISRs	3	60.0	15	2	40.0	4	5	50.0	19	47	81.0	241	54	83.1	291	95	81.9	541
SAEs other than ISRs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6.9	5	5	7.7	6	9	7.8	12
AEs other than ISRs Within 24 hours After Administration	2	40.0	3	1	20.0	3	3	30.0	6	37	63.8	132	45	69.2	154	81	69.8	292
AEs other than ISRs Leading to Study Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.7	1	3	4.6	3	4	3.4	4
Causality																		
Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6.9	5	3	4.6	4	7	6.0	9
Not Related	3	60.0	15	2	40.0	4	5	50.0	19	47	81.0	236	54	83.1	287	95	81.9	532
Severity																		
Mild	3	60.0	10	1	20.0	1	4	40.0	11	35	60.3	141	43	66.2	183	75	64.7	327
Moderate	1	20.0	4	1	20.0	3	2	20.0	7	31	53.4	91	33	50.8	100	63	54.3	194
Severe	1	20.0	1	0	0	0	1	10.0	1	7	12.1	9	7	10.8	8	15	12.9	20
Outcome [a]																		
Recovered / Resolved	3	60.0	13	2	40.0	4	5	50.0	17	46	79.3	224	51	78.5	259	91	78.4	490
Not Recovered / Not Resolved	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	15.5	14	19	29.2	27	29	25.0	42
Recovering / Resolving	1	20.0	2	0	0	0	1	10.0	2	3	5.2	3	1	1.5	4	5	4.3	8
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.5	1	1	0.9	1

AE = adverse event; E = number of events; ISR = injection site reactions; N = number of subjects who received treatment; n = number of subjects with data; SAE = serious adverse event.

[a] There were no events with an outcome of recovered / resolved with sequelae or death.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.5.1.1 (Pediatrics)

高齢被験者

3002 試験では、高齢被験者 10 例（65 歳以上）がランダム化され、2 例が 40 IU/kg、8 例が 60 IU/kg で本剤を投与された（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.1.2.1 [Elderly]）。40 IU/kg にランダム化された高齢被験者 1 例が治療期 2 に 60 IU/kg へ増量された（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Listing 16.2.5.2）。この増量した被験者は、Safety Population ではそれぞれの用量で 1 回ずつカウントした。そのため、高齢被験者の Safety Population は、40 IU/kg 投与の 2 例と 60 IU/kg 投与の 9 例で構成された。

高齢被験者では、有害事象が 40 IU/kg 投与で 2 例（100%）に 17 件、60 IU/kg 投与で 8 例（88.9%）に 32 件発現した（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.3.1.1 [Elderly]）。有害事象の大部分は軽度又は中等度で、本剤との因果関係はなく、転帰は回復であった。

重篤な有害事象（いずれも注射部位反応ではなかった）は、高齢被験者 2 例に 4 件発現した。そのうち 2 件（脱水及び低カリウム血症）は 40 IU/kg 投与の 1 例、1 件（肺炎）は 60 IU/kg 投与の 1 例、1 件（遺伝性血管浮腫）は継続投与期に 80 IU/kg 投与の 1 例に発現した（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Listing 16.2.7.2 [Elderly]）。本剤との因果関係ありと報告された重篤な有害事象はなかった。血栓塞栓性事象、敗血症／菌血症に関連する事象及びアナフィラキシーに関連する事象は認められなかった。重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Section 12.3.2.2 に示す。

高齢被験者では、注射部位反応は 40 IU/kg 投与で 2 例（100%、投与あたり 0.01 件）、60 IU/kg 投与で 3 例（33.3%、投与あたり 0.005 件未満）に報告された（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.4.1.1 [Elderly] and Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.4.1.2 [Elderly]）。高齢被験者に発現した注射部位反応の大部分は軽度（40 IU/kg：2 件中 2 件、60 IU/kg：6 件中 4 件）で、投与後 24 時間以内に発現した（40 IU/kg：2 件中 2 件、60 IU/kg：6 件中 4 件）。すべての注射部位反応の転帰は回復であった。重度の注射部位反応、重篤な注射部位反応及び試験中止に至った注射部位反応は認められなかった。主な（発現件数が最も多かった）注射部位反応は、注射部位内出血（40 IU/kg：1 例に 1 件、60 IU/kg：1 例に 2 件）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.3.2.1 [Elderly]）。

