目次

略語・略号一覧 4
用語の定義 6
表記規則 8
2.7.6　個々の試験のまとめ 14
2.7.6.1　1001 試験：海外第 1 相試験（評価資料：Module 5.3.3.1） 14
2.7.6.2　2001 試験：海外第 1/2 相試験（評価資料：Module 5.3.3.2） 28
2.7.6.3　3001 試験：海外第 3 相試験（評価資料：Module 5.3.5.1） 46
2.7.6.4　3002 試験：海外第 3b 相試験（評価資料：Module 5.3.5.2） 70
2.7.6.5　3003 試験：国内第 3 相試験（評価資料：Module 5.3.5.2） 94
2.7.6.6　付録 110

表　目次

表 2.7.6-1　臨床試験一覧 9

表 2.7.6.1-1　投与シークエンス（1001 試験） 15
表 2.7.6.1-2　治験薬（1001 試験） 17
表 2.7.6.1-3　被験者の内訳（1001 試験、Randomized Population） 20
表 2.7.6.1-4　被験者背景（1001 試験、Safety Population） 21
表 2.7.6.1-5　有害事象の概要（1001 試験、Safety Population） 22
表 2.7.6.1-6　有害事象の概要（器官別大分類別、基本語別）（1001 試験、Safety Population） 22
表 2.7.6.1-7　C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性の薬物動態パラメータ（1001 試験、PK Population） 26
表 2.7.6.1-8　Berinert と比較した本剤の相対的バイオアベイラビリティ（1001 試験、PK Population） 26
表 2.7.6.2-1　治験薬（2001 試験） 31
表 2.7.6.2-2　被験者背景（2001 試験、Full Analysis Set） 35
表 2.7.6.2-3　曝露状況（2001 試験、Safety Set） 36
表 2.7.6.2-4　モデリングにより得られた 4 週時点での C1-INH 活性(%)（2001 試験、Complete Analysis Set） 36
表 2.7.6.2-5　4 週時点での実測値に基づく C1-INH 活性(%)（2001 試験、As-observed Functional Activity Analysis Set） 37
表 2.7.6.2-6　実測値に基づく 4 週時点での C1-INH タンパク量（mg/mL）（2001 試験、As-observed C1-INH Antigen Analysis Set） 37

表 2.7.6.2-7　実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量（mg/dL）（2001 試験、As-observed C4 Antigen Analysis Set） 38
表 2.7.6.2-8　薬物動態パラメータ（2001 試験、Complete Analysis Set） 39
表 2.7.6.2-9　有害事象の概要（2001 試験、Safety Set） 41
表 2.7.6.2-10　複数の被験者に発現した有害事象（2001 試験、Safety Set） 42
表 2.7.6.2-11　因果関係のある有害事象（2001 試験、Safety Set） 43
表 2.7.6.2-12　注射部位反応（2001 試験、Safety Set） 44
表 2.7.6.3-1　治験薬（3001 試験） 50
表 2.7.6.3-2　被験者の内訳（3001 試験、Screening Population） 55
表 2.7.6.3-3　被験者の試験中止の理由（3001 試験、Screening Population） 56
表 2.7.6.3-4　被験者背景（3001 試験、ITT Population） 57
表 2.7.6.3-5　曝露期間（3001 試験、Safety Population） 58
表 2.7.6.3-6　期間で調整した HAE 発作頻度（回数／日）（3001 試験、ITT Population） 59
表 2.7.6.3-7　有害事象の概要（3001 試験、Safety Population） 63
表 2.7.6.3-8　主な有害事象（3001 試験、Safety Population） 64
表 2.7.6.3-9　治験薬と因果関係のある有害事象（3001 試験、Safety Population） 66
表 2.7.6.4-1　治験薬（3002 試験） 74
表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（3002 試験、All Subjects） 79
表 2.7.6.4-3　被験者背景（3002 試験、Safety Population） 80
表 2.7.6.4-4　曝露状況（3002 試験、Safety Population） 81
表 2.7.6.4-5　安全性の主要評価項目の PTIR（3002 試験、Safety Population） 83
表 2.7.6.4-6　有害事象の概要（3002 試験、Safety Population） 86
表 2.7.6.4-7　主な有害事象（3002 試験、Safety Population） 87
表 2.7.6.4-8　因果関係のある有害事象（3002 試験、Safety Population） 89
表 2.7.6.4-9　HAE 発作に基づくレスポンダーの割合（3002 試験、ITT Population） 92
表 2.7.6.4-10　期間で調整した HAE 発作頻度が 4 週あたりで 1 回未満であった被験者の割合（3002 試験、ITT Population） 93
表 2.7.6.5-1　治験薬（3003 試験） 97
表 2.7.6.5-2　被験者背景（3003 試験、Full Analysis Set） 102
表 2.7.6.5-3　曝露状況（3003 試験、Safety Analysis Set） 103
表 2.7.6.5-4　期間で調整した 1 ヵ月あたりの HAE 発作頻度（3003 試験、Full Analysis Set） 103
表 2.7.6.5-5　Week 16 での最終投与後の C1-INH 活性の薬物動態パラメータ及びトラフ濃度（3003 試験、PK Analysis Set） 105
表 2.7.6.5-6　有害事象の概要（3003 試験、Safety Analysis Set） 106
表 2.7.6.5-7　有害事象（3003 試験、Safety Analysis Set） 107

表 2.7.6.5-8　因果関係のある有害事象（3003 試験、Safety Analysis Set） 108

図　目次

図 2.7.6.1-1　試験デザイン（1001 試験） 15
図 2.7.6.1-2　被験者の内訳（1001 試験、Randomized Population） 19
図 2.7.6.1-3　C1-INH タンパク量（未補正）の平均値（±SD）の推移（1001 試験、PK Population）
..... 24
図 2.7.6.1-4　C1-INH 活性（未補正）の平均値（±SD）の推移（1001 試験、PK Population） . 25
図 2.7.6.2-1　試験デザイン（2001 試験） 29
図 2.7.6.3-1　試験デザイン（3001 試験） 47
図 2.7.6.3-2　被験者の内訳（3001 試験） 54
図 2.7.6.4-1　試験デザイン（3002 試験） 71
図 2.7.6.4-2　被験者の内訳（3002 試験） 78
図 2.7.6.5-1　試験デザイン（3003 試験） 95
図 2.7.6.5-2　被験者の内訳（3003 試験） 101

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
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	投与後無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the plasma concentration curve until last sample	最終検体濃度測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	Area under the plasma concentration time curve over a dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
C1-INH	C1-esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C_{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	総括報告書
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
ECG	Electrocardiogram	心電図
FAS	Full Analysis Set	－
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IGART	Investigator’s Global Assessment of Response to Therapy	治験責任医師等による治療反応性の全般評価
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
ITT	Intent-to-Treat	－
IU	International Unit	国際単位
IV	Intravenous(ly)	静脈内
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PE	Pulmonary embolism	肺塞栓症
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PP	Per-protocol	－
PT	Preferred term	基本語
PTIR	Person-time incidence rate	人年法による発現率
QoL	Quality of life	生活の質
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety Analysis Set	－
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
SGART	Subject’s Global Assessment of Response to Therapy	被験者による治療反応性の全般評価

略語・略号	英語	日本語
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$T_{1/2}$	Apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
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
V	Volume of distribution	分布容積
V_d	Volume of distribution based on the terminal phase	終末相における分布容積
WBC	White blood cell	白血球（数）

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。
1001 試験	試験番号 CSL830_1001：A randomized, double-blind, single-center, crossover study to evaluate the safety, bioavailability and pharmacokinetics of two formulations of C1-esterase inhibitor administered intravenously.
2001 試験	試験番号 CSL830_2001：An open-label, crossover, dose-ranging study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of the subcutaneous administration of a human plasma-derived C1-esterase inhibitor in subjects with hereditary angioedema.
3001 試験	試験番号 CSL830_3001：A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema.
3002 試験	試験番号 CSL830_3002：An open-label, randomized study to evaluate the long-term clinical safety and efficacy of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema.

用語	定義
3003 試験	試験番号 CSL830_3003：日本人患者を対象とした遺伝性血管性浮腫発作の予防に対する人血漿由来 C1-インアクチベーター皮下投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検、単一群、非無作為化、第 3 相試験

表記規則

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

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

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

本文書を通して、すべての測定単位には略語・略号を使用する。これらの略語・略号は表中及び図中では定義せず、本文中の初出時でも定義しない。また、総括報告書で報告された「試験治療下で発現した有害事象」は、すべて「有害事象」として記載する。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧

試験番号 添付資料番号 資料区分 海外／国内 実施状況	相 試験デザイン	主要目的	評価項目	治験薬 投与経路 用法・用量	被験者の内訳 年齢の中央値 （範囲）
1001 試験 Module 5.3.3.1 評価資料 海外 完了	第 1 相 ランダム化、 二重盲検、 単施設、 クロスオーバー 試験	CSL830 を静脈内投与したときの安全性を評価する。	**主要評価項目：** • CSL830 投与後 24 時間以内の有害事象の発現率 **副次評価項目：** • CSL830 投与後 10 日（240 時間）以内の有害事象の発現率 • C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について Berinert と比較した CSL830 の相対的バイオアベイラビリティ **探索的評価項目：** • Berinert 投与後 24 時間以内及び 10 日（240 時間）以内の有害事象の発現率 • CSL830 及び Berinert の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}last}$、T_{max}、V_d、CL、$T_{1/2}$）	CSL830 1,500 IU（500 IU/mL）及び Berinert 1,500 IU（50 IU/mL）を単回静脈内投与	健康被験者 16 例：男性 11 例及び女性 5 例 35.0（24～45）歳

表 2.7.6-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号 添付資料番号 資料区分 海外／国内 実施状況	相 試験デザイン	主要目的	評価項目	治験薬 投与経路 用法・用量	被験者の内訳 年齢の中央値 （範囲）
2001 試験 Module 5.3.3.2 評価資料 海外 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	CSL830 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。	**主要評価項目：** • モデリング&シミュレーションに基づく各 CSL830 治療期の 4 週時点での C1-INH 活性トラフ値の平均値 **副次評価項目：** • 実測値に基づく各 CSL830 治療期の 4 週時点での C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量トラフ値の平均値並びにベースラインからの変化量の平均値 **探索的評価項目：** • モデリングにより得られた、Berinert を静脈内投与及び CSL830 を各用量で皮下投与したときの C1-INH 活性の薬物動態／薬力学パラメータ • 有害事象の発現頻度及び重症度 • 注射部位反応（疼痛、腫脹、挫傷及びそう痒）の重症度 • 臨床検査値及びその評価 • 深部静脈血栓症のリスク評価	Berinert 20 IU/kg（50 IU/mL）を静脈内投与後、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 CSL830（500 IU/mL）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	HAE 被験者 18 例：女性 11 例及び男性 7 例 33.9（19～69）歳

表 2.7.6-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号 添付資料番号 資料区分 海外／国内 実施状況	相 試験デザイン	主要目的	評価項目	治験薬 投与経路 用法・用量	被験者の内訳 年齢の中央値 （範囲）
3001 試験 Module 5.3.5.1 評価資料 海外 完了	第 3 相 多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照、 クロスオーバー 試験	HAE の予防を目的として CSL830 を皮下投与したときの有効性を評価する。 CSL830 を 2 用量で皮下投与したときの有効性を比較する。	**主要評価項目：** • 期間で調整した HAE 発作頻度 **副次評価項目：** • 2 用量の CSL830 投与群のレスポンダーの割合。期間で調整した HAE 発作頻度が CSL830 投与でプラセボ投与と比較して相対的に 50%以上減少した被験者をレスポンダーと定義した。 • 期間で調整したレスキュー薬の使用頻度 • 治験薬の投与後 24 時間以内に発現した有害事象 • 有害事象、重篤な有害事象、注射部位反応以外の有害事象、副作用の疑い、血栓塞栓性事象、アナフィラキシー関連事象、敗血症関連事象及び／又は菌血症関連事象、深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスクスコア上昇、抗 C1-INH 阻害抗体、臨床的に重要な臨床検査値異常 • 注射部位反応 **探索的評価項目：** • SGART 及び IGART • 患者報告アウトカム質問票 • C1-INH 活性 • C1-INH タンパク量 • C4 タンパク量	以下の 4 つの投与シークエンスのいずれかに従って連続する 2 期の治療期に CSL830 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	HAE 被験者 90 例：女性 60 例及び男性 30 例 40.0（12～72）歳

表 2.7.6-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号 添付資料番号 資料区分 海外／国内 実施状況	相 試験デザイン	主要目的	評価項目	治験薬 投与経路 用法・用量	被験者の内訳 年齢の中央値 （範囲）
3002 試験 Module 5.3.5.2 評価資料 海外 完了	第 3b 相 多施設共同、 ランダム化、 非盲検、 並行群間比較、 長期投与試験	HAE の長期予防を目的として CSL830 を皮下投与したときの安全性を評価する。	**主要評価項目：** • 以下の PTIR：試験の早期中止に至った有害事象；血栓塞栓性事象；アナフィラキシー；入院に至った HAE 発作；重度の注射部位反応；CSL830 投与と因果関係のある重篤な有害事象及び抗 C1-INH 抗体（阻害抗体又は非阻害抗体） **副次評価項目：** • 有害事象、重篤な有害事象、注射部位反応、注射部位反応以外の有害事象、CSL830 の投与後 24 時間以内に発現した有害事象及び副作用の疑い • 特に注目すべき有害事象（血栓塞栓性事象、アナフィラキシー関連事象）、敗血症関連事象及び菌血症関連事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン（体重を含む）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 • レスポンダーの割合 • 4 週あたりの期間で調整した HAE 発作頻度が 1 回未満であった被験者の割合	CSL830 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を週 2 回最長 52 週間（治療期 1 及び治療期 2 に参加する被験者）又は最長 140 週間（治療期 1、治療期 2 及び継続投与期に参加する被験者）皮下投与	HAE 被験者 126 例：女性 76 例及び男性 50 例 41.0（8～72）歳

表 2.7.6-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号 添付資料番号 資料区分 海外／国内 実施状況	相 試験デザイン	主要目的	評価項目	治験薬 投与経路 用法・用量	被験者の内訳 年齢の中央値 （範囲）
3003 試験 Module 5.3.5.2 評価資料 国内 完了	第 3 相 多施設共同、 非ランダム化、 非盲検、 単一群試験	日本人被験者を対象とし、HAE の予防を目的として CSL830 を皮下投与したときの有効性及び薬物動態を評価する。	主要評価項目： • CSL830 60 IU/kg 皮下投与中及び導入期中の期間で調整した（1 ヵ月あたりの）HAE 発作頻度 • Week 16 での CSL830 最終投与後の C1-INH 活性（薬物動態［$AUC_{0\text{-}tau}$、$AUC_{0\text{-}last}$、C_{trough}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$］） 副次評価項目： • 導入期と比較した CSL830 治療期の 1 ヵ月あたりの HAE 発作頻度が、50%以上、70%以上、90%以上及び相対的に減少した被験者の割合 • 導入期と比較した CSL830 治療期の期間で調整した 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の HAE 発作頻度の相対的減少 • 導入期と比較した CSL830 治療期の期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の相対的減少 • 報告された有害事象の件数及び発現率で評価する CSL830 の安全性及び忍容性 • CSL830 治療期の Week 3、7、11 及び 16 の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量のトラフ値の平均値、並びに CSL830 治療期の最終投与後の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量 • 被験者による AEQoL 評価 • SGART 及び IGART のスコア分布	CSL830 60 IU/kg 週 2 回 16 週間皮下投与	HAE 被験者 9 例：女性 6 例及び男性 3 例 41（1[redacted]～5[redacted]）歳

AEQoL=Angioedema Quality of Life；$AUC_{0\text{-}inf}$=投与後無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積；$AUC_{0\text{-}last}$=最終検体濃度測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積；$AUC_{0\text{-}tau}$=最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積；C1-INH=C1-インアクチベーター；CL=クリアランス；C_{trough}=トラフ濃度；C_{max}=最高血漿中濃度；CSR=総括報告書；HAE=遺伝性血管性浮腫；IGART=治験責任医師等による治療反応性の全般評価；IU=国際単位；PTIR=人年法による発現率；SGART =被験者による治療反応性の全般評価；$T_{1/2}$=見かけの消失半減期；T_{max}=最高血漿中濃度到達時間；V=分布容積；V_d=終末相における分布容積
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR; Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR; Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR; Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR; Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 1001 試験：海外第 1 相試験（評価資料：Module 5.3.3.1）

A Randomized, Double-blind, Single-center, Crossover Study to Evaluate the Safety, Bioavailability and Pharmacokinetics of Two Formulations of C1-esterase Inhibitor Administered Intravenously

公表文献（参考文献）

該当なし

試験期間

2012 年 12 月 27 日（最初の被験者の組入れ日）～2013 年 3 月 27 日（最後の被験者の最終来院日）

実施医療機関数

本試験はドイツの 1 施設で実施した。

2.7.6.1.1 試験方法

2.7.6.1.1.1 試験の目的

主要目的

本試験の主要目的は、CSL830（Berinert を濃縮した製剤、以下「本剤」）を静脈内投与したときの安全性を評価することである。

副次目的

本試験の副次目的は、Berinert 静脈内投与と比較した本剤静脈内投与の相対的バイオアベイラビリティ（$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max} など）を求めることである。

探索的目的

本試験の探索的目的は、Berinert 及び本剤を静脈内投与したときの薬物動態を比較することである。

2.7.6.1.1.2 試験デザイン

本試験は、2 種類の C1-INH 製剤を静脈内投与したときの安全性、相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を検討する第 1 相、ランダム化、二重盲検、単施設、クロスオーバー試験である。