高齢被験者では、注射部位反応以外の有害事象は 40 IU/kg 投与で 2 例（100%）に 15 件、60 IU/kg 投与で 7 例（77.8%）に 26 件発現した（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.5.1.1 [Elderly]）。これらの事象の大部分は軽度又は中等度で、転帰は回復であった。本剤との因果関係ありと判定された事象はなかった。注射部位反応以外の主な（最も発現件数が多かった）有害事象は、尿路感染（40 IU/kg：1 例に 2 件、60 IU/kg：1 例に 1 件）及び骨膜炎（40 IU/kg：0 件、60 IU/kg：1 例に 3 件）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 Post Hoc Table 14.3.1.3.2.1 [Elderly]）。

2.7.4.5.1.2　性別

男性と女性の比較で天然のヒト由来成分である本剤の安全性プロファイルに差が認められると考える臨床上の根拠はなく、そのため性別による有害事象の解析は実施しなかった。

2.7.4.5.1.3　人種

本文書の各項に日本人集団（3003 試験）と外国人集団（3001 試験、3002 試験、2001 試験）のデータを示している。3003 試験の結果は、3001 試験及び 3002 試験の結果と一致していた。日本人集団と外国人集団とで、本剤の安全性プロファイルに差は認められなかった。日本人患者での本剤の使用に特定の安全性の懸念はなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　HAE の経口予防薬の使用

2001 試験又は 3003 試験では、経口予防薬の使用の有無による部分集団解析を実施しなかった。3003 試験参加中は、HAE の経口予防薬の使用は禁止されていた（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR Table 9-2）。

3001 試験

3001 試験では、HAE 発作予防に経口薬を使用した被験者はいなかったため、経口予防薬の使用の有無による部分集団解析は実施しなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.3.1.2, Table 14.2.1.5）。

3002 試験

本試験に参加中、被験者の大部分（126 例中 123 例［97.6%］）は HAE 発作予防に経口予防薬を使用しなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.3.1.3.1.3）。HAE 発作予防に経口予防薬を使用した被験者は 3 例と極めて少数であったたため、経口予防薬の使用の有無による部分集団の比較は困難であった。

2.7.4.5.2.2　本試験期間中の HAE 発作の急性期治療

全体として、HAE 発作の急性期治療に Berinert 又はその他の薬剤を使用した被験者の部分集団で、有害事象の発現頻度又は発現率に対するこれらの治療選択肢が関連する影響を示すパターンは認められなかった。HAE 発作の急性期治療に関する個別の部分集団解析は、いずれの試験でも実施しなかった。

2.7.4.5.2.3　中心静脈カテーテルの使用

血栓塞栓性事象及び敗血症／菌血症に関連する事象について、留置カテーテルの有無による部分集団を評価した。

3003 試験

3003 試験では、留置カテーテルの有無は記録しておらず、カテーテル留置歴による部分集団解析は実施しなかった。

3001 試験

3001 試験では、2 例にカテーテル留置歴があったが、いずれの被験者にも血栓塞栓性事象及び敗血症／菌血症に関連する事象は発現しなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.3.1.1）。2 例に血栓塞栓性事象及び敗血症／菌血症に関連する事象（肺塞栓症及び尿路性敗血症各 1 件）が発現したが、いずれの被験者も静脈カテーテルは留置していなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.3.1.4.1.1 and Table 14.3.1.4.2.1）。

3002 試験

3002 試験では、1 例がカテーテル留置歴を有していた（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.1.3.1.3）が、当該被験者に血栓塞栓性事象及び敗血症／菌血症に関連する事象は発現しなかった。1 例に血栓塞栓性事象（急性心筋梗塞）が発現したが、当該被験者はカテーテルを留置していなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.3.1.6.1.1）。敗血症／菌血症に関連する事象は報告されなかった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR Table 14.3.1.6.2.1）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤を用いた正式な薬物相互作用試験は実施しておらず、これまでに重大な相互作用は知られていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の本剤の使用について得られているデータは限定的である。

授乳中の本剤の使用に関するデータは得られていない。

3003 試験

3003 試験では、妊娠は報告されなかった。

3001 試験

3001 試験では、妊娠は報告されなかった。

3002 **試験**

3002 試験では、4 件の妊娠が報告された（Module 5.3.5.2 Study 3002 CSR Section 12.3.2.4）。

- 1[redacted]歳女性は、本剤 60 IU/kg を投与中に妊娠した。20[redacted]年 11 月 27 日、CSL ベーリング社は被験者の妊娠（尿検査及び血清検査で確認）について情報を入手した。被験者は、同年 6 月 22 日から 11 月 23 日までに本剤を 42 回投与されていた。同年 10 月 1 日から 11 月 23 日の妊娠第 1 期には、本剤を 15 回投与されていた。本剤の最終投与日は同年 11 月 23 日であった。翌年 6 月 28 日（妊娠 39 週目）、被験者は帝王切開により体重 3.34 kg の健康児を出産した。
- 2[redacted]歳女性は、本剤 60 IU/kg を投与中に妊娠した。被験者は 20[redacted]年 7 月 13 日に本剤の投与を開始し、翌年 5 月 9 日に尿妊娠検査陽性となった。被験者は本剤を 85 回投与されており、最終投与日は妊娠判明の 5 日前であった。翌々年 1 月 11 日（妊娠 40 週 5 日目）、被験者は鉗子分娩により体重 3.72 kg の健康児を出産した。
- 3[redacted]歳女性は、本剤 40 IU/kg を投与中に妊娠した。被験者は 20[redacted]年 7 月 23 日に本剤の投与を開始し、翌年 3 月 25 日に尿妊娠検査陽性となった。被験者は本剤を 59 回投与されており、最終投与日は翌年 2 月 11 日であった。翌年 10 月 13 日（妊娠 39 週 3 日目）、被験者は帝王切開により体重 2.9 kg の健康児を出産した。
- 2[redacted]歳女性は、本剤 60 IU/kg を投与中に妊娠した。被験者は 20[redacted]年 8 月 28 日に本剤の投与を開始し、翌年 3 月 10 日に血清妊娠検査陽性となった。被験者は本剤を 55 回投与されており、最終投与日は妊娠判明の 5 日前であった。翌年 10 月 23 日（妊娠 36 週 6 日目）、被験者は帝王切開により体重 2.4 kg の健康児を出産した。

2001 **試験**

2001 試験では、妊娠は報告されなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

臨床プログラムでは、過量投与となる本剤用量は規定しなかった。

臨床試験では、本剤の過量投与は報告されていない。2001 試験では、18 例に本剤を最大 6,000 IU（80 IU/kg）週 2 回 4 週間投与し、忍容性は良好であった。当該試験での曝露量は 5 例で 80 IU/kg を超えており、そのうち 2 例では 100 IU/kg を超えていた（104.0 IU/kg 及び 117.6 IU/kg）（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR Appendix 16.2, Listing 6.2.2）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤が非合法な目的で誤用される可能性は極めて低い。臨床試験では、本剤が投与された被験者に乱用、誤用、多幸症又は嗜癖は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転又は機械操作に対する本剤の影響を検討する試験は実施していない。

2.7.4.6 本剤及び Berinert の市販後データ

本項は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日を調査単位期間とする最新の定期的安全性最新報告（PSUR）同様、この期間中に収集された情報及び累積データ（科学文献、臨床試験及び自発報告のデータを含む）の評価に基づいている（Module 5.3.6, CSL Behring, C1-INH, PSUR, 2021）。

本剤の国際誕生日（2004 年 1 月 12 日）以降、実施中及び完了した C1-INH の臨床試験で報告されている Berinert 及び本剤が投与された累積被験者数は約[redacted]例と推定される（一部の被験者は複数の試験に参加しており、2 回以上カウントされている可能性がある）。Berinert は、全世界で 1985 年から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに累計[redacted]IU が販売されており、これは標準使用量で[redacted]回分、推定曝露量で[redacted]患者年に相当する。本剤は、全世界で累計[redacted]IU が販売されており、これは標準使用量で[redacted]回分、推定曝露量で[redacted]患者年に相当する。

当該調査単位期間中に、C1-INH のリスク・ベネフィットプロファイルに影響を及ぼし得る新たな安全性関連情報は得られていない。当該調査単位期間中に、新たに検出、進行中又はクローズされた安全性シグナルはなかった。C1-INH のリスク・ベネフィットプロファイルは依然良好である。

2.7.4.7 結論

臨床試験の結果から、成人、青少年及び小児（最少年齢 8 歳）被験者に本剤を週 2 回皮下投与したときの安全性プロファイル及び忍容性は良好であることが示された。用量依存的又は年齢依存的な安全性の懸念は認められなかった。3002 試験の経時的な有害事象の解析では、本剤の長期使用に伴う安全性の懸念はないことが示された。