適格とされた健康男女被験者 16 例を組み入れ、以下の 2 種類の C1-INH を投与するいずれかの投与シークエンスに 1：1 でランダム化した。

A：本剤 1,500 国際単位（IU）（500 IU/mL）を単回静脈内ボーラス投与

B：Berinert 1,500 IU（50 IU/mL）を単回静脈内投与

これらの治験薬を 2 群 2 期クロスオーバー法により以下のいずれかの投与シークエンスで投与した。

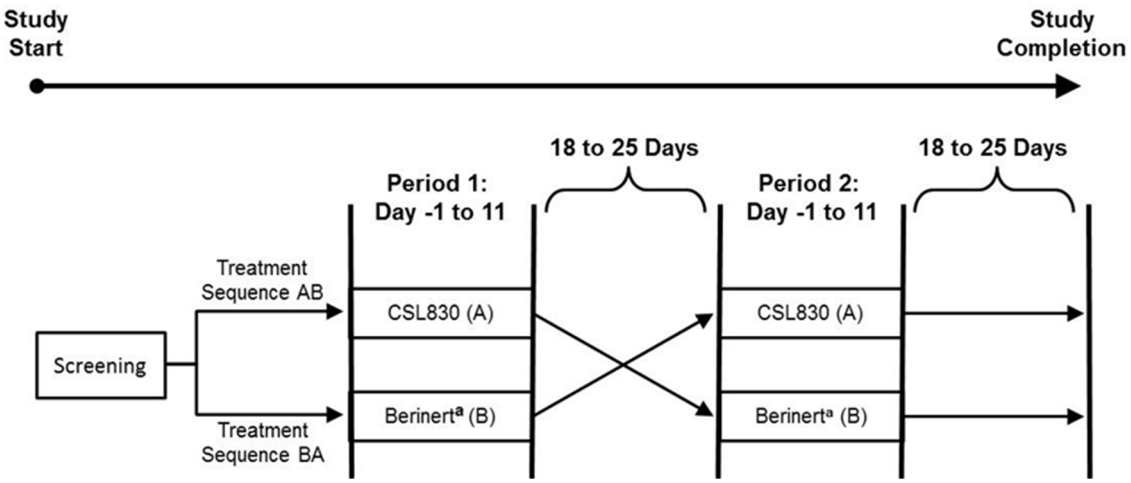
表 2.7.6.1-1　投与シークエンス（1001 試験）

投与シークエンス	投与期 1	投与期 2
AB	本剤 1,500 IU を単回投与	Berinert 1,500 IU を単回投与
BA	Berinert 1,500 IU を単回投与	本剤 1,500 IU を単回投与

投与期 1 及び投与期 2 の Day -1 に、適格被験者のベースラインの安全性を評価した。投与期 1 の Day 1 に適格被験者を投与シークエンス AB 又は BA のいずれかにランダム化し、盲検下で、投与期 1 の Day 1 に本剤を静脈内投与した被験者には投与期 2 の Day 1 に Berinert を静脈内投与し（投与シークエンス AB）、投与期 1 の Day 1 に Berinert を静脈内投与した被験者には投与期 2 の Day 1 に本剤を静脈内投与した（投与シークエンス BA）。本試験では、盲検性を維持するために本剤及び Berinert をダブルダミー法で投与した。

各投与期での治験薬投与後、被験者は Day 2、3、5、7、9 及び 11 に追跡調査来院を実施した。投与期 1 と投与期 2 の間に 18～25 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与期 2 の完了から 18～25 日後の試験終了来院時に安全性及び薬物動態を最終的に評価した。

図 2.7.6.1-1　試験デザイン（1001 試験）



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

本試験期間中、安全性及び薬物動態パラメータを評価した。安全性は有害事象を継続的に観察して評価した。有害事象以外の安全性評価項目は、バイタルサイン、身体検査、心電図、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、凝固検査／血栓スクリーニング検査、D ダイマー検査、尿検査、ウイルス血清学的検査、抗 C1-INH 抗体検査）、深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスク評価並びに併用薬とした。薬物動態の評価では、投与前及び投与後の所定の時点（Day −1、Day 1［投与後 5、10、30 分及び 1、2、4、8、12 時間］、Day 2、3、5、7、9、11 及び試験終了来院）で血液検体を採取し、血漿中 C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性を測定した。薬物動態はすべて血漿中 C1-INH 濃度及び C1-INH 活性値に基づき評価した。

2.7.6.1.1.3 対象

選択基準

1. 臨床的に重要な医学的状態又は臨床検査値異常のない健康な者
2. 文書による同意取得時点で 18～45 歳の男性又は女性
3. 非喫煙者
4. BMI が 18.0～29.0 kg/m^2
5. 試験固有のいずれかの手順を実施する前に文書による同意が得られる者

除外基準

1. 臨床的に重要な動脈血栓症若しくは静脈血栓症の既往、現在臨床的に重要な血栓形成促進リスクを有する、又はスクリーニング来院時に実施した血栓性素因のスクリーニング検査で臨床的に重要な異常がある者
2. 治験薬又は治験薬のいずれかの添加剤に対する過敏症を有する又はその疑いがある者
3. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内にホルモン避妊療法若しくはホルモン補充療法（エストロゲン／プロゲステロンを含有する製剤）を開始、又はその用量を変更した女性
4. 本試験への参加前 1 年以内のアルコール、薬物又は医薬品の乱用
5. 本試験期間中に医学的に信頼できる避妊法（経口避妊薬、注射用避妊薬又は埋込み型ホルモン避妊薬、殺精子剤+バリア法、子宮内避妊器具）を使用しない若しくは使用する意思のない、パートナーが精管切除を受けていない、禁欲しない、又は避妊手術を受けていない妊娠可能な（閉経前の）女性
6. 本試験期間中に妊娠を予定している女性
7. 妊婦又は授乳婦
8. 本試験への参加前 30 日以内（若しくは半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方）に別の臨床試験に参加（若しくは他の治験薬を投与）した、又は本試験期間中に別の臨床試験への参加を予定している者
9. 本試験への組入れから完了までの間、緊急時を除き、治験責任医師等及び／又は治験スタッフに相談することなくワクチン接種を含む併用薬剤（スクリーニング時点ですでに避妊薬を使用している場合には避妊薬を除く）の使用を控える意思のない者

10. 試験の手順を遵守できない（言葉の問題など）、又はその意思のない者
11. 本試験の性質、範囲及び起こりうる結果を理解できない精神状態にある者
12. 治験薬の評価又は本試験の十分な実施を妨げる可能性のある状態にある者
13. 本試験に関連する一般的助言及びライフスタイルの制限に従うことができない者
14. 本試験にランダム化されたことがある、又は参加したことがある者
15. 社会的弱者（拘留中など）
16. 治験依頼者の社員、実施医療機関の職員又は治験責任医師等の配偶者／パートナー若しくは親族

2.7.6.1.1.4 治験薬

表 2.7.6.1-2 治験薬（1001 試験）

治験薬	有効成分	ロット番号
被験薬：CSL830	人血漿由来 C1-INH。C1-INH 1,500 IU を注射用水 3 mL で溶解し、溶解時濃度を Berinert の 10 倍とした（500 IU/mL）。	[redacted]
対照薬：Berinert	人血漿由来 C1-INH。C1-INH 1,500 IU を注射用水 30 mL で溶解した（50 IU/mL）。	[redacted]

C1-INH=C1-インアクチベーター ; CSR=総括報告書
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Table 9-1.

用法・用量

被験者には、投与期 1 に本剤を投与し投与期 2 に Berinert を投与（投与シークエンス AB）、又は投与期 1 に Berinert を投与し投与期 2 に本剤を投与（投与シークエンス BA）のいずれかの投与シークエンスで治験薬を静脈内投与した。

用法・用量の設定根拠

Berinert は、HAE 発作の急性期治療を適応として複数の国と地域で承認されている。推奨用量は 20 IU/kg（平均的な体重である 75 kg の患者で 1,500 IU に相当）であり、これを静脈内投与する。

本試験では、体重 75 kg の HAE 患者が HAE の急性期治療に用いる用量に相当する用量を被験者に静脈内投与した。被験者には、本剤（注射用水 3 mL で溶解した人血漿由来 C1-INH 1,500 IU）及び Berinert（注射用水 30 mL で溶解した人血漿由来 C1-INH 1,500 IU）を投与した。

2.7.6.1.1.5 計画された被験者数

予定登録被験者数：16 例

実際の被験者数：16 例

被験者数の設定根拠

対象となる集団で報告された有害事象の発現割合が 15%の発現割合で発現する有害事象を 1 例以上に検出できる目標被験者数を算出した。被験者数 16 例の設定で、発現割合が 15%の有害

事象が 1 件以上発現する確率は 93%となる。脱落率を 10%とすると被験者数は 14 例となり、発現割合が 15%以上の有害事象が 1 件以上発現する確率は 90%となる。

2.7.6.1.1.6 評価項目

主要評価項目

- 本剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象の発現割合

副次評価項目

- 本剤投与後 10 日（240 時間）以内に発現した有害事象の発現割合
- Berinert と比較した本剤の相対的バイオアベイラビリティ（$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max}）

探索的評価項目

- Berinert 投与後 24 時間以内及び 10 日（240 時間）以内に発現した有害事象の発現割合
- 本剤及び Berinert の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}last}$、T_{max}、V_d、CL 及び $T_{1/2}$）

2.7.6.1.1.7 統計手法

安全性

安全性の解析は、治験薬を投与されたすべての被験者で構成される Safety Population に基づき、実施した。すべての有害事象は、重症度、治験薬との因果関係及び重篤度別に、発現件数と発現割合で要約した。

薬物動態

薬物動態の解析は、PK Population に基づき実施した。PK Population は、Safety Population のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、本剤及び Berinert について主要な薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$）を 1 つ以上算出する上で必要な濃度データが得られているすべての被験者で構成された。

Berinert と比較した本剤の相対的バイオアベイラビリティは、C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$及び $AUC_{0\text{-}last}$ を指標にして、投与シークエンス、投与期及び投与群を固定要因、投与シークエンス内にネスト化した被験者をランダム要因とし、0 を含まない対数変換データを用いて分散分析を行った（可能な場合）。

薬物動態の評価項目（C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性）を、被験者数（n）、算術平均、標準偏差（SD）、95%信頼区間（CI）、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値、最大値及び幾何平均並びにその 90% CI を用いて要約した。すべての薬物動態の評価項目について、本剤及び Berinert の幾何平均比を算出した。

ノンコンパートメント薬物動態解析を行い、被験者のベースラインの C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性値で補正した、及び補正していない薬物動態パラメータを推定した。

2.7.6.1.2 試験の結果

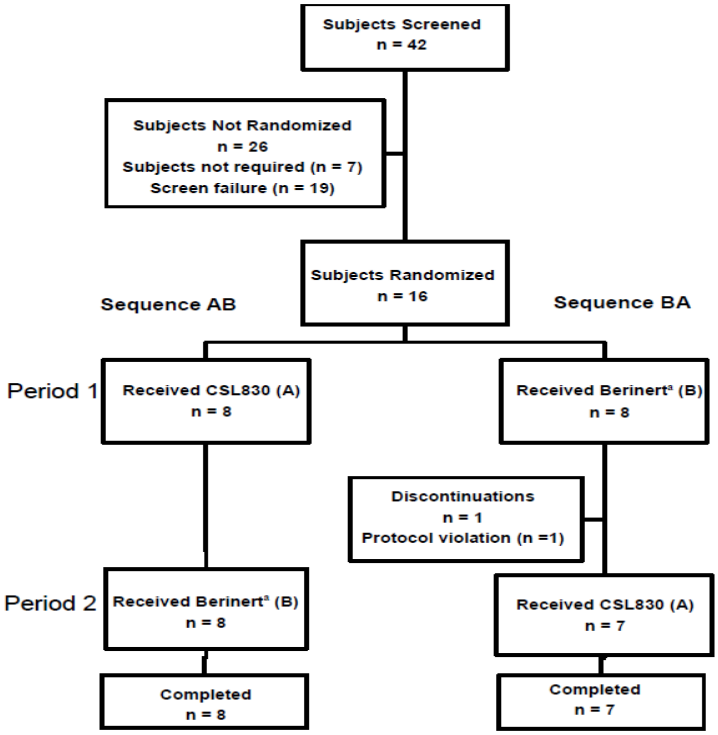
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

治験参加候補者 42 例から文書による同意を取得し、本試験へ組み入れるためのスクリーニングを実施した。これら 42 例のうち、適格被験者 16 例を本試験に組み入れ、ランダム化した（図 2.7.6.1-2）。

ランダム化した 16 例に治験薬を投与し、15 例が本試験（投与期 1 及び投与期 2）を完了した（表 2.7.6.1-3）。投与シークエンス BA に割り付けられた 1 例（女性被験者）が、投与期 1 で Berinert 投与後に試験を中止した。当該被験者は、除外基準 3 に該当したにもかかわらず誤って本試験に組み入れられた被験者であった。

当該被験者は、投与期 1 の完了後に試験を中止し、本剤を投与予定であった投与期 2 を完了しなかった。本件は重大な治験実施計画書からの逸脱として報告された（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Listing 16.2.2.1）。

図 2.7.6.1-2 被験者の内訳（1001 試験、Randomized Population）



CSR = Clinical Study Report.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Figure 10-1.

表 2.7.6.1-3　被験者の内訳（1001 試験、Randomized Population）

	Treatment Sequence		Overall
	AB [a] N=8 n (%)	BA [b] N=8 n (%)	N=16 n (%)
Randomized	8	8	16
Received treatment in Period 1	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Completed Period 1	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Received treatment in Period 2	8 (100.0)	7 (87.5)	15 (93.8)
Completed Period 2	8 (100.0)	7 (87.5)	15 (93.8)
Completed	8 (100.0)	7 (87.5)	15 (93.8)
Discontinued	0	1 (12.5)	1 (6.3)

CSR = Clinical Study Report.
[a] AB: CSL830 dosing in Period 1 followed by Berinert dosing in Period 2.
[b] BA: Berinert dosing in Period 1 followed by CSL830 dosing in Period 2.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Table 14.1.1 [In-text Table 10-1].

ランダム化された 16 例すべてにいずれかの治験薬を投与し、Safety Population に含めた。Safety Population 16 例のうち 1 例は、上述した重大な治験実施計画書からの逸脱のため PK Population から除外した。そのため、PK Population は 15 例で構成された（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Section 11.1.1）。

2.7.6.1.2.2　被験者背景

本試験に組み入れた 16 例のうち、大部分は男性（16 例中 11 例［68.8%］）であった。すべての被験者が白人（16 例中 16 例［100.0%］）であり、ほとんどが非ヒスパニック系及び非ラテン系であった（16 例中 15 例［93.8%］）。年齢の中央値は 35.0 歳、体重の平均値は 76.7 kg、体格指数（BMI）の平均値は 24.5 kg/m^2 であった（表 2.7.6.1-4）。各投与シークエンス（AB 又は BA）の年齢、性別、BMI、体重及び人種に臨床的に重要な差は認められなかった。本試験に組み入れられた被験者に男性が多かったことが、本試験の結果に影響を及ぼすことは予測されなかった。

表 2.7.6.1-4　被験者背景（1001 試験、Safety Population）

	Treatment Sequence		
	AB [a]	BA [b]	Overall
Baseline Characteristics	**N=8**	**N=8**	**N=16**
Age, years			
Mean (SD)	37.1 (6.90)	33.9 (7.80)	35.5 (7.30)
Median	37.5	33.0	35.0
Min, Max	25, 45	24, 45	24, 45
Height, cm			
Mean (SD)	174.0 (8.00)	179.1 (10.30)	176.6 (9.30)
Median	173.5	181.5	178.0
Min, Max	160, 186	159, 191	159, 191
Weight, kg			
Mean (SD)	75.5 (9.42)	77.8 (16.04)	76.7 (12.76)
Median	73.7	76.6	73.7
Min, Max	60.0, 87.2	54.0, 103.0	54.0, 103.0
Body Mass Index, kg/m^2			
Mean (SD)	24.9 (2.09)	24.1 (3.23)	24.5 (2.66)
Median	24.5	23.1	23.9
Min, Max	22.2, 27.8	21.0, 29.0	21.0, 29.0
Sex, n (%)			
Male	5 (62.5)	6 (75.0)	11 (68.8)
Female	3 (37.5)	2 (25.0)	5 (31.3)
Race, n (%)			
White	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	7 (87.5)	15 (93.8)

CSR = Clinical Study Report; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation.
[a] AB: CSL830 dosing in Period 1 followed by Berinert dosing in Period 2.
[b] BA: Berinert dosing in Period 1 followed by CSL830 dosing in Period 2.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Table 14.2.1 [In-text Table 11-1].

2.7.6.1.2.3　曝露状況

16 例すべてに Berinert 1,500 IU を単回投与し、15 例に本剤 1,500 IU を単回投与した（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Table 14.2.6）。このため、得られた治験薬への曝露量データは 31 例分となった。投与期 1 から投与期 2 への移行までに 18～25 日間のウォッシュアウト期間を設定した。女性被験者 1 例が Berinert 投与後試験を中止した（2.7.6.1.2.1）。本剤又は Berinert のいずれかを投与されたすべての被験者には、毎回規定の用量で治験薬の全量を静脈内投与した（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Table 14.2.6）。

2.7.6.1.2.4　安全性の結果

2.7.6.1.2.4.1　有害事象

本試験期間中、Safety Population の 16 例中 8 例（50.0%）に 12 件の有害事象が発現した（表 2.7.6.1-5）。有害事象の大部分（12 件中 8 件）は軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。治験責任医師等により治験薬と因果関係があると判定された有害事象は認められなかっ

た。死亡、その他の重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び試験中止に至った有害事象も認められなかった。

表 2.7.6.1-5　有害事象の概要（1001 試験、Safety Population）

	Treatment					
	CSL830 (N = 15)		Berinert (N = 16)		Overall (N = 16)	
Parameters	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
All AEs	7 (46.7)	8	3 (18.8)	4	8 (50.0)	12
Mild	5 (33.3)	5	2 (12.5)	3	7 (43.8)	8
Moderate	3 (20.0)	3	1 (6.3)	1	4 (25.0)	4
Severe	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Not related	7 (46.7)	8	3 (18.8)	4	8 (50.0)	12
Related	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Serious AEs	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Deaths	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Suspected adverse reactions	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
AEs leading to withdrawal	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report; E = number of events.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Tables 14.3.1.1, 14.3.1.3, 14.3.1.6, and 14.3.1.9 and Listing 16.2.5.1 [In-text Table 12-1].

表 2.7.6.1-6　有害事象の概要（器官別大分類別、基本語別）（1001 試験、Safety Population）

	Treatment					
有害事象 [a]	**CSL830**		**Berinert**		**Overall**	
器官別大分類	**(N = 15)**		**(N = 16)**		**(N = 16)**	
基本語	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
すべての有害事象	**7 (46.7)**	**8**	**3 (18.8)**	**4**	**8 (50.0)**	**12**
感染症および寄生虫症	**4 (26.7)**	**4**	**3 (18.8)**	**3**	**6 (37.5)**	**7**
毛包炎	0 (0.0)	0	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
鼻咽頭炎	4 (26.7)	4	2 (12.5)	2	6 (37.5)	6
神経系障害	**1 (6.7)**	**1**	**1 (6.3)**	**1**	**2 (12.5)**	**2**
頭痛	1 (6.7)	1	0 (0.0)	0	1 (6.3)	1
錯感覚	0 (0.0)	0	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (13.3)**	**2**	**0 (0.0)**	**0**	**2 (12.5)**	**2**
インフルエンザ様疾患	1 (6.7)	1	0 (0.0)	0	1 (6.3)	1
血管穿刺部位疼痛	1 (6.7)	1	0 (0.0)	0	1 (6.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (6.7)**	**1**	**0 (0.0)**	**0**	**1 (6.3)**	**1**
口腔咽頭痛	1 (6.7)	1	0 (0.0)	0	1 (6.3)	1

CSR=総括報告書；MedDRA=ICH 国際医薬用語集
[a] 有害事象は MedDRA Version 14.1 を用いてコード化した
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Table 14.3.1.2 and Listing 16.2.5.2 [In-text Table 12-3].

本剤投与後 24 時間以内に有害事象は発現しなかった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Section 12.2.3）。本剤投与後 10 日以内に、15 例中 5 例（33.3%）に 6 件の有害事象が発現した。これらの有害事象 6 件のうち、主な有害事象は鼻咽頭炎（4 件）であった。すべての有害事象は

軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。すべての有害事象の転帰が試験完了時点で回復であった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Section 12.2.3）。

Berinert 投与後 24 時間以内に、16 例中 1 例（6.3%）に 1 件の有害事象が発現した。当該事象（鼻咽頭炎）は、投与期 2 の期間中に発現し、中等度で、Berinert との因果関係は否定された。当該事象は、本試験の完了時点で回復と報告された。Berinert 投与後 10 日以内に、16 例中 3 例（18.8%）に 4 件の有害事象が発現した。これらの有害事象 4 件のうち、主な有害事象は鼻咽頭炎（2 件）であった。すべての有害事象は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。すべての有害事象の転帰が試験完了時点で回復であった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Section 12.2.3）。

2.7.6.1.2.4.2　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

本試験期間中、死亡、その他の重篤な有害事象及び臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.3　臨床検査値

血液学的検査、生化学検査及び凝固検査では、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められず、有害事象として報告された臨床検査値も認められなかった。臨床的に重要な基準値外の臨床検査値も認められなかった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Section 12.4.2.1.1）。

ベースラインで正常値であった D ダイマーの高値への変動、臨床的に重要な測定値、及び D ダイマーに関連する有害事象が発現した被験者は認められなかった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Section 12.4.2.1.2）。

本試験を通してウイルス検査の結果はすべて陰性であった。尿検査値の臨床的に重要な異常値への変動も有害事象として報告された所見も認められなかった。また、尿妊娠検査の結果もすべて陰性であった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Sections 12.4.2.1.3 and 12.4.2.1.4）。

治験薬を投与された被験者から採取した抗 C1-INH 抗体用血液検体を用いて C1-INH タンパクの免疫原性の可能性を分析、評価した。初回の抗体スクリーニング検査では、1 例の 2 検体（投与期 2 での治験薬の投与前に採取した 1 検体及び試験終了来院時に採取した 1 検体）のみが陽性（カットオフ値超）であった。ただし、その後の分析でこれら 2 検体はいずれも C1-INH に対する阻害抗体陰性であることが示された（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Section 12.4.2.1.5）。

2.7.6.1.2.4.4　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所見

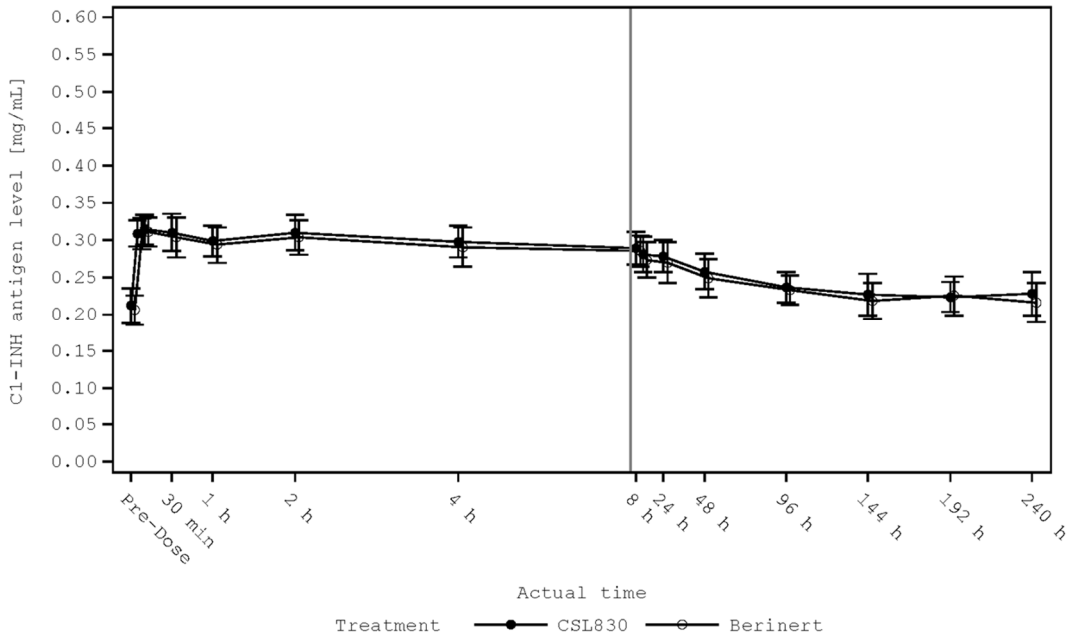
バイタルサイン、身体検査及び心電図に臨床的に重要な異常又は有害事象は認められなかった。また、本試験期間中、深部静脈血栓症又は肺塞栓症のリスク上昇が発現した被験者は認められなかった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Section 12.5）。

2.7.6.1.2.5 薬物動態の結果

2.7.6.1.2.5.1 本剤及び Berinert 投与後の血漿中 C1-INH プロファイル

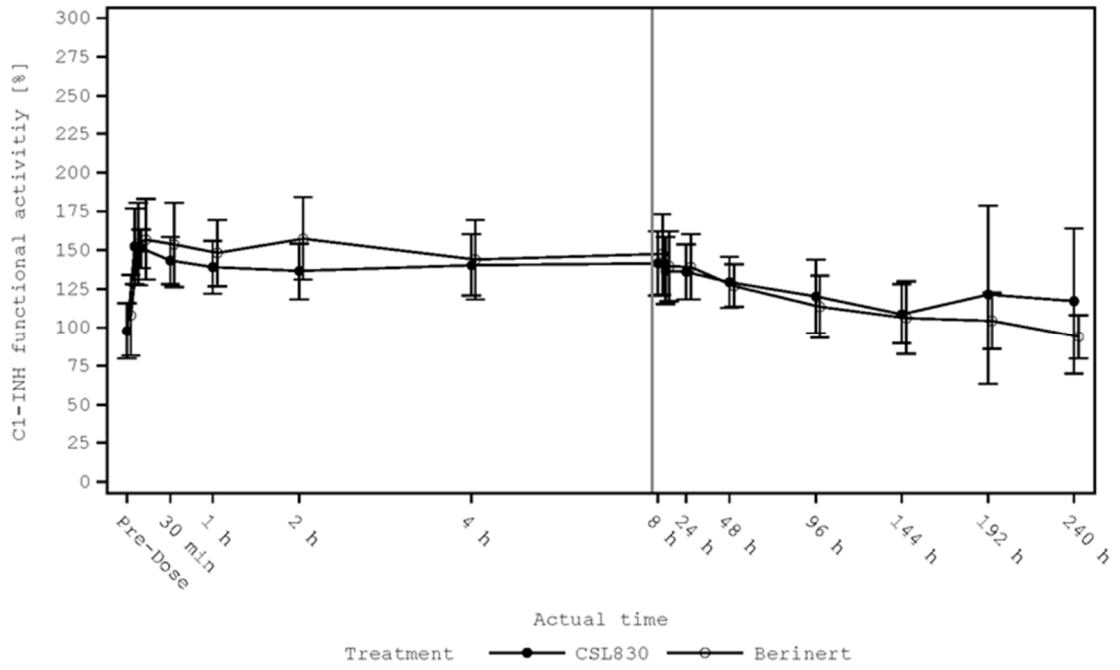
健康被験者に本剤 1,500 IU 又は Berinert 1,500 IU を単回静脈内投与後、未補正の血漿中 C1-INH タンパク量の平均値の推移は被験者間で極めて類似していた。C1-INH タンパク量は急速に増加し、その後緩徐に減少した（図 2.7.6.1-3）。対照的に、C1-INH タンパク量と比較して、本剤又は Berinert 投与後の血漿中 C1-INH 活性値は被験者間で変動がみられた（図 2.7.6.1-4）が、C1-INH 活性の経時的プロファイルは C1-INH タンパク量の経時的プロファイルと類似しており、本剤及び Berinert の投与後血漿中 C1-INH 活性は急速に上昇し、その後緩徐に低下した。血漿中 C1-INH 活性値に変動がみられたが、本剤と Berinert の薬物動態プロファイルは類似していることが示された。

図 2.7.6.1-3 C1-INH タンパク量（未補正）の平均値（±SD）の推移（1001 試験、PK Population）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; h = hour(s); min = minute(s); SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Figure 14.4.5 [In-text Figure 11-1]

図 2.7.6.1-4　C1-INH 活性（未補正）の平均値（±SD）の推移（1001 試験、PK Population）



C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; h = hour(s); min = minute(s); SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Figure 14.4.5 [In-text Figure 11-2]

未補正の、及びベースラインで補正した C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）の両方を算出し、要約した（表 2.7.6.1-7）。

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

引き算による補正方法を用いると C1-INH タンパク値及び C1-INH 活性値が負値となり、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $T_{1/2}$、CL、V_d を含むその他の薬物動態パラメータを確実に推定できたのはごく一部の被験者においてのみだったため、本剤と Berinert を比較することはできなかった（Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Sections 11.4.1.2.1 and 11.4.1.2.2）。

表 2.7.6.1-7　C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性の薬物動態パラメータ（1001 試験、PK Population）

		C1-INH Antigen			C1-INH Functional Activity	
Parameters	Units	CSL830 N = 15	Berinert N = 15	Units	CSL830 N = 15	Berinert N = 15
Uncorrected						
C_{max}	**mg/mL**			**%**		
n		15	15		15	15
Mean (SD)		0.32 (0.023)	0.31 (0.020)		171.5 (38.38)	167.9 (25.92)
$AUC_{0\text{-}last}$	**h*mg/mL**			**h*%**		
n		15	15		15	15
Mean (SD)		57.8 (4.92)	56.5 (4.25)		29,116 (6,181.2)	27,423 (3,762.2)
Baseline-corrected						
C_{max}	**mg/mL**			**%**		
n		15	15		15	15
Mean (SD)		0.11 (0.027)	0.11 (0.019)		73.9 (46.74)	59.9 (16.60)
$AUC_{0\text{-}last}$	**h*mg/mL**			**h*%**		
n		15	15		15	15
Mean (SD)		7.87 (3.175)	7.33 (3.086)		6,702 (7,233.1)	3,839 (3,778.8)

$AUC_{0\text{-}last}$ = AUC to the last quantifiable concentration; C1-INH = C1-esterase inhibitor; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CSR = Clinical Study Report; h = hour(s); PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Tables 14.4.2 and 14.4.3 [In-text Tables 11-2 and 11-3].

上述した変動の結果（図 2.7.6.1-4）、$AUC_{0\text{-}last}$ は Berinert に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティの評価に用いることができなかった。そのため、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均比とその 90% CI を用いて本剤及び Berinert 投与後の C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性を評価した（表 2.7.6.1-8）。

表 2.7.6.1-8　Berinert と比較した本剤の相対的バイオアベイラビリティ（1001 試験、PK Population）

	Geometric Mean Ratio (90% CI)	
Parameter	**C1-INH Antigen**	**C1-INH Functional Activity**
C_{max}		
Uncorrected	1.02 (0.99, 1.04)	1.02 (0.92, 1.14)
Baseline-corrected	0.97 (0.86, 1.09)	1.14 (0.88, 1.47)
$AUC_{0\text{-}last}$		
Uncorrected	1.02 (0.99, 1.05)	1.05 (0.96, 1.16)
Baseline-corrected	0.95 (0.66, 1.36)	1.41 (0.57, 3.50)

$AUC_{0\text{-}last}$ = AUC to the last quantifiable concentration; C1-INH = C1-esterase inhibitor; CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; C_{max} = maximum observed plasma concentration; PK = pharmacokinetic.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Table 14.4.4 [In-text Tables 11-4 and 11-5].

2.7.6.1.2.6　結論

健康被験者では、本剤 1,500 IU の単回静脈内投与は良好な安全性及び局所忍容性プロファイルを示した。本試験期間中、8 例に 12 件の有害事象が発現した。有害事象の多くは軽度で、重

度の有害事象は認められなかった。すべての有害事象は治験責任医師等により治験薬（本剤又は Berinert）との因果関係が否定され、試験完了時点までに回復した。

本剤又は Berinert が投与された被験者の臨床検査、ウイルス安全性、バイタルサイン、身体検査及び心電図の所見に臨床的に重要な異常は認められなかった。本剤又は Berinert が投与された被験者では、肺塞栓症及び深部静脈血栓症のリスク因子の上昇は認められず、抗 C1-INH 抗体（阻害抗体など）も検出されなかった。

本剤及び Berinert の血漿中 C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性の薬物動態プロファイルは類似していた。治験薬投与後、C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性は速やかに最大値に達し、その後緩徐に減少した。C1-INH タンパク量と比較して、C1-INH 活性は被験者間に変動がみられた。また、C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性のベースライン補正と変動のため頑健な薬物動態パラメータを算出できる被験者数が減少した。

この変動のため、Berinert に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティの評価に $AUC_{0\text{-}inf}$ を信頼できるパラメータとして用いることができなかった。そのため、本剤及び Berinert 投与後の C1-INH タンパク量及び C1-INH 活性の同等性は C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均比及びその 90% CI を用いて評価した。

C1-INH タンパク量の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）を用いて評価した全身曝露量から算出した本剤及び Berinert のバイオアベイラビリティは同程度であった。C1-INH タンパク量と比較して血漿中 C1-INH 活性には変動がみられたが、本剤及び Berinert 投与後の C1-INH 活性に意味のある差は認められなかった。

本試験条件下で健康被験者に投与したとき、本剤（濃縮した Berinert）の良好な安全性プロファイル及び Berinert と類似した安全性及び薬物動態特性が示された。

2.7.6.2 2001 試験：海外第 1/2 相試験（評価資料：Module 5.3.3.2）

An Open-label, Crossover, Dose-ranging Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of the Subcutaneous Administration of Human Plasma-derived C1-esterase Inhibitor in Subjects with Hereditary Angioedema

公表文献（参考文献）

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;70:1319-28.

試験期間

2012 年 4 月 30 日（最初の被験者の組入れ日）～2012 年 12 月 11 日（最後の被験者の最終来院日）

実施医療機関数

本試験はドイツの 3 施設及び米国の 5 施設で実施した。

2.7.6.2.1 試験方法

2.7.6.2.1.1 試験の目的

主要目的

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。

副次目的

本剤を 3 用量で皮下投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。

2.7.6.2.1.2 試験デザイン

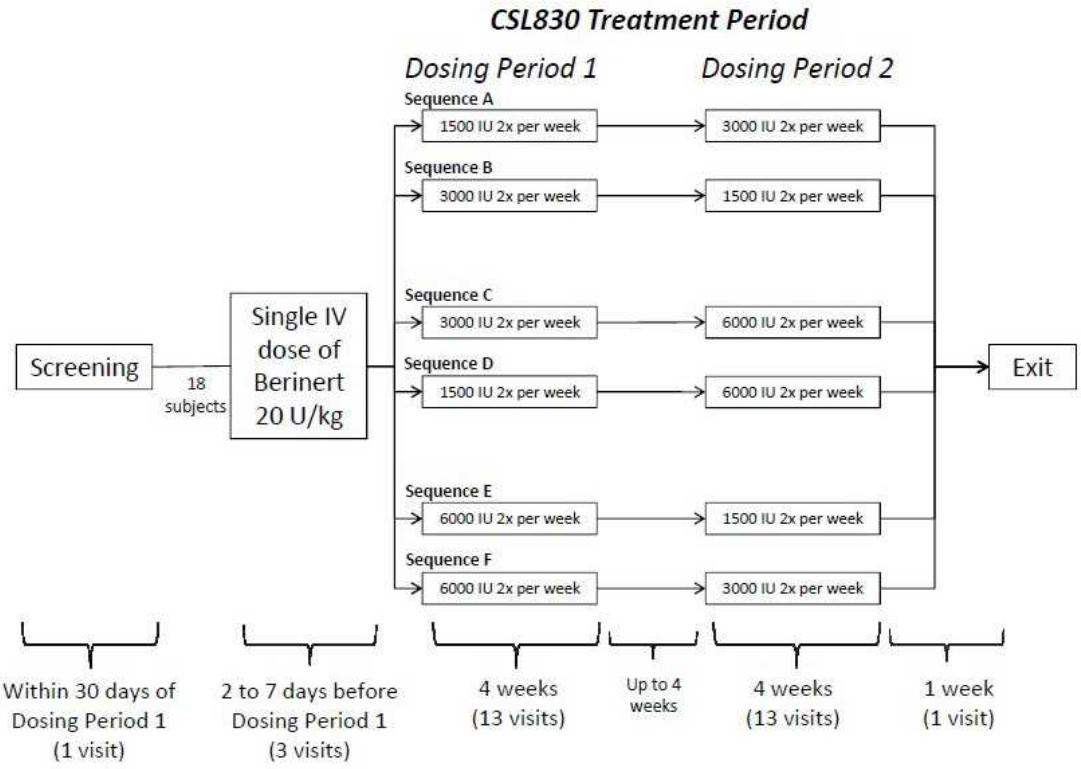
本試験は、HAE 被験者 18 例を対象として本剤を皮下投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性（忍容性、免疫原性を含む）を検討する、海外、多施設共同、非盲検、用量範囲、クロスオーバー試験である。

最長 30 日間のスクリーニング期後、Berinert 20 IU/kg を単回静脈内投与し、Berinert 投与から 2～7 日後に本剤 3 用量のうち 2 用量を投与する 6 通りの投与順序（投与シークエンス A～F）のいずれかに被験者を割り付けた（図 2.7.6.2-1）。治験依頼者が最長 4 週間の休薬期間を認めた場合を除き、投与期 1（Dosing Period 1）及び投与期 2（Dosing Period 2）は連続して実施した。投与期 2 の試験来院の完了から 1 週間後に実施した試験終了来院時に追跡調査の評価を実施した。

本試験期間中、規定した時点で安全性、薬物動態及び薬力学解析用の血液検体及び尿検体を採取した。安全性及び忍容性は、有害事象の継続的な観察及び試験期間中に規定した時点で実

施したその他の安全性評価項目（注入部位の局所忍容性、臨床検査、バイタルサイン、体重、身体検査、深部静脈血栓症のリスク評価及び併用薬の使用状況など）により評価した。

図 2.7.6.2-1　試験デザイン（2001 試験）



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

2.7.6.2.1.3　対象

選択基準

1. 既往歴に基づく、及びスクリーニング時の臨床検査により確定した HAE（1 型又は 2 型）を有する者
   - C1-INH 活性 50%未満及び C1-INH タンパク量基準値未満（HAE 1 型）、又は
   - C1-INH 活性 50%未満及び C1-INH タンパク量正常又は上昇（HAE 2 型）
2. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内の HAE 発作が 5 回以下であり、そのうちスクリーニング来院前 30 日以内に発現した発作が 1 回以下の者
3. 18 歳以上
4. 男性又は女性
5. スクリーニング来院時に体重 50.0～110.0 kg
6. 試験固有のいずれかの手順を実施する前に文書による同意が得られる者

除外基準

1. C1-INH 製剤による予防法を受けている者
2. スクリーニング来院前 7 日以内に HAE 発作の治療又は予防を目的として C1-INH 製剤、エカランチド、イカチバント又はいずれかの血液製剤を投与された者
3. 本試験期間中に HAE 発作の急性期治療のために遺伝子組換え C1-INH 製剤又は新鮮凍結血漿の使用を予定している者
4. スクリーニング来院前 30 日以内にアンドロゲン療法（ダナゾール、oxandrolone、stanozolol、テストステロンなど）を受けた、又は本試験期間中に使用を予定している者
5. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内にホルモン避妊療法若しくはホルモン補充療法（エストロゲン／プロゲステロンを含有する製剤）を開始、又はその用量を変更した女性
6. スクリーニング来院時点で治癒不能な悪性腫瘍を有すると判明している者
7. 臨床的に重要な動脈血栓症若しくは静脈血栓症の既往、現在臨床的に重要な血栓形成促進リスクを有する、又はスクリーニング来院時に実施した血栓性素因のスクリーニング検査で臨床的に重要な異常がある者
8. スクリーニング来院時点で臨床的に重要な医学的状態又は臨床検査値異常のある者
9. スクリーニング来院前 30 日以内に別の介入的臨床試験に参加（又は他の治験薬を使用）した者
10. スクリーニング来院前 1 年以内のアルコール、薬物又は医薬品の乱用
11. 本試験期間中に医学的に信頼できる避妊法（経口避妊薬、注射用避妊薬又は埋込み型ホルモン避妊薬、殺精子剤+バリア法、子宮内避妊器具）を使用しない若しくは使用する意思のない、パートナーが精管切除を受けていない、禁欲しない、又は避妊手術を受けていない妊娠可能な（閉経前の）女性
12. 本試験期間中に妊娠を予定している女性
13. 妊婦又は授乳婦
14. 試験の手順を遵守できない（言葉の問題など）、又はその意思のない者
15. 本試験の性質、範囲及び起こりうる結果を理解できない精神状態にある者（又はそのような状態の代諾者）
16. 治験薬又は治験薬のいずれかの添加剤に対する過敏症を有する又はその疑いがある者
17. 治験薬の評価又は本試験の十分な実施を妨げる可能性のある状態にある者
18. 過去に本試験の投与シークエンスに割り付けられたことがある、又は治験薬を投与されたことがある者
19. 実施医療機関の職員又は治験責任医師等の配偶者／パートナー若しくは親族

2.7.6.2.1.4 治験薬

表 2.7.6.2-1 治験薬（2001 試験）

治験薬	有効成分	ロット番号
被験薬：CSL830	C1-INH。C1-INH 1,500 IU を含有する凍結乾燥製剤を注射用水 3 mL で溶解した。	[redacted]
対照薬：Berinert	C1-INH。C1-INH 500 IU を含有する凍結乾燥製剤を注射用水 10 mL で溶解した。	

C1-INH=C1-インアクチベーター；CSR=総括報告書
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Tables 9.1 and 9.2.

用法・用量

以下の本剤 3 用量のうちいずれか 2 用量を皮下投与する投与シークエンスに被験者を割り付けた。

- 1,500 IU を週 2 回 4 週間投与
- 3,000 IU を週 2 回 4 週間投与
- 6,000 IU を週 2 回 4 週間投与

本剤の投与を開始する前に、被験者には Berinert を単回静脈内投与した。

- 20 U/kg を約 4 mL/分の投与速度で緩徐に静脈内投与

試験期間は最長 18 週間であり、スクリーニング期（最長 30 日間）、Berinert 投与（1 期目の本剤投与期の 2～7 日前に実施）、2 期の本剤投与期（各 4 週間、連続して実施又は治験依頼者が認めた場合は最長 4 週間の休薬期間あり）、及び追跡調査期（1 週間）で構成された。

用法・用量の設定根拠

本試験で評価した本剤皮下投与の用法・用量は、Berinert 1,000 IU 単回皮下投与の薬物動態を検討した過去の試験［Martinez-Saguer et al. 2014］で得られたデータを外挿して設定した。前述した Berinert 皮下投与データのモデリング&シミュレーションでは、C1-INH 6,000 IU 週 2 回皮下投与により HAE 被験者の C1-INH 活性がほぼ正常値まで回復する可能性が予測された（予測トラフ値の中央値：88%、90% CI：47%～159%）。用量、薬物動態／薬力学及び安全性の関連性をより詳細に評価するため、低用量の用法・用量も評価した。

本剤の最大用量（6,000 IU 週 2 回皮下投与）は、HAE 発作予防を適応とした他の C1-INH 製剤の臨床試験で評価された用量（最大 2,500 IU を週 2 回 12 週間静脈内投与）と同様であった。C1-INH 皮下投与のバイオアベイラビリティの推定値が約 40%であったことから、本剤 6,000 IU 週 2 回皮下投与により 2,500 IU 週 2 回静脈内投与と同様の全身曝露が得られると考えられた。

予防措置として、本剤 3,000 IU の投与は 1,500 IU を投与した被験者から得られた安全性データのレビューが完了するまで開始しないこととした。同様に、6,000 IU の投与は 3,000 IU を投与した被験者から得られた安全性データのレビューが完了するまで開始しないこととした（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 9.4.1）。3,000 IU の投与前には、Steering Committee が 1,500 IU の 6 回投与から得られた安全性データをレビューした。また、6,000 IU の投与前には、

Steering Committee が 3,000 IU の 4 週間投与を完了した 6 例以上から得られた安全性データをレビューした。

2.7.6.2.1.5 計画された被験者数

予定被験者数：最大 18 例

実際の被験者数：18 例

被験者数の設定根拠

本試験の主要目的は、本剤皮下投与の薬物動態の特性を明らかにすることである。過去の試験結果の薬物動態モデリングに基づき、定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値の SD は、6,000 IU 週 2 回の投与法で 10.61 となると推定した。想定される変動を考慮すると、C1-INH 活性の点推定値の 95% CI の幅を 12.8 とするためには、用法・用量あたり 12 例が必要であると考えられた。

本試験に 18 例を組み入れることにより、3 用量をそれぞれ 12 例に投与することとなる。

2.7.6.2.1.6 評価項目

主要評価項目

- モデリング&シミュレーションに基づく各本剤投与期の 4 週時点での C1-INH 活性トラフ値の平均値

副次評価項目

- 実測値に基づく各本剤投与期の 4 週時点での C1-INH 活性トラフ値の平均値
- 実測値に基づく各本剤投与期の 4 週時点での C1-INH タンパク量トラフ値の平均値
- 実測値に基づく各本剤投与期の 4 週時点での C4 タンパク量トラフ値の平均値
- 実測値に基づく各本剤投与期の 4 週時点での C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量のベースラインからトラフ値の平均値までの変化量の平均値

探索的評価項目

- モデリングにより得られた、Berinert を静脈内投与及び本剤を各用量で皮下投与したときの C1-INH 活性の薬物動態／薬力学パラメータ（V、CL、皮下投与のバイオアベイラビリティなど）
- 有害事象の発現頻度及び重症度
- 注射部位反応（疼痛、腫脹、挫傷及びそう痒）
- 臨床検査：血液学的検査、生化学検査、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、ウイルス安全性及び尿検査
- 深部静脈血栓症のリスク評価

2.7.6.2.1.7 統計手法

本試験の解析は要約統計量を用いて行った。連続データは、観察数、算術平均、SD、中央値、最小値、最大値、25%四分位数及び 75%四分位数で要約した。安全性データの連続変数及び薬物動態／薬力学変数については、平均値の 95% CI、幾何平均とその 90% CI 及び範囲も示した。カテゴリカルデータは、関連する時点でデータが得られた被験者数、度数及び割合で要約した。カテゴリカルデータのベースラインからの変化量は、必要に応じてシフトテーブルを用いて要約した。特に記載のない限り、CI はすべて両側とした。

薬物動態／薬力学

C1-INH 活性について、母集団薬物動態解析を行った。母集団薬物動態解析には、NONMEM Version 7.2 以降を用い、非線形混合効果モデルを適用した。探索的評価項目である薬物動態／薬力学パラメータは、非線形混合効果モデリング&シミュレーションにより投与群ごとに求めた。すべての解析結果は、SAS® Version 9.2 を用いて出力した。

モデリングにより得られた C1-INH 活性は、すべて Complete Analysis Set に基づき要約した。Complete Analysis Set は、本剤を 1 回以上投与（完了又は未完了）され、投与中に C1-INH 活性が 1 回以上測定された被験者で構成された。Complete Analysis Set の被験者から得られたデータを C1-INH 活性の薬物動態モデリングに用いた。詳細は Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 9.7.1.2.3 を参照のこと。

C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量の実測値は、すべて As-observed Descriptive Analysis Set に基づき要約した。4 週時点での C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量のトラフ値を測定した As-observed Analysis Set は、それぞれ「As-observed Functional Activity Analysis Set」、「As-observed C1-INH Antigen Analysis Set」及び「As-observed C4 Antigen Analysis Set」とした。これらの解析対象集団は、4 週時点で本剤が毎回規定通りに投与されており、各評価項目の実測値が 1 つ以上得られている被験者で構成された。詳細は Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 9.7.1.2.4 を参照のこと。

安全性

安全性の要約及び解析は、すべて Safety Set に基づき実施した。Safety Set は、本試験に組み入れられ、治験薬（Berinert 又は本剤）を 1 回以上投与（完了又は未完了）されたすべての被験者で構成された。被験者は、割り付けられた用量を 1 回以上投与された場合にのみその用量の Safety Set に含めた（投与期 2 の投与前に試験を中止した被験者は、投与期 2 で予定されていた用量の Safety Set から除外した）（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 9.7.1.2.2）。安全性データは要約統計量を用いて要約した。

2.7.6.2.2 試験の結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

本試験では、書面による同意が得られた 22 例をスクリーニングした。このうち、適格となった 18 例を組み入れ、2 用量の本剤を投与する 6 通りの投与シークエンスのいずれか 1 つに順次

割り付けた。C1-INH 静脈内投与後の個々の薬物動態を明らかにするため、18 例すべてに本剤の投与前に Berinert を単回静脈内投与した。ランダム化された 18 例すべてに各投与期に 1 回以上本剤を投与し、18 例すべてが本試験を完了した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 10.1）。

Full Analysis Set（FAS）の 22 例のうち、治験薬が投与された 18 例を Safety Set に含めた（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 11.1）。本剤を 1 回以上投与された 18 例すべてから投与中の C1-INH 活性の実測値が 1 つ以上得られ、Complete Analysis Set に含めた。

本剤 1,500 IU を 1 回以上投与された 12 例及び本剤 6,000 IU を 1 回以上投与された 12 例をすべて As-observed Analysis Set に含めた（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 11.1）。また、本剤 3,000 IU を 1 回以上投与された 12 例のうち、1 例が薬物動態用血液検体の検査エラーのため実測値が得られず As-observed Analysis Set から除外したため、この用量群では 11 例を含めた（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 16.2, Listing 3）。

2.7.6.2.2.2　被験者背景

ベースラインの被験者特性は 3 用量間で同様であった（表 2.7.6.2-2）。本試験では、18 例中 14 例が白人（77.8%）と多くを占めており、男性が 7 例（38.9%）、女性が 11 例（61.1%）と女性の方が多かった。年齢の中央値は 33.9 歳であった。体重の中央値は 78.9 kg、BMI の中央値は 25.4 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.2-2　被験者背景（2001 試験、Full Analysis Set）

Demographic Characteristics	Dosing Regimen			
	All Treated Subjects (N = 18)	CSL830 1,500 IU (N = 12)	CSL830 3,000 IU (N = 12)	CSL830 6,000 IU (N = 12)
Age (years)				
Mean (SD)	36.4 (13.07)	33.6 (11.83)	37.8 (14.69)	37.8 (12.65)
Median	33.9	30.3	36.9	35.2
Min, Max	19, 69	19, 53	19, 69	24, 69
Sex, n (%)				
Female	11 (61.1)	8 (66.7)	7 (58.3)	7 (58.3)
Male	7 (38.9)	4 (33.3)	5 (41.7)	5 (41.7)
Body weight, kg				
Mean (SD)	80.0 (20.2)	79.9 (23.4)	78.5 (17.0)	81.6 (20.6)
Median	78.9	71.2	78.9	83.3
Min, Max	51.0, 110.0	51.0, 100.0	57.6, 106.5	51.0, 100.0
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	27.3 (6.57)	27.5 (7.22)	26.8 (5.14)	27.6 (7.37)
Median	25.4	25.4	25.4	27.5
Min, Max	18.1, 40.9	18.1, 40.9	19.1, 34.5	18.1, 40.9
Race, n (%)				
Black or African American	4 (22.2)	2 (16.7)	4 (33.3)	2 (16.7)
White	14 (77.8)	10 (83.3)	8 (66.7)	10 (83.3)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	1 (5.6)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Not Hispanic or Latino	16 (88.9)	11 (91.7)	11 (91.7)	10 (83.3)
Not reported	1 (5.6)	0	1 (8.3)	1 (8.3)

BMI = body mass index; CSR = Clinical Study Report; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.1, Table 4.1 [In-text Table 11.1].

その他のベースライン特性も 3 用量間で同様であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Table 11.2）。被験者の大部分（18 例中 16 例［88.9%］）が HAE 1 型であった。スクリーニング前 3 ヵ月間の HAE 発作頻度の中央値は、3 用量すべてで 2.0 回であった。全体的には、ベースラインの実測値に基づく C1-INH 活性の中央値は 15.2%、ベースラインの実測値に基づく C1-INH タンパク量の中央値は 0.050 mg/mL 及びベースラインの実測値に基づく C4 タンパク量の中央値は 7.0 mg/dL であった。

2.7.6.2.2.3　曝露状況

本試験に組み入れた 18 例すべて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、割り付けられた用量の本剤を週 2 回皮下投与した。Berinert に対する被験者の曝露量は、実際に投与した Berinert の用量であり、曝露量の平均値は 1,593.3 IU であった。本剤への被験者の曝露量は投与群で実際に投与した用量の合計であり、曝露量の平均値は 1,500 IU 投与で 12,000.0 IU、3,000 IU 投与で 24,245.8 IU、6,000 IU 投与で 47,000 IU であった（表 2.7.6.2-3）。

表 2.7.6.2-3　曝露状況（2001 試験、Safety Set）

	Dosing Regimen			
Extent of exposure [a]	**Berinert 20 IU/kg (N = 18)**	**CSL830 1,500 IU (N = 12)**	**CSL830 3,000 IU (N = 12)**	**CSL830 6,000 IU (N = 12)**
Mean (SD)	1593.3 (395.68)	12000.0 (639.60)	24245.8 (867.46)	47000.0 (2335.50)
95% CI	(1396.6, 1790.1)	(11593.6, 12406.4)	(23694.7, 24797.0)	(45516.1, 48483.9)
Median	1575.0	12000.0	24000.0	48000.0
Min, Max	1050, 2200	10500, 13500	23950, 27000	42000, 48000

CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation

[a] Extent of exposure to Berinert is measured in U. Extent of exposure to CSL830 is measured in IU.

Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.3, Table 8.1 [In-text Table 12.1].

2.7.6.2.2.4　薬物動態／薬力学の結果

2.7.6.2.2.4.1　C1-INH 活性

モデリングにより得られた 4 週時点での定常状態の C1-INH 活性トラフ値の平均値は、1,500 IU 投与で 30.3%、3,000 IU 投与で 45.9%、6,000 IU 投与で 80.6%であった（表 2.7.6.2-4）。

表 2.7.6.2-4　モデリングにより得られた 4 週時点での C1-INH 活性（%）（2001 試験、Complete Analysis Set）

	Dosing Regimen		
	CSL830 1,500 IU (N = 12)	**CSL830 3,000 IU (N = 12)**	**CSL830 6,000 IU (N = 12)**
Mean fourth week trough, n	12	12	12
Mean (SD)	30.3 (9.07)	45.9 (14.35)	80.6 (23.47)
95% CI	(24.6, 36.1)	(36.8, 55.0)	(65.7, 95.5)
Median	31.0	45.9	77.4
Min, Max	15.25, 45.19	23.55, 68.32	38.39, 121.09

CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation

Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.2, Table 7.1 [In-text Table 11.3].

実測値に基づく 4 週時点での定常状態の C1-INH 活性トラフ値の平均値は、1,500 IU 投与で 31.7%、3,000 IU 投与で 44.3%、6,000 IU 投与で 80.5%であった（表 2.7.6.2-5）。実測値に基づく 4 週時点での C1-INH 活性トラフ値のベースラインからの増加量の平均値は、1,500 IU 投与で 16.4%、3,000 IU 投与で 33.2%、6,000 IU 投与で 63.3%であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Table 11.4）。

表 2.7.6.2-5　4 週時点での実測値に基づく C1-INH 活性（%）（2001 試験、As-observed Functional Activity Analysis Set）

	Dosing Regimen		
	CSL830 1,500 IU (N = 12)	**CSL830 3,000 IU (N = 12)**	**CSL830 6,000 IU (N = 12)**
Mean fourth week trough [a], n	12	11	12
Mean (SD)	31.7 (9.97)	44.3 (17.73)	80.5 (24.92)
95% CI	(25.4, 38.1)	(32.4, 56.2)	(64.6, 96.3)
Median	33.6	40.6	87.5
Min, Max	16.90, 44.95	12.15, 66.35	38.00, 117.50

[a] The mean fourth week trough result is the mean of the assessments recorded prior to CSL830 administration on Days 22 and 25 of the dosing period.
CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.2 Table 7.2 [In-text Table 11.4].

実測値に基づく C1-INH 活性の平均値は、体重あたりの投与量に対して用量依存的に増加した。4 週時点での C1-INH 活性の平均値は、体重あたりの予定投与量の範囲別に、20 IU/kg 以下で 26.8%、20 超 45 IU/kg 以下で 39.3%、45 超 90 IU/kg 以下で 63.4%、90 IU/kg 超で 100.4%であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 11.4.1.1）。

2.7.6.2.2.4.2　C1-INH タンパク量

実測値に基づく 4 週時点での定常状態の C1-INH タンパク量トラフ値の平均値は、1,500 IU 投与で 0.06 mg/mL、3,000 IU 投与で 0.15 mg/mL、6,000 IU 投与で 0.23 mg/mL であった（表 2.7.6.2-6）。実測値に基づく 4 週時点での C1-INH タンパク量のベースラインからの増加量の平均値は、1,500 IU 投与で 0.02 mg/mL、3,000 IU 投与で 0.05 mg/mL、6,000 IU 投与で 0.14 mg/mL であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Table 11.5）。

表 2.7.6.2-6　実測値に基づく 4 週時点での C1-INH タンパク量（mg/mL）（2001 試験、As-observed C1-INH Antigen Analysis Set）

	Dosing Regimen		
	CSL830 1,500 IU (N = 12)	**CSL830 3,000 IU (N = 11)**	**CSL830 6,000 IU (N = 12)**
Mean fourth week trough [a], n	12	11	12
Mean (SD)	0.06 (0.024)	0.15 (0.130)	0.23 (0.158)
95% CI	(0.044, 0.075)	(0.060, 0.234)	(0.133, 0.334)
Median	0.06	0.09	0.19
Min, Max	0.024, 0.105	0.048, 0.440	0.093, 0.643

[a] The mean fourth week trough result is the mean of the assessments recorded prior to CSL830 administration on Days 22 and 25 of the dosing period.
CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.2, Table 7.3 [In-text Table 11.5].

実測値に基づく C1-INH タンパク量の平均値は、体重あたりの投与量に対して用量依存的に増加した。4 週時点での C1-INH タンパク量の平均値は、体重あたりの予定投与量の範囲別に、20 IU/kg 以下で 0.05 mg/mL、20 超 45 IU/kg 以下で 0.10 mg/mL、45 超 90 IU/kg 以下で 0.20 mg/mL、90 IU/kg 超で 0.28 mg/mL であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 11.4.1.2）。

2.7.6.2.2.4.3　C4 タンパク量

実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量トラフ値の平均値は、1,500 IU 投与で 11.1 mg/dL、3,000 IU 投与で 14.1 mg/dL、6,000 IU 投与で 18.4 mg/dL であった（表 2.7.6.2-7）。実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量のベースラインからの増加量の平均値は、1,500 IU 投与で 4.3 mg/dL、3,000 IU 投与で 5.6 mg/dL、6,000 IU 投与で 9.1 mg/dL であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Table 11.6）。

表 2.7.6.2-7　実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量（mg/dL）（2001 試験、As-observed C4 Antigen Analysis Set）

	Dosing Regimen		
	CSL830 1,500 IU (N = 12)	**CSL830 3,000 IU (N = 11)**	**CSL830 6,000 IU (N = 12)**
Mean fourth week trough [a], n	12	11	12
Mean (SD)	11.1 (4.45)	14.1 (5.28)	18.4 (6.55)
95% CI	(8.26, 13.91)	(10.59, 17.67)	(14.19, 22.51)
Median	10.6	15.5	18.4
Min, Max	5.61, 21.83	2.88, 19.85	5.75, 30.45

[a] The mean fourth week trough result is the mean of the assessments recorded prior to CSL830 administration on Days 22 and 25 of the dosing period.
CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.2 Table 7.4 [In-text Table 11.6].

実測値に基づく C4 タンパク量の平均値は、体重あたりの投与量に対して用量依存的に増加した。実測値に基づく 4 週時点での C4 タンパク量の平均値は、体重あたりの予定投与量の範囲別に、20 IU/kg 以下で 11.3 mg/dL、20 超 45 IU/kg 以下で 11.7 mg/dL、45 超 90 IU/kg 以下で 18.0 mg/dL、90 IU/kg 超で 18.2 mg/dL であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 11.4.1.3）。

2.7.6.2.2.4.4　薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータを用量別に示す（表 2.7.6.2-8）。

表 2.7.6.2-8　薬物動態パラメータ（2001 試験、Complete Analysis Set）

	Berinert 20 IU/kg (All Treated Subjects) (N = 18)	Dosing Regimen		
		CSL830 1,500 IU (N = 12)	CSL830 3,000 IU (N = 12)	CSL830 6,000 IU (N = 12)
$T_{1/2}$ (hr)				
Mean (SD)	52.8 (13.70)	50.6 (12.35)	51.5 (13.52)	56.2 (15.02)
95% CI	(46.0, 59.6)	(42.8, 58.5)	(42.9, 60.1)	(46.6, 65.7)
Median	52.2	51.7	51.7	54.8
Min, Max	33.1, 78.7	33.1, 78.7	34.9, 76.6	33.1, 78.7
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (U.hr/mL)				
Mean (SD)	38.9 (8.93)	30.5 (11.31)	45.3 (11.98)	79.6 (25.36)
95% CI	(34.5, 43.3)	(23.3, 37.6)	(37.7, 52.9)	(63.5, 95.7)
Median	37.2	28.3	44.1	75.4
Min, Max	27.5, 57.5	16.9, 52.7	27.3, 64.0	41.4, 114.9
C_{max} (U/mL)				
Mean (SD)	0.67 (0.562)	0.38 (0.109)	0.59 (0.154)	1.09 (0.307)
95% CI	(0.64, 0.70)	(0.31, 0.45)	(0.49, 0.69)	(0.89, 1.28)
Median	0.67	0.39	0.61	1.07
Min, Max	0.60, 0.79	0.20, 0.56	0.33, 0.80	0.60, 1.49
C_{av} (U/mL)				
Mean (SD)	-	0.36 (0.135)	0.54 (0.142)	0.95 (0.303)
95% CI	-	(0.28, 0.45)	(0.45, 0.63)	(0.76, 1.14)
Median	-	0.34	0.53	0.90
Min, Max	-	0.20, 0.63	0.32, 0.76	0.49, 1.37
IR ([U/mL]/[U/kg])				
Mean (SD)	0.026 (0.0023)	0.011 (0.0024)	0.011 (0.0024)	0.012 (0.0027)
95% CI	(0.025, 0.027)	(0.010, 0.013)	(0.010, 0.013)	(0.010, 0.014)
Median	0.026	0.011	0.011	0.012
Min, Max	0.022, 0.030	0.008, 0.017	0.008, 0.015	0.008, 0.016
			Dose Independent (N=18)	
CL_{ss} (L/hr)				
Mean (SD)			0.043 (0.015)	
95% CI			(0.036, 0.050)	
Median			0.040	
Min, Max			0.025, 0.077	
V_{ss} (L)				
Mean (SD)			3.06 (0.598)	
95% CI			(2.77, 3.36)	
Median			3.06	
Min, Max			2.06, 4.14	
F				
Mean (SD)			0.44 (0.000)	

$AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the plasma concentration time curve over a dosing interval; C_{av} = average C1-INH functional activity over a dosing interval; C_{max} = maximum drug concentration in plasma; CI = confidence interval, CL_{ss} = steady state clearance; CSR = Clinical Study Report; F = bioavailability fraction; IR = incremental recovery; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = steady state volume of distribution.
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.2, Table 7.5 [In-text Table 11.7].

2.7.6.2.2.5 安全性の結果

安全性イベントは、本剤の 1 回投与量又は体重あたりの投与量のいずれにも関連しなかった。本剤の投与量と有害事象の重症度に用量－反応関係は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.1 有害事象

本試験期間中、18 例中 17 例（94.4%）に 145 件の有害事象が発現した。用量別では、1,500 IU 投与で 12 例中 10 例（83.3%）、3,000 IU 投与で 12 例中 8 例（66.7%）、6,000 IU 投与で 12 例中 9 例（75.0%）に有害事象が発現した（表 2.7.6.2-9）。

重度の有害事象は、18 例中 5 例（27.8%）に発現した。用量別では、1,500 IU 投与で 12 例中 3 例（25.0%）（注射部位疼痛、遺伝性血管浮腫、発熱）、3,000 IU 投与で 12 例中 1 例（8.3%）（遺伝性血管浮腫）、6,000 IU 投与で 12 例中 1 例（8.3%）（血液量減少性ショック）であった。重篤な有害事象は、Berinert 投与期に 1 例（失神）及び 6,000 IU 投与で 1 例（血液量減少性ショック）に発現した。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.2.2.5.2.2 及び 2.7.6.6.1）。死亡及び試験中止に至る有害事象は認められなかった。治験責任医師により本剤との因果関係ありと評価された有害事象は、1,500 IU 投与で 12 例中 5 例（41.7%）、3,000 IU 投与で 12 例中 1 例（8.3%）、6,000 IU 投与で 12 例中 2 例（16.7%）に発現した（表 2.7.6.2-9）。

本剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象は、145 件中 96 件が 14 例に認められた。用量別では、1,500 IU 投与で 58 件中 40 件、3,000 IU 投与で 24 件中 10 件、6,000 IU 投与で 54 件中 45 件であった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.3, Table 8.3.4）。遺伝性血管浮腫（基本語）は 18 例中 5 例（27.8%）（1,500 IU 投与で 12 例中 2 例［16.7%］、3,000 IU 投与で 12 例中 2 例［16.7%］、6,000 IU 投与で 12 例中 1 例［8.3%］）に発現した（表 2.7.6.2-9）。

表 2.7.6.2-9　有害事象の概要（2001 試験、Safety Set）

	Dosing Regimen				
	Berinert 20 IU/kg (N = 18) n (%)	**CSL830 1,500 IU (N = 12) n (%)**	**CSL830 3,000 IU (N = 12) n (%)**	**CSL830 6,000 IU (N = 12) n (%)**	**Overall (N = 18) n (%)**
AE [a]	4 (22.2)	10 (83.3)	8 (66.7)	9 (75.0)	17 (94.4)
AE within 24 hours of investigational product [b]	1 (25.0)	8 (80.0)	6 (75.0)	6 (66.7)	14 (82.4)
SAEs [b]	1 (25.0)	0	0	1 (11.1)	2 (11.8)
Deaths [b]	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation [b]	0	0	0	0	0
AE intensity [a,c]					
Severe	0	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (27.8)
Moderate	2 (11.1)	5 (41.7)	4 (33.3)	5 (41.7)	8 (44.4)
Mild	2 (11.1)	2 (16.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	4 (22.2)
AE causality [a,c]					
Related	0	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	6 (33.3)
Not related	4 (22.2)	5 (41.7)	7 (58.3)	7 (58.3)	11 (61.1)
HAE events [a,d]					
Yes	1 (5.6)	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	5 (27.8)
Period 1	NA	1 (8.3)	0	0	NA
Period 2	NA	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	NA
No	17 (83.3)	10 (83.3)	10 (83.3)	11 (91.7)	13 (72.2)
Period 1	NA	5 (41.7)	6 (50.0)	6 (50.0)	NA
Period 2	NA	5 (41.7)	4 (33.3)	5 (41.7)	NA

AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; n = number of subjects with at least 1 AE; NA = not applicable; SAE = serious adverse event.

[a] Percentages are calculated using the population N as the denominator.

[b] Percentages are calculated using the number of subjects with at least one AE as the denominator.

[c] Worst intensity or causality most related to treatment recorded.

[d] Treatment-emergent HAE events are AEs with a preferred term recorded as 'Hereditary Angioedema"

Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.3, Tables 8.4.3, 8.3.4, and 8.3.12 [In-text Tables 12.2 and 12.3].

全体として、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）器官別大分類別で最も多く報告された有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」（145 件中 66 件）であった（表 2.7.6.2-10）。基本語別の主な有害事象は、注射部位紅斑（6 例［35.3%］）、注射部位疼痛（5 例［29.4%］）及び遺伝性血管浮腫（5 例［29.4%］）であった。

表 2.7.6.2-10　複数の被験者に発現した有害事象（2001 試験、Safety Set）

	Dosing Regimen				
器官別大分類 基本語 [a]	Berinert 20 IU/kg (N = 18) n (%)	CSL830 1,500 IU (N = 12) n (%)	CSL830 3,000 IU (N = 12) n (%)	CSL830 6,000 IU (N = 12) n (%)	Overall (N = 18) n (%)
有害事象 [b]	4 (22.2)	10 (83.3)	8 (66.7)	9 (75.0)	17 (94.4)
一般・全身障害および投与部位の状態 [a]					
注射部位紅斑	0	2 (20.0)	2 (25.0)	5 (55.6)	6 (35.3)
注射部位疼痛	0	5 (50.0)	0	2 (22.2)	5 (29.4)
注射部位腫脹	0	1 (10.0)	0	2 (22.2)	3 (17.6)
注射部位血腫	0	1 (10.0)	1 (12.5)	0	2 (11.8)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	0	1 (10.0)	0	2 (22.2)	3 (17.6)
神経系障害					
頭痛	0	0	2 (25.0)	2 (22.2)	3 (17.6)
先天性、家族性および遺伝性障害					
遺伝性血管浮腫	1 (25.0)	2 (20.0)	2 (25.0)	1 (11.1)	5 (29.4)
胃腸障害					
悪心	1 (25.0)	1 (10.0)	0	1 (11.1)	3 (17.6)
嘔吐	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	2 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	0	1 (10.0)	1 (12.5)	0	2 (11.8)
生殖系および乳房障害					
月経困難症	0	1 (10.0)	2 (25.0)	0	2 (11.8)
不正子宮出血	0	0	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (11.8)

CSR=総括報告書；IU=国際単位；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] 基本語別の発現率は、1 件以上の有害事象が発現した被験者数を分母として算出した

[b] 有害事象の発現率は、N を分母として算出した

有害事象は MedDRA Version 14.1 を用いてコード化した

Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section14.3, Tables 8.3.4 and 8.4.6 [In-Text Table 12.6].

全体として、因果関係のある有害事象は 18 例中 6 例（33.3%）（1,500 IU 投与で 12 例中 5 例［41.7%］、3,000 IU 投与で 12 例中 1 例［8.3%］、6,000 IU 投与で 12 例中 2 例［16.7%］）に発現した（表 2.7.6.2-11）。主な因果関係のある有害事象は、注射部位疼痛（18 例 5 例［27.8%］）、次いで注射部位紅斑及び注射部位腫脹（各 3 例［16.7%］）であった。

表 2.7.6.2-11　因果関係のある有害事象（2001 試験、Safety Set）

	Dosing Regimen				
器官別大分類 基本語 [a]	Berinert 20 IU/kg (N = 18) n (%)	CSL830 1,500 IU (N = 12) n (%)	CSL830 3,000 IU (N = 12) n (%)	CSL830 6,000 IU (N = 12) n (%)	Overall (N = 18) n (%)
因果関係のある有害事象	0	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	6 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態					
注射部位疼痛	0	5 (41.7)	0	2 (16.7)	5 (27.8)
注射部位紅斑	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)	3 (16.7)
注射部位腫脹	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)	3 (16.7)
注射部位血腫	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (11.1)
注射部位知覚異常	0	1 (8.3)	0	0	1 (5.6)
腫脹	0	0	0	1 (8.3)	1 (5.6)
血管障害					
潮紅	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (5.6)

CSR=総括報告書；IU=国際単位；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、N を分母として算出した
有害事象は MedDRA Version 14.1 を用いてコード化した
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.3, Table 8.3.10.

投与期 1 では、3,000 IU 投与（6 例中 5 例［83.3%］に 10 件）及び 6,000 IU 投与（6 例中 4 例［66.7%］に 7 件）と比較して 1,500 IU 投与（6 例中 6 例［100.0%］に 47 件）でより多くの有害事象が発現した。投与期 2 では、1,500 IU 投与（6 例中 4 例［66.7%］に 11 件）及び 3,000 IU 投与（6 例中 3 例［50.0%］に 14 件）と比較して 6,000 IU 投与（6 例中 5 例［83.3%］に 47 件）でより多くの有害事象が発現した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Table 12.4 and Section 14.3, Table 8.3.5）。

体重あたりの予定投与量別では、20 IU/kg 以下で被験者の 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%に有害事象が発現した。有害事象の発現に体重あたりの投与量の影響は認められなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Table 12.9）。

注射部位反応

注射部位反応は、Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 9.5.1.2.1 に定義するように、特に報告を求め、記録した事象である。

注射部位反応は、1,500 IU 投与で 12 例中 11 例（91.7%）、3,000 IU 投与で 12 例中 8 例（66.7%）、6,000 IU 投与で 12 例中 11 例（91.7%）に発現した（表 2.7.6.2-12）。報告された事象に投与量の影響は認められなかった。有害事象が発現した 17 例で認められた主な注射部位反応は、注射処置後の注射部位疼痛（17 例中 14 例［82.4%］）及び注射部位腫脹（17 例中 14 例［82.4%］）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, Section 12.2.2.2）。1,500 IU 投与（12 例中 3 例［25.0%］）及び

3,000 IU 投与（12 例中 2 例［16.7%］）と比較して、6,000 IU 投与（12 例中 6 例［50.0%］）でより多くの中等度の事象が発現した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Table 12-8）。

表 2.7.6.2-12　注射部位反応（2001 試験、Safety Set）

	Dosing Regimen			
	CSL830 1,500 IU (N = 12) n (%)	CSL830 3,000 IU (N = 12) n (%)	CSL830 6,000 IU (N = 12) n (%)	Overall (N = 18) n (%)
注射部位反応 [a]	11 (91.7)	8 (66.7)	11 (91.7)	17 (94.4)
注射処置後の注射部位疼痛 [b]	9 (81.8)	8 (100.0)	7 (63.6)	14 (82.4)
注射部位腫脹 [b]	8 (72.7)	7 (87.5)	9 (81.8)	14 (82.4)
注射部位内出血 [b]	5 (45.5)	1 (12.5)	4 (36.4)	7 (41.2)
注射部位そう痒感 [b]	2 (18.2)	0	0	2 (11.8)

CSR=総括報告書；IU=国際単位；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] 有害事象の発現率は、N を分母として算出した
[b] 基本語別の発現率は、1 件以上の有害事象が発現した被験者数を分母として算出した
Source: Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.3, Table 8.4.1, [In-text Table 12.7].

報告された注射部位反応の発現件数に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は、低用量の投与期（1,500 IU 投与期：12 例中 2 例［16.7%］、3,000 IU 投与期：11 例中 1 例［8.3%］）と比較して 6,000 IU 投与期（12 例中 5 例［41.7%］）でより多く発現した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.3, Table 8.4.2）。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。

2.7.6.2.2.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.5.2.1　死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.2.2　その他の重篤な有害事象

本試験期間中、2 例に重篤な有害事象（被験者番号[redacted]143-0001 に Berinert 投与中に中等度の失神、被験者番号[redacted]061-0002 に投与期 2 の本剤 6,000 IU 投与の 1 日目に重度の血液量減少性ショック）が発現した（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 14.3, Table 8.3.4 and Appendix 16.2, Listings 1.1, 6.2.1, and 8.2.5）。これら 2 件の重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は否定され、いずれも発現日当日に回復した。

これら 2 件の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.6.1 に示す。

2.7.6.2.2.5.2.3　その他の重要な有害事象

本試験期間中、試験中止に至る有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.3　臨床検査値

血液学的検査、生化学検査及び凝固検査の臨床検査パラメータに安全性の問題は認められなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 12.4.2.1.1）。

本試験期間中、18 例中 7 例で抗 C1-INH 抗体が検出されたが、抗 C1-INH 抗体の存在は C1-INH 活性の阻害を伴わなかった。本剤の投与量と抗 C1-INH 抗体の発現に明確な関連性は認められなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 12.4.2.1.2）。

スクリーニングから試験終了までのヒト免疫不全ウイルス（HIV）、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス表面抗原、B 型肝炎ウイルスコア抗体及び C 型肝炎ウイルス（HCV）の血清学的検査の結果に変化は認められなかった。試験終了来院時に複数の陽性結果が検出されたが、すべての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、新たなウイルス感染のエビデンスは認められなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 12.4.2.1.3）。

2.7.6.2.2.5.4　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所見

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数）及び体温に臨床的に重要な異常は認められず、用量及び時間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）。

すべての時点でリスク評価スコアが 1 未満となった臨床モデルスコアに基づき、深部静脈血栓症のリスクは検出されなかった（Module 5.3.3.2, Study 2001 CSR, Section 12.5.2）。

2.7.6.2.2.6　結論

本剤の皮下投与により血漿中 C1-INH 活性の用量依存的かつ臨床的に意義のある増加が認められた。6,000 IU 投与により C1-INH 活性トラフ値が基準値内となった。C1-INH 活性と同様の変化が、C1-INH タンパク量にも認められた。C4 タンパク量は、3 用量すべてで基準値内となった。

体重の影響を検討したところ、C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量は、体重あたりの投与量に応じて用量依存的に増加した。

最大 6,000 IU までの本剤皮下投与の忍容性は、局所部位での事象はみられたものの良好であった。本試験期間中、1 回投与量又は体重あたりの投与量と有害事象との関連は認められなかった。死亡、有害事象による試験中止、血栓塞栓性事象は認められず、本剤と因果関係のある重篤な有害事象も認められなかった。

本試験期間中、C1-INH に対する阻害性自己抗体が発現した被験者は認められなかった。

3 用量の本剤の皮下投与は安全で忍容性も良好であった。

それぞれの用量で十分な C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量が達成された。

2.7.6.3　3001 試験：海外第 3 相試験（評価資料：Module 5.3.5.1）

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

公表文献（参考文献）

Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Baker J, Li HH, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. N Engl J Med 2017;376:1131-40.

試験期間

2013 年 12 月 18 日（最初の被験者の初回来院日）～2015 年 10 月 12 日（最後の被験者の最終来院日）

実施医療機関数

オーストラリア（1 施設）、カナダ（6 施設）、チェコ共和国（2 施設）、ハンガリー（1 施設）、イスラエル（2 施設）、イタリア（2 施設）、ルーマニア（2 施設）、スペイン（4 施設）、英国（2 施設）及び米国（19 施設）の 41 施設と治験契約を締結した。38 施設で文書による同意を得て被験者をスクリーニングし、31 施設で被験者をランダム化した。

2.7.6.3.1　試験方法

2.7.6.3.1.1　試験の目的

主要目的

1. 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
2. 本剤を 2 用量で皮下投与したときの有効性を比較する

副次目的

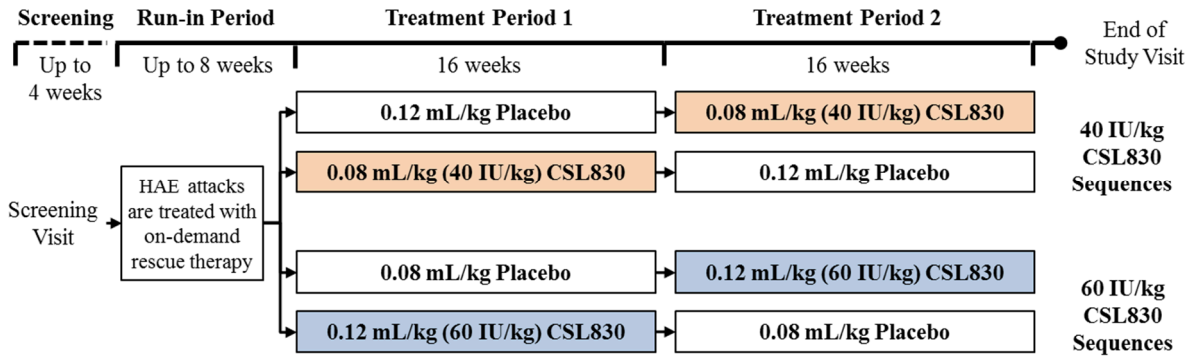
1. 本剤を 2 用量で皮下投与したときの有効性の特性をさらに明らかにする
2. 本剤を皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する

2.7.6.3.1.2　試験デザイン

本試験は、HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験である。

本試験は、スクリーニング期、導入期、治療期 1 及び治療期 2 の 4 パートで構成された（図 2.7.6.3-1）。治療期 2 終了から 1 週間後の来院、又は試験中止時来院を試験終了来院とした。各被験者が参加する試験期間は、最長 45 週間であった。

図 2.7.6.3-1　試験デザイン（3001 試験）



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

HAE 1 型又は 2 型を有する適格被験者を、スクリーニング期（Screening）（最長 4 週間）終了後に導入期（Run-in Period）（最長 8 週間）に組み入れた。このうち、導入期への組入れ後 2 週間以内に 1 回以上又は導入期中の連続する 4 週間に 2 回以上 HAE 発作が発現した被験者を適格被験者として治療期に組み入れた。被験者は、40 IU/kg 投与シークエンス又は 60 IU/kg 投与シークエンスのいずれかにランダムに割り付けた。各投与シークエンスは、それぞれ最長 16 週間の連続する 2 つの治療期（治療期 1［Treatment Period 1］及び治療期 2［Treatment Period 2］）で構成された。

治験実施計画書初版を 2 回改訂し、治験実施計画書改訂第 1 版では試験デザイン及び選択／除外基準を改訂した。治験実施計画書改訂の詳細については Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 9.8.1 を参照のこと。

2.7.6.3.1.3　対象

導入期への選択基準

治験実施計画書改訂第 1 版では、初版の選択基準 6 を大幅に修正した。初版の基準と改訂した基準の両方を以下に示す。その他の選択基準は、治験実施計画書初版から改訂していない。

1. 治験実施計画書の規定をすべて遵守する意思と能力があり、文書による同意／アセント（該当する場合）を得られる、及び／又は親若しくは代諾者の文書による同意が得られる者
2. 男性又は女性
3. 文書による同意／アセント（該当する場合）取得時点で 12 歳以上の者
4. 治療期 1 への組入れ前に中央検査機関の検査結果により HAE 1 型又は 2 型であると確定診断されている者

注：HAE 3 型（C1-INH に異常を認めない HAE）と診断された被験者は、本試験への参加に不適格とした。後天性 C1-INH 欠損症と一致する臨床的特徴を呈する被験者は、本試験への参加に不適格とした。

5. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内の連続する 2 ヵ月間で（急性期治療若しくは医療処置を要する、又は著しい機能障害を引き起こす）HAE 発作が 4 回以上医療記録に記載されている者

   注：治験実施計画書初版の下でスクリーニングされ、スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に HAE の予防治療として C1-INH が静脈内投与されている被験者の場合は、予防治療開始前の連続する 2 ヵ月間で 4 回以上の HAE 発作が記録されていればよい。

6. **治験実施計画書初版**：

   文書による同意取得後 HAE 予防のための既存の薬剤（C1-INH、アンドロゲン、抗線溶薬など）の使用を中止する意思があり、治験責任医師等により被験者自身が急性期の HAE 発作を薬剤で適切に管理できると判断される者

   治験実施計画書改訂第 1 版：

   スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に HAE 発作予防を目的とした経口薬（アンドロゲン、トラネキサム酸、プロゲスチン）を服用していた場合、スクリーニング来院前 3 ヵ月間に安定した用量及び投与頻度で経口予防薬を使用していた者

   注：HAE 発作予防を目的とした経口薬を服用していた被験者は、本試験期間中（スクリーニング来院から最終試験来院まで）安定した用量及び投与頻度で使用を継続することが予想された。

7. 治験実施計画書の規定をすべて遵守する意思と能力があると治験責任医師等が判断した者
8. 治験薬（被験薬及びレスキュー薬）を適切に保管でき、実施医療機関以外の場所でも（被験者自身又は介護者が）治験薬を投与するためのトレーニングを受けることができると治験責任医師等が判断した者

導入期への除外基準

除外基準 3、5 及び 6 は治験実施計画書初版では設定していなかったが、治験実施計画書改訂第 1 版で追加した。その他の除外基準は、治験実施計画書初版から改訂していない。

1. 抗凝固療法を要する動脈血栓症若しくは静脈血栓症の既往、又は現在臨床的に重要な血栓形成促進リスクを有する者
2. スクリーニング来院時点で治癒不能な悪性腫瘍を有すると判明している者
3. **治験実施計画書初版**：

   該当なし

   治験実施計画書改訂第 1 版：

   スクリーニング来院時点で体重が 40 kg 未満の者

4. 本剤の評価又は本試験の十分な実施の妨げとなりうる何らかの臨床状態にある者

5. **治験実施計画書初版**：
   該当なし
   治験実施計画書改訂第 1 版：
   スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に HAE 発作の長期予防（3～4 日ごとに投与）を目的として C1-INH を静脈内投与していた、又は本試験期間中に HAE 発作の長期予防を目的として C1-INH の静脈内投与を予定している者
   注：処置前の急性 HAE 発作を予防するための C1-INH の静脈内投与は許容される。各処置前の投与は 1 回を超えてはならない。
6. **治験実施計画書初版**：
   該当なし
   治験実施計画書改訂第 1 版：
   被験者が独力で又は補助を受けて要時治療を実施する場合に、HAE 発作を適切に管理できないと治験責任医師等が判断した者
7. HAE 管理を目的とした C1-INH 療法に対し反応不良であった臨床的に重要な既往歴を有する者
8. 本試験期間中に医学的に信頼できる避妊法を使用しない若しくは使用する意思のない、又は禁欲しない妊娠可能な女性
9. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内にホルモン避妊療法若しくはホルモン補充療法（エストロゲン／プロゲステロンを含有する製剤）を開始、又はその用量を変更した女性
10. 本試験期間中に妊娠を予定している女性
11. 妊婦又は授乳婦
12. スクリーニング来院前 30 日以内に別の介入的臨床試験に参加した、又は本試験期間中に別の臨床試験への参加を予定している者
13. スクリーニング来院前 1 年以内のアルコール、薬物又は医薬品の乱用
14. 本試験中に使用禁止とされている薬剤を現在使用している者
15. 本試験の性質、範囲及び起こりうる結果を理解できない精神状態にある者（又はそのような状態の代諾者）
16. 治験薬又は治験薬のいずれかの添加剤に対する過敏症を有する又はその疑いがある者
17. 過去に本試験でランダム化された又は導入期に参加した者
18. 実施医療機関の職員又は治験責任医師等の配偶者／パートナー若しくは親族
19. 本試験への参加が適切ではないと治験責任医師等が判断した問題を有する者

治療期への選択基準

1. 臨床検査（中央測定）で確定診断された HAE 1 型又は 2 型であること
   - C1-INH 活性が正常値の 50%未満であり、**かつ**
   - C4 タンパク量が基準値未満

注 A：いずれの検査もスクリーニング来院までに実施されていなければならない。治験責任医師等が、スクリーニング来院時の検査結果が併用薬剤又は併発疾患の影響を受けていると評価していることが記録されている場合には、これらを再評価することが認められた。この場合、組入れに求められる値の確認には、（再検査ではなく）スクリーニング来院前 12 ヵ月以内に記録された病歴の使用も認められた。ただし、HAE の生化学的確定診断は、被験者が治療期 1 を開始する前に行うこととした。

注 B：HAE 3 型（C1-INH に異常を認めない HAE）と診断された被験者は、本試験への参加に不適格とした。後天性 C1-INH 欠損症と一致する臨床的特徴を呈する被験者は、本試験への参加に不適格とした。

2. スクリーニング来院時に実施した血液学的検査、生化学検査、血栓性素因のスクリーニング検査、凝固検査、ウイルス血清学検査又は尿検査で治験責任医師等により臨床的に重要と評価された臨床検査値異常がない者

   注：患者のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼの値が基準値上限の 2 倍以上であっても、その値が説明でき、臨床的に重要でない場合には、参加に適格となる場合がある。

3. 導入期参加中に以下の頻度で HAE 発作が発現した者
   - いずれかの連続する 4 週間に（急性期治療若しくは医療処置を要する、又は著しい機能障害を引き起こす）HAE 発作が 2 回以上、**又は**
   - 最初の 2 週間に（急性期治療若しくは医療処置を要する、又は著しい機能障害を引き起こす）HAE 発作が 1 回以上

2.7.6.3.1.4　治験薬

表 2.7.6.3-1　治験薬（3001 試験）

治験薬	有効成分	ロット番号
被験薬：CSL830	C1-INH。C1-INH 1,500 IU を含有する凍結乾燥製剤を注射用水 3 mL で溶解した。	[redacted]
対照薬：プラセボ	CSL830 の添加剤及びアルブミン。これらを含有する凍結乾燥製剤を注射用水 3 mL で溶解した。	[redacted]

C1-INH=C1-インアクチベーター；CSR=総括報告書
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Tables 9-1 and 9-2.

用法・用量

被験者を 4 つの投与シークエンスのいずれかにランダム化した。

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

又は

- 本剤 40 IU/kg（0.08 mL/kg）を週 2 回 16 週間皮下投与後、
  プラセボ（0.12 mL/kg）を週 2 回 16 週間皮下投与

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

用法・用量の設定根拠

3001 試験で検討する本剤の用量（40 IU/kg、60 IU/kg）は、2001 試験の結果に基づき設定した。2001 試験では、定常状態での C1-INH 活性トラフ値と本剤の体重調整用量に関連性があると考えられた。体重調整用量の薬物動態プロファイルのモデリング&シミュレーションでは、固定用量の投与法と比較して C1-INH 活性トラフ値の集団間のばらつきがわずかに低減されることが示唆された。また、体重の分布範囲の上限及び下限では、体重調整用量でより一貫性のある曝露量が得られた。2 つの投与方法でも曝露量の予測区間はかなりの部分で重複したが、体重域の上限及び下限では体重調整用量でばらつきが低減された。体重調整用量による投与法により、低体重の被験者に本剤が必要以上に多く曝露されることなく、また高体重の被験者でも本剤の曝露量が必要以上に少なくならないと考えられた。

40 IU/kg（体重 75 kg で 3,000 IU に相当）週 2 回の投与法により、定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値は正常値の約 40%以上（HAE 発作予防に関連する可能性のある生理学的目標値［Späth et al, 1984, Zuraw et al, 2015］）を達成できると考えられた。60 IU/kg（体重 75 kg で 4,500 IU に相当）の投与法では、定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値は正常値の約 60%を達成できると考えられた。

2.7.6.3.1.5 計画された被験者数

予定被験者数：	導入期：	100 例以上
	治療期 1：	80 例以上
	試験完了：	75 例以上
実際の被験者数：	導入期：	101 例
	ランダム化：	90 例
	試験完了：	79 例

被験者数の設定根拠

有意水準 5%、検出力約 99%で 60 IU/kg とプラセボの差及び 40 IU/kg とプラセボの差を検出し、かつ有効性の主要評価項目での 40 IU/kg と 60 IU/kg との差を 30%と仮定したときに有意水

準 5%、検出力 80%以上で検出するために必要となる被験者数を 72 例と設定した。また、いずれの用量でも対象集団のレスポンダーの割合 π を 0.50 と仮定したときに、被験者数を 72 例（2 つの投与シークエンスの合計）として、有効性の副次評価項目であるレスポンダーの割合の 95% CI の下限が 33%超となるための検出力は 80%となる。

2.7.6.3.1.6　評価項目

主要評価項目

- 期間で調整した HAE 発作頻度

副次評価項目

- 本剤投与でのレスポンダーの割合。期間で調整した HAE 発作頻度が本剤投与でプラセボ投与と比較して相対的に 50%以上減少した被験者をレスポンダーと定義した。
- 期間で調整したレスキュー薬の使用頻度
- 治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象
- 有害事象、重篤な有害事象、注射部位反応以外の有害事象、副作用の疑い、血栓塞栓性事象、アナフィラキシー関連事象、敗血症関連事象及び／又は菌血症関連事象、深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスクスコア上昇、抗 C1-INH 阻害抗体、又は臨床的に重要な臨床検査値異常
- 注射部位反応（治験薬注射部位の疼痛、腫脹、内出血、そう痒、紅斑など）

探索的評価項目

- 被験者による治療反応性の全般評価（SGART）及び治験責任医師等による治療反応性の全般評価（IGART）
- 患者報告アウトカム質問票（詳細は Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 9.5.1.4 参照）
- C1-INH 活性
- C1-INH タンパク量
- C4 タンパク量

2.7.6.3.1.7　統計手法

連続変数は、平均値、SD、中央値、範囲、第 1 四分位数及び第 3 四分位数を用いて要約し、欠測値、非欠測値及びカテゴリ値は例数及び割合を用いて要約した。

有効性

有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、Intent-to-Treat (ITT) Population 及び Per Protocol (PP) Population に基づき解析し、ITT Population を主解析に用いた。その他の有効性データはすべて ITT Population を用いて解析した。ITT Population は、治験薬投与の有無に関わらず文書による同意／アセントを取得し、ランダム化されたすべての被験者で構成された。PP Population は、ITT Population のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱が報告された被験者を除いたすべ

ての被験者で構成された（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 9.7.3）。混合効果モデルを用いて、階層検定手順（最初に 60 IU/kg 対プラセボ 0.08 mL/kg、次に 40 IU/kg 対プラセボ 0.12 mL/kg、最後に 60 IU/kg 対 40 IU/kg を検定）に従い、期間で調整した HAE 発作頻度に対する治療効果を解析した。治療効果と投与群間差の最小二乗平均を両側 95% CI と共に算出し、対応する p 値も示した。

薬物動態／薬力学

C1-INH 活性及び C1-INH タンパク量の結果は、PK Population を用いてそれぞれ投与群ごと及び試験来院ごとに要約した。PK Population は Safety Population のうち、治験薬投与に関する重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、測定可能な C1-INH 濃度データが 1 つ以上得られているすべての被験者で構成された（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 9.7.3）。C4 タンパク量の結果は、PD Population を用いて、投与群ごと及び試験来院ごとに要約した。PD Population は、Safety Population のうち治験薬投与に関する重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、薬力学データが 1 つ以上得られているすべての被験者で構成された（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 9.7.3）。C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量の平均値及び標準偏差（SD）は、（投与群ごと及び投与群並びに期間ごとに）時間に対してプロットした。

安全性

安全性の解析は、文書による同意／アセントの取得及びランダム化後に治験薬を 1 回以上（又は一部）投与したすべての被験者で構成される Safety Population を用いて実施した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 9.7.3）。有害事象、注射部位反応及び注射部位反応以外の有害事象を重症度、治験薬との因果関係、転帰及び重篤度別に投与内容ごとに記述した。注射部位反応の持続期間も治験薬及び用量ごとに記述した。治験薬の投与中又は投与後 24 時間以内に有害事象が発現した被験者の割合を、投与内容ごとに要約した。深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスクスコア、血栓塞栓性事象、アナフィラキシーの可能性のある症例、及び副作用の疑いについても評価した。

2.7.6.3.2 試験の結果

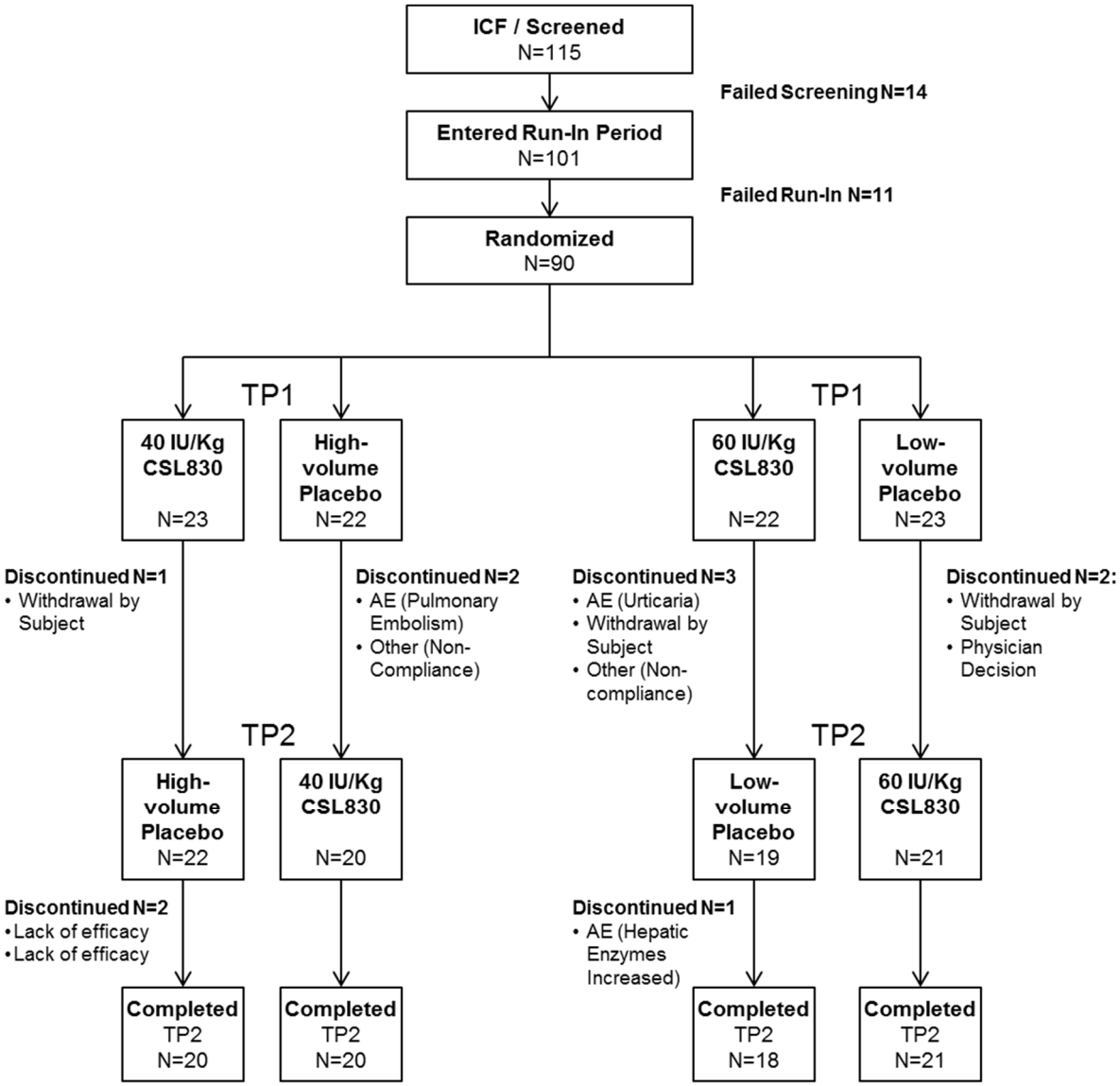
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

本試験へ組み入れた計 90 例のうち 45 例を 40 IU/kg 投与シークエンス、45 例を 60 IU/kg 投与シークエンスへランダムに割り付けた（図 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-2）。

79 例が本試験を完了し、11 例が本試験を中止した（表 2.7.6.3-2）。中止の理由は、有害事象（3 例）、有効性の欠如（2 例）、同意撤回（3 例）、治療方法の非遵守（2 例）及び医師の判断（1 例）であった（表 2.7.6.3-3）。

ITT Population の 90 例に本剤又はプラセボを投与し、Safety Population に含めた（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 10.1）。ITT Population の 1 例は、重大な治験実施計画書からの逸脱（HAE 発作の頻度に影響する可能性のあるホルモン避妊療法の変更）のため PP Population から除外した。当該被験者は、その他すべての解析対象集団には含めた。

図 2.7.6.3-2　被験者の内訳（3001 試験）



AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; IU = International Unit; TP = treatment period.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Figure 10.1.

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳（3001 試験、Screening Population）

	TP1: 40 IU/kg CSL830 / TP2: High-volume Placebo		TP1: High-volume Placebo / TP2: 40 IU/kg CSL830		TP1: 60 IU/kg CSL830 / TP2: Low-volume Placebo		TP1: Low-volume Placebo / TP2: 60 IU/kg CSL830		Overall	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Provided Informed Consent / Assent									115	
Screened [a]									115	(100.0)
Entered Run in Period									101	(87.8)
Completed Run in Period									90	(78.3)
Randomized [b]	23	(100.0)	22	(100.0)	22	(100.0)	23	(100.0)	90	(100.0)
Administered Investigational Product in TP1	23	(100.0)	22	(100.0)	22	(100.0)	23	(100.0)	90	(100.0)
Completed TP1	22	(95.7)	20	(90.9)	19	(86.4)	21	(91.3)	82	(91.1)
Administered Investigational Product in TP2	22	(95.7)	20	(90.9)	19	(86.4)	21	(91.3)	82	(91.1)
Completed TP2	20	(87.0)	20	(90.9)	18	(81.8)	21	(91.3)	79	(87.8)
Discontinued [b]	3	(13.0)	2	(9.1)	4	(18.2)	2	(8.7)	11	(12.2)
Discontinued in TP1	1	(4.3)	2	(9.1)	3	(13.6)	2	(8.7)	8	(8.9)
Discontinued in TP2	2	(8.7)	0	-	1	(4.5)	0	-	3	(3.3)

(%) = percentage of subjects; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; IU = International Unit; n = number of subjects; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2.

[a] Percentages = (the number of subjects in the relevant category) / (the number of subjects consented / assented).

[b] Percentages = (the number of subjects in the relevant category) / (the number of subjects randomized to the treatment sequence).

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 14.1.1 and Listing 16.2.1.2 [In-text Table 10-1].

表 2.7.6.3-3　被験者の試験中止の理由（3001 試験、Screening Population）

	TP1: 40 IU/kg CSL830 / TP2: High-volume Placebo		TP1: High-volume Placebo / TP2: 40 IU/kg CSL830		TP1: 60 IU/kg CSL830 / TP2: Low-volume Placebo		TP1: Low-volume Placebo / TP2: 60 IU/kg CSL830		Overall	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Discontinued in TP1 [a]	1	(4.3)	2	(9.1)	3	(13.6)	2	(8.7)	8	(8.9)
Reasons for Discontinuation in TP1 [b]										
Adverse Event	0	-	1	(50.0)	1	(33.3)	0	-	2	(25.0)
Physician Decision	0	-	0	-	0	-	1	(50.0)	1	(12.5)
Withdrawal by Subject	1	(100.0)	0	-	1	(33.3)	1	(50.0)	3	(37.5)
Other	0	-	1	(50.0)	1	(33.3)	0	-	2	(25.0)
Discontinued in TP2 [a]	2	(8.7)	0	-	1	(4.5)	0	-	3	(3.3)
Reasons for Discontinuation in TP2 [b]										
Adverse Event	0	-	0	-	1	(100.0)	0	-	1	(33.3)
Lack of Efficacy	2	(100.0)	0	-	0	-	0	-	2	(66.7)

(%) = percentage of subjects; CSR = Clinical Study Report; n = number of subjects; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2.

[a] Percentages = (the number of subjects in the relevant category) / (the number of subjects randomized to the treatment sequence).

[b] Percentages = (the number of subjects in the relevant category) / (the number of subjects who were discontinued from the treatment sequence).

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 14.1.1 [In-text Table 10-2].

2.7.6.3.2.2 被験者背景

ITT Population の 90 例のうち、女性が 60 例（66.7%）、白人が 84 例（93.3%）であった（表 2.7.6.3-4）。ITT Population の年齢の平均値（SD）は 39.6（14.85）歳であり、60 IU/kg 投与シークエンス（36.8［14.92］歳）よりも 40 IU/kg 投与シークエンス（42.4［14.41］歳）で高かった。40 IU/kg 投与シークエンスと 60 IU/kg 投与シークエンスの性別、人種、体重及び BMI に注目すべき差はなかった。

表 2.7.6.3-4 被験者背景（3001 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 / High-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)	**60 IU/kg CSL830 / Low-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)**	**Overall (N = 90)**
Age (years)			
n	45	45	90
Mean (SD)	42.4 (14.41)	36.8 (14.92)	39.6 (14.85)
Min, Max	12, 67	14, 72	12, 72
Median	43.0	35.0	40.0
Sex, n (%)			
Female	28 (62.2)	32 (71.1)	60 (66.7)
Male	17 (37.8)	13 (28.9)	30 (33.3)
Race, n (%)			
White	40 (88.9)	44 (97.8)	84 (93.3)
Black or African American	3 (6.7)	1 (2.2)	4 (4.4)
Asian	1 (2.2)	0	1 (1.1)
Other	1 (2.2)	0	1 (1.1)
Weight (kg)			
n	45	45	90
Mean (SD)	82.98 (23.035)	80.15 (24.577)	81.56 (23.727)
Min, Max	50.0, 141.1	43.0, 156.8	43.0, 156.8
Median	80.20	78.00	78.10
BMI (kg/m^2)			
n	45	45	90
Mean (SD)	29.53 (7.309)	27.65 (6.811)	28.59 (7.088)
Min, Max	19.7, 46.5	16.2, 55.7	16.2, 55.7
Median	28.12	26.12	27.30

BMI = body mass index; CSR = Clinical Study Report; Min = minimum; Max = maximum; n = number of subjects with data; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 14.1.2.1 [In-text Table 11-1].

2.7.6.3.2.3 曝露状況

治療方法の遵守率の中央値はすべての投与シークエンスで 100%であり、平均値は 99.4%～106.2%であった。40 IU/kg 投与シークエンスの被験者の曝露期間の平均値は、40 IU/kg で 16.3（1.56）週間、プラセボで 15.5（3.33）週間であった。また、60 IU/kg 投与シークエンスの被験者の曝露期間の平均値は、60 IU/kg で 16.0（2.11）週間、プラセボで 15.1（3.27）週間であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 11.3）。

本剤を投与された被験者数とプラセボを投与された被験者数は投与シークエンス内で均衡していた（表 2.7.6.3-5）。4 つの投与シークエンスのいずれかにランダムに割り付けられた 90 例のうち 86 例が治療期 1 又は治療期 2 のいずれかで 1 回以上本剤を投与され、86 例が治療期 1 又は治療期 2 のいずれかで 1 回以上プラセボを投与された。

本剤及びプラセボへの曝露期間はいずれの投与シークエンスでも類似していた（表 2.7.6.3-5）。40 IU/kg 投与シークエンスにランダムに割り付けられた被験者の 40 IU/kg 及びプラセボへの曝露期間の平均値は、それぞれ 16.3 週間及び 15.5 週間であった。また、60 IU/kg 投与シークエンスにランダムに割り付けられた被験者の 60 IU/kg 及びプラセボへの曝露期間の平均値は、それぞれ 16.0 週間及び 15.1 週間であった。プラセボへの曝露期間は、プラセボ投与中に 7 例が試験を中止したため短くなった（2.7.6.3.2.1）。

表 2.7.6.3-5　曝露期間（3001 試験、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 43)	**60 IU/kg CSL830 (N = 43)**	**≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 86)**	**Low-volume Placebo (N = 42)**	**High-volume Placebo (N = 44)**	**Combined Placebo [a] (N = 86)**
Duration of Exposure in Weeks						
Mean (SD)	16.3 (1.56)	16.0 (2.11)	16.1 (1.85)	15.1 (3.27)	15.5 (3.33)	15.3 (3.29)
Min, Max	8, 18	6, 18	6, 18	5, 19	3, 19	3, 19
Median	16.6	16.6	16.6	16.2	16.5	16.3

CSR = Clinical Study Report; Min = minimum; Max = maximum; N = number of subjects receiving the treatment; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 14.1.5.1 [In-text Table 12-1].

2.7.6.3.2.4　有効性の結果

2.7.6.3.2.4.1　期間で調整した HAE 発作頻度

有効性の主要な解析の結果、プラセボと比較して 40 IU/kg 及び 60 IU/kg 投与による期間で調整した HAE 発作頻度が著しく低下した。60 IU/kg が投与された被験者の発作頻度は、平均で 1 回／月未満であり、40 IU/kg が投与された被験者の発作頻度の半数未満であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 11.4.1.1）。

発作頻度の平均値は、40 IU/kg 投与ではプラセボ投与の 0.12 回／日（3.61 回／月）から 0.04 回／日（1.19 回／月）に減少（$p<0.001$）し、60 IU/kg 投与ではプラセボ投与の 0.13 回／日（4.03 回／月）からに 0.02 回／日（0.52 回／月）に減少（$p<0.001$）した（表 2.7.6.3-6）。

表 2.7.6.3-6　期間で調整した HAE 発作頻度（回数／日）（3001 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL 830 / High-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)		60 IU/kg CSL 830 / Low-volume Placebo Treatment Sequences (N = 45)	
	CSL830	**Placebo**	**CSL830**	**Placebo**
n	43	44	43	42
Mean (SD)	0.04 (0.076)	0.12 (0.069)	0.02 (0.025)	0.13 (0.076)
Min, Max	0.0, 0.4	0.0, 0.3	0.0, 0.1	0.0, 0.4
Median	0.01	0.13	0.01	0.12
LS Mean (SE) [a]	0.04 (0.011)	0.12 (0.011)	0.02 (0.009)	0.13 (0.009)
95% CI for LS Mean [a]	(0.02, 0.06)	(0.10, 0.14)	(0.00, 0.03)	(0.12, 0.15)
Treatment difference (within-subjects)	**40 IU/kg CSL 830 – High-volume Placebo**		**60 IU/kg CSL 830 – Low-volume Placebo**	
LS Mean [a] (95% CI)	-0.08 (-0.11, -0.05)		-0.12 (-0.14, -0.09)	
p-value	< 0.001		< 0.001	
Treatment difference (between-subjects)	**60 IU/kg CSL 830 – 40 IU/kg CSL830**			
LS Mean [a] (95% CI)	-0.02 (-0.05, 0.01)			
p-value	0.114			

CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; LS = least squares; Min = minimum; Max = maximum; N = number of subjects receiving the treatment; n = number of subjects with data; SE = standard error

[a] From a mixed model.

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 14.2.1.1 [In-text Table 11-7].

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

プラセボ投与と比較して、本剤投与により HAE 発作が発現した被験者数及びすべての解剖学的部位での HAE 発作回数が減少した。60 IU/kg 投与シークエンスでは、プラセボ投与下で 9 例に咽頭部発作が発現したが、本剤投与下で咽頭部発作が発現した被験者はいなかった。また、40 IU/kg 投与シークエンスでは、プラセボ投与下で 16 例に咽頭部発作が発現したが、本剤投与下で 5 例に咽頭部発作が発現した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 11.4.2.8）。

2.7.6.3.2.4.2　その他の有効性の評価項目

レスポンダーの割合

レスポンダーの割合を解析した結果、期間で調整した HAE 発作頻度がプラセボ投与と比較して 40 IU/kg 投与（76.2%）及び 60 IU/kg 投与（90.0%）の大部分で 50%以上低下した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 11-10）。期間で調整した HAE 発作頻度は、60 IU/kg 投与の過半数（57.5%）で 90%以上低下した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 11-11）。

期間で調整したレスキュー薬の使用頻度

プラセボ投与と比較して本剤投与では、期間で調整したレスキュー薬の使用頻度が減少した。この解析結果は、期間で調整した HAE 発作頻度の結果を反映している。特に、レスキュー薬の使用頻度は、60 IU/kg 投与での HAE 発作頻度よりも少なく、投与期間中に発現したすべての HAE 発作が要時治療を要したわけではないことが示唆された（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 11.4.1.2.2）。

- 40 IU/kg 投与により、レスキュー薬の使用頻度の平均値がプラセボ投与の 0.18 回／日（5.55 回／月）から 0.04 回／日（1.13 回／月）に減少した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 11-12）。
- 60 IU/kg 投与により、レスキュー薬の使用頻度の平均値がプラセボ投与の 0.13 回／日（3.89 回／月）から 0.01 回／日（0.32 回／月）に減少した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 11-12）。

HAE 発作の重症度

プラセボ投与と比較して本剤投与では、重度の HAE 発作が発現した被験者はほとんど認められなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 11.4.1.3.1.2）。

- 40 IU/kg 投与シークエンスにランダムに割り付けられた 45 例では、重度の発作が 1 回以上発現した被験者数は、プラセボ投与での 33 例（73.3%）と比較して 40 IU/kg 投与では 9 例（20.0%）であった。
- 60 IU/kg 投与シークエンスにランダムに割り付けられた 45 例では、重度の発作が 1 回以上発現した被験者数は、プラセボ投与での 31 例（68.9%）と比較して 60 IU/kg 投与では 4 例（8.9%）であった。

SGART 及び IGART

SGART 及び IGART による評価の結果、「著明な改善」がみられた被験者の割合は、プラセボと比較して本剤で高かった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Sections 11.4.1.3.1.4 and 11.4.1.3.2.4）。

被験者報告アウトカム質問票

被験者報告アウトカムの結果により、本剤皮下投与による長期予防は有効であり、HAE 被験者の活動性及び生産性を向上させ、治療に対する全般的な満足度を高めたことのエビデンスが得られた。したがって、本剤は、公表文献で特定されている HAE の疾病負担の一部を大きく低減させる可能性がある（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 11.4.1.3.3）。

2.7.6.3.2.5 薬物動態／薬力学の結果

本剤の皮下投与により HAE 被験者の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量は上昇した。これらはいずれも 40 IU/kg から 60 IU/kg まで用量依存的に上昇した。定常状態には Week 3 までに到達したと考えられ、Week 3 から Week 14 まで一貫した活性やタンパク量が認められた（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 11.4.4）。

定常状態での C1-INH 活性の平均値は、40 IU/kg 投与では 44.7%～49.1%、60 IU/kg 投与では 63.4%～69.0%、プラセボ投与では 26.9%～30.6%であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 11-21）。定常状態での C1-INH タンパク量の平均値は、40 IU/kg 投与では 0.12～0.14 mg/mL、60 IU/kg 投与では 0.17～0.18 mg/mL、プラセボ投与では 0.09～0.10 mg/mL であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 11-22）。定常状態での C4 タンパク量の平均値は、40 IU/kg 投与では 13.5～14.8 mg/dL、60 IU/kg 投与では 17.8～18.7 mg/dL、プラセボ投与では 8.1～9.0 mg/dL であった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 11-23）。

2.7.6.3.2.6 安全性の結果

2.7.6.3.2.6.1 有害事象

本試験では、有害事象を発現した被験者の割合はいずれの投与でも同様に報告された（表 2.7.6.3-7）。40 IU/kg 投与では 43 例中 29 例（67.4%）に 342 件、60 IU/kg 投与では 43 例中 30 例（69.8%）に 157 件、プラセボ投与では 86 例中 57 例（66.3%）に 344 件の有害事象が発現した（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 12.2.1）。これらの有害事象のうち治験薬と因果関係のある有害事象は、40 IU/kg 及び 60 IU/kg 投与でそれぞれ 14 例（32.6%）及び 15 例（34.9%）、プラセボ投与で 22 例（25.6%）に発現した。

死亡は報告されなかった。重篤な有害事象を発現した被験者は少なく、3 例に 4 件認められた。60 IU/kg 投与では重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、40 IU/kg 投与で 1 件、プラセボ投与で 3 件発現した（詳細は 2.7.6.3.2.6.2.2 参照）。試験中止に至った有害事象は、60 IU/kg 投与で 1 例（2.3%）、プラセボ投与で 2 例（2.3%）に認められた（詳細は 2.7.6.3.2.6.2.3 参照）。

有害事象は、2 用量による本剤投与（59 例［66.8%］）及びプラセボ投与（57 例［66.3%］）に同様の割合で報告された（表 2.7.6.3-7）。有害事象の報告件数は、器官別大分類（SOC）で「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」の順に多かった（表 2.7.6.3-8）。「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC に分類される有害事象発現率が高く、これは多くの注射部位反応が報告されたことによるものであった。

注射部位反応

本試験期間中に報告された主な事象は注射部位反応であり、プラセボ投与と比較して本剤投与でより高頻度に発現した（表 2.7.6.3-7）。プラセボ投与と比較して本剤投与ではより多くの事象が発現したが、明確な用量相関性は認められなかった。注射部位反応の大半が 4 例（40 IU/kg 投与シークエンスの 3 例及び 60 IU/kg 投与シークエンスの 1 例）に発現した。3 例に 40 IU/kg 投与で 193 件及びプラセボ投与で 123 件の注射部位反応が発現し、1 例に 60 IU/kg 投与で 28 件及びプラセボ投与で 41 件の注射部位反応が発現した。

全体として、大部分の注射部位反応は軽度であり、投与後 1 日以内に回復した（40 IU/kg 投与：274 件中 247 件、60 IU/kg 投与：103 件中 64 件）（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR,

Table 12-6)。本剤投与中に重度の事象は認められなかったが、プラセボ投与に重度の有害事象である注射部位疼痛が 1 件発現した。すべての注射部位反応の転帰は回復であった。重篤な注射部位反応は認められなかった。基本語別の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（表 2.7.6.3-8)。

注射部位反応以外の有害事象

全体として、本剤投与では注射部位反応（377 件）と比較して注射部位反応以外の有害事象（122 件）の発現は少なかった（表 2.7.6.3-7)。注射部位反応以外の有害事象は、本剤投与及びプラセボ投与で同じ割合の被験者（それぞれの 55.8%）で報告されたが、発現件数はプラセボ投与（132 件）と比較して本剤投与（122 件）で少なかった。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。60 IU/kg 投与（54 件、被験者の 58.1%）と比較して、40 IU/kg 投与（68 件、被験者の 53.5%）ではより多くの注射部位反応以外の有害事象がより少ない被験者に発現した。注射部位反応以外の有害事象の大多数は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 12-13)。

注射部位反応以外の主な有害事象は、鼻咽頭炎、上気道感染、浮動性めまい、疲労、背部痛であった（表 2.7.6.3-8)。これらの注射部位反応以外の有害事象のうち、鼻咽頭炎は 40 IU/kg 投与（1 例［2.3%］に 1 件）と比較して 60 IU/kg 投与（8 例［18.6%］に 9 件）により高頻度で報告された（表 2.7.6.3-8)。その他の注射部位反応以外の主な有害事象は、本剤投与及びプラセボ投与を通じて同様の割合の被験者に同様の発現率で発現した。

表 2.7.6.3-7　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**	**n**	**(%) [b]**	**E**	**n**	**(%) [b]**	**E**	**n**	**(%) [b]**	**E**
Adverse Events	29	(67.4)	342	30	(69.8)	157	59	(68.8)	499	57	(66.3)	344
Related AEs	14	(32.6)	283	15	(34.9)	105	29	(33.7)	338	22	(25.6)	214
AEs Leading to Study Discontinuation [c]	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	2	(2.3)	2
Related AEs Leading to Discontinuation	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
Serious Adverse Events	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	2	(2.3)	2
Deaths	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Related SAEs	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
SAEs Leading to Study Discontinuation [c]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Related SAEs Leading to Discontinuation	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Injection Site Reactions	12	(27.9)	274	15	(34.9)	103	27	(31.4)	377	21	(24.4)	212
Related ISRs	12	(27.9)	274	13	(30.2)	97	25	(29.1)	371	20	(23.3)	210
ISRs Leading to Discontinuation [c]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Related, ISRs Leading to Discontinuation	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Adverse Events other than Injection Site Reactions	23	(53.5)	68	25	(58.1)	54	48	(55.8)	122	48	(55.8)	132
Related AEs other than ISRs	5	(11.6)	9	3	(7.0)	8	8	(9.3)	17	4	(4.7)	4
AEs other than ISRs Leading to Discontinuation [c]	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	2	(2.3)	2
Related, AEs other than ISRs Leading to Discontinuation	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
Severity												
Mild	25	(58.1)	324	26	(60.5)	120	51	(59.3)	444	46	(53.5)	287
Moderate	10	(23.3)	16	14	(32.6)	54	24	(27.9)	50	24	(27.9)	48
Severe	2	(4.7)	2	2	(4.7)	3	4	(4.7)	5	6	(7.0)	9

AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report; E = number of events; ISR = injection site reaction; N = number of subjects receiving the treatment; n = number of subjects experiencing ≥ 1 event; SAE = serious adverse event.

[a] Included all subjects who received placebo.

[b] Percentage of subjects experiencing AE (%) = (the number of subjects experiencing ≥ 1 event [n]) / (the number of subjects receiving the treatment [N]).

[c] Counts of AEs leading to discontinuation reflected the treatment administered at the time of discontinuation.

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Tables 14.3.1.1.1.1, 14.3.1.1.3.1, 14.3.1.2.1.1, and 14.3.1.3.1.1 and Listing 16.2.7.5 [In-text Tables 12-2 and 12-3].

表 2.7.6.3-8　主な有害事象（3001 試験、Safety Population）

器官別大分類 基本語	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	n	(%) [b]	E	n	(%) [b]	E	n	(%) [b]	E
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.3)	2
心臓障害	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
眼障害	2	(4.7)	2	0	(0.0)	0	2	(2.3)	2	0	(0.0)	0
胃腸障害	4	(9.3)	8	4	(9.3)	5	8	(9.3)	13	8	(9.3)	15
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(32.6)	280	15	(34.9)	104	29	(33.7)	384	29	(33.7)	229
疲労	1	(2.3)	1	1	(2.3)	1	2	(2.3)	2	6	(7.0)	6
注射部位内出血	2	(4.7)	5	4	(9.3)	5	6	(7.0)	10	5	(5.8)	7
注射部位紅斑	7	(16.3)	86	9	(20.9)	20	16	(18.6)	106	13	(15.1)	64
注射部位出血	3	(7.0)	8	1	(2.3)	1	4	(4.7)	9	4	(4.7)	4
注射部位硬結	3	(7.0)	8	4	(9.3)	6	7	(8.1)	14	2	(2.3)	4
注射部位浮腫	5	(11.6)	60	0	(0.0)	0	5	(5.8)	60	3	(3.5)	63
注射部位疼痛	7	(16.3)	90	7	(16.3)	19	14	(16.3)	109	9	(10.5)	43
注射部位腫脹	1	(2.3)	1	4	(9.3)	39	5	(5.8)	40	4	(4.7)	24
免疫系障害	1	(2.3)	1	1	(2.3)	1	2	(2.3)	2	2	(2.3)	2
感染症および寄生虫症	12	(27.9)	16	16	(37.2)	24	28	(32.6)	40	26	(30.2)	37
鼻咽頭炎	1	(2.3)	1	8	(18.6)	9	9	(10.5)	10	6	(7.0)	6
上気道感染	3	(7.0)	3	3	(7.0)	3	6	(7.0)	6	6	(7.0)	6
傷害、中毒および処置合併症	3	(7.0)	3	2	(4.7)	2	5	(5.8)	5	3	(3.5)	3
臨床検査	3	(7.0)	9	3	(7.0)	3	6	(7.0)	12	2	(2.3)	2
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.3)	2
筋骨格系および結合組織障害	4	(9.3)	6	4	(9.3)	4	8	(9.3)	10	8	(9.3)	18
背部痛	1	(2.3)	1	1	(2.3)	1	2	(2.3)	2	5	(5.8)	8
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）	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.3)	2
神経系障害	4	(9.3)	5	1	(2.3)	1	5	(5.8)	6	6	(7.0)	9
浮動性めまい	4	(9.3)	5	0	(0.0)	0	4	(4.7)	5	1	(1.2)	1
精神障害	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3-8　主な有害事象（3001 試験、Safety Population）（続き）

器官別大分類 基本語	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	n	(%)[b]	E	n	(%)[b]	E	n	(%)[b]	E
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
生殖系および乳房障害	1	(2.3)	1	1	(2.3)	1	2	(2.3)	2	2	(2.3)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(4.7)	3	2	(4.7)	3	4	(4.7)	6	10	(11.6)	13
皮膚および皮下組織障害	4	(9.3)	7	3	(7.0)	8	7	(8.1)	15	4	(4.7)	4
血管障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1

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=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む

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（有害事象が発現した被験者数［n］）／（治験薬が投与された被験者数［N］）

MedDRA Version 18.0

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 14.3.1.1.2.1 [In-text Tables 12-4 and Table 12-5].

治験薬の投与と因果関係のある有害事象は、プラセボ投与（86 例中 22 例［25.6%］）よりも本剤投与（86 例中 29 例［33.7%］）でより高頻度に発現した（表 2.7.6.3-9）。40 IU/kg 及び 60 IU/kg 投与で、治験薬と因果関係のある有害事象は同様の割合の被験者（それぞれ 43 例中 14 例［32.6%］及び 43 例中 15 例［34.9%］）に発現した。治験薬と因果関係のある有害事象の大部分が注射部位反応（本剤投与で 27 例［31.4%］及びプラセボ投与で 12 例［24.4%］）であった（表 2.7.6.3-7）。

本剤投与及びプラセボ投与で認められた治験薬と因果関係のある主な有害事象は、注射部位紅斑（それぞれ 15 例［17.4%］及び 12 例［14.0%］）、注射部位疼痛（それぞれ 14 例［16.3%］及び 9 例［10.5%］）、注射部位硬結（それぞれ 7 例［8.1%］及び 2 例［2.3%］）、注射部位内出血（それぞれ 5 例［5.8%］）、注射部位腫脹（それぞれ 5 例［5.8%］及び 4 例［4.7%］）及び注射部位浮腫（それぞれ 5 例［5.8%］及び 3 例［3.5%］）であった（表 2.7.6.3-9）。これらの有害事象は、40 IU/kg 投与及び 60 IU/kg 投与に同様の割合で発現した。

表 2.7.6.3-9　治験薬と因果関係のある有害事象（3001 試験、Safety Population）

器官別大分類	40 IU/kg CSL830 (N = 43)			60 IU/kg CSL830 (N = 43)			≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 86)			Combined Placebo [a] (N = 86)		
基本語	n	(%) [b]	E	n	(%) [b]	E	n	(%) [b]	E	n	(%) [b]	E
すべての有害事象	29	(67.4)	342	30	(69.8)	157	59	(68.8)	499	57	(66.3)	344
治験薬と因果関係のあるすべての有害事象	14	(32.6)	283	15	(34.9)	105	29	(33.7)	388	22	(25.6)	214
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(30.2)	276	13	(30.2)	97	26	(30.2)	373	20	(23.3)	211
注射部位紅斑	7	(16.3)	86	8	(18.6)	16	15	(17.4)	102	12	(14.0)	59
注射部位疼痛	7	(16.3)	90	7	(16.3)	19	14	(16.3)	109	9	(10.5)	43
注射部位浮腫	5	(11.6)	60	0	(0.0)	0	5	(5.8)	60	3	(3.5)	63
注射部位硬結	3	(7.0)	8	4	(9.3)	6	7	(8.1)	14	2	(2.3)	4
注射部位出血	3	(7.0)	8	1	(2.3)	1	4	(4.7)	9	4	(4.7)	4
注射部位内出血	2	(4.7)	5	3	(7.0)	3	5	(5.8)	8	5	(5.8)	7
注射部位腫脹	1	(2.3)	1	4	(9.3)	39	5	(5.8)	40	4	(4.7)	24
注射部位発疹	1	(2.3)	9	2	(4.7)	2	3	(3.5)	11	1	(1.2)	3
注射部位そう痒感	1	(2.3)	1	2	(4.7)	6	3	(3.5)	8	1	(1.2)	1
注射部位血腫	2	(4.7)	2	0	(0.0)	0	2	(2.3)	2	1	(1.2)	1
注射部位熱感	1	(2.3)	1	1	(2.3)	2	2	(2.3)	3	0	(0.0)	0
注射部位分泌物	0	(0.0)	0	1	(2.3)	2	1	(1.2)	2	1	(1.2)	1
無力症	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
注射部位冷感	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
注射部位反応	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
注射部位蕁麻疹	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
発熱	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
疲労	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1

表 2.7.6.3-9 治験薬と因果関係のある有害事象（3001 試験、Safety Population）（続き）

器官別大分類 基本語	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	n	(%)[b]	E	n	(%)[b]	E	n	(%)[b]	E
神経系障害	2	(4.7)	3	0	(0.0)	0	2	(2.3)	3	1	(1.2)	1
浮動性めまい	2	(4.7)	3	0	(0.0)	0	2	(2.3)	3	0	(0.0)	0
頭痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
胃腸障害	1	(2.3)	1	1	(2.3)	1	2	(2.3)	2	0	(0.0)	0
腹痛	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
悪心	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
下痢	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	1	(2.3)	6	1	(1.2)	6	0	(0.0)	0
蕁麻疹	0	(0.0)	0	1	(2.3)	6	1	(1.2)	6	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
注射部位感染	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
免疫系障害	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
カフェインアレルギー	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
筋肉痛	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
臨床検査	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
フィブリン D ダイマー増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
肺塞栓症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1

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=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む

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（有害事象が発現した被験者数［n］）／（治験薬が投与された被験者数［N］）

MedDRA Version 18.0

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 14.3.1.1.6.1.

2.7.6.3.2.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.6.3.2.6.2.1 死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.3.2.6.2.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 3 例に 4 件（40 IU/kg 投与で 1 件［尿路性敗血症］、プラセボ投与で 3 件［肺塞栓症、HAE 及び失神］）認められた（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 12.3.1.2）。4 件の重篤