- 本剤投与で認められた主な安全性イベントは注射部位反応であった。注射部位反応が発現した被験者の割合は、本剤のいずれの用量でも同程度であった。投与あたりの注射部位反応の発現頻度は、本剤併合集団とプラセボ併合集団で同程度であった。注射部位反応の大部分は投与後 24 時間以内に発現し、発現後 24 時間以内に回復した。本剤投与では、注射部位反応の大部分は軽度であった。本剤投与では、重篤な又は本剤の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。本剤投与で認められた主な注射部位反応は、注射部位疼痛及び注射部位紅斑であった。

- 本剤のいずれの用量でも、同様の件数の注射部位反応以外の有害事象が同様の割合の被験者に認められた。注射部位反応以外の有害事象の発現頻度は、本剤のいずれの用量でも同程度であり、プラセボ併合集団よりも本剤併合集団で低かった。注射部位反応以外の有害事象の大部分は非重篤かつ軽度であり、本剤との因果関係なしと報告された。
- 本剤との因果関係ありと判定された血栓塞栓性事象は報告されなかった。アナフィラキシーに関連する事象は報告されなかった。ウイルス感染（HIV、HBV 又は HCV）の伝播は報告されなかった。C1-INH に対する阻害抗体は認められなかった。
- 小児被験者（12 歳未満：3 例、12 歳～16 歳：7 例）での安全性の結果は、試験対象集団全体の結果と一致していた。
  - 小児被験者にみられた注射部位反応の大部分は軽度であり、投与後 24 時間以内に発現した。すべての注射部位反応の転帰は回復であった。主な注射部位反応は注射部位紅斑であった。
  - 小児被験者では、重篤な又は本剤との因果関係ありと報告された注射部位反応以外の有害事象は認められなかった。注射部位反応以外の有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。
  - 小児被験者では、本剤投与で重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、血栓塞栓性事象、敗血症／菌血症に関連する事象及びアナフィラキシーに関連する事象は報告されなかった。
- 65 歳以上の高齢被験者での安全性の結果は、試験対象集団全体の結果と一致していた。
  - 高齢被験者にみられた注射部位反応の大部分は軽度であり、投与後 24 時間以内に発現した。すべての注射部位反応の転帰は回復であった。主な注射部位反応は注射部位内出血であった。
  - 注射部位反応以外の有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。本剤との因果関係ありと判定された注射部位反応以外の有害事象はなかった。
  - 重篤な有害事象が 2 例に 4 件発現し、いずれも本剤との因果関係はなしと判定された。また、血栓塞栓性事象、敗血症／菌血症及びアナフィラキシーに関連する事象は報告されなかった。
- 3003 試験の結果は、国際共同臨床開発プログラムの結果と一致していた。日本人被験者と外国人被験者で本剤の安全性プロファイルに差は認められず、日本人集団での本剤の使用に対する特定の安全性の懸念も認められなかった。
  - 3003 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。
  - 3003 試験では、本剤の投与中止に至る有害事象は認められなかった。
  - 3003 試験では、有害事象の大部分は軽度で、転帰は回復であった。
  - 3003 試験では、血栓塞栓性事象、敗血症／菌血症及びアナフィラキシーに関連する事象は報告されなかった。また、抗 C1-INH 抗体は検出されなかった。

目次

2.7.5 参考文献..... 2

2.7.5 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hofstra JJ, Kleine Budde I, van Twuyver E, Choi G, Levi M, Leebeek FWG, et al. Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor®): multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety. Clin Immunol. 2012;142(3):280-90.

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

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

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

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

Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. Transfusion. 2010;50(2):354-60.

Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Stoll H, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. Transfusion. 2014;54(6):1552-61.

Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med. 1998;17(8):873-90.

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

Späth PJ, Wüthrich B. Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans. In: Rother K, Till GO, Hänsch GM, eds. The Complement System. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1998:353-410.

Varga L, Füst G, Csuka D, Farkas H. Treatment with C1-inhibitor concentrate does not induce IgM type anti-C1-inhibitor antibodies in patients with hereditary angioedema. Mol Immunol. 2011;48(4):572-6.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.

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

Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. Allergy. 2016;71(8):1203-9.

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

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

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

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

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

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

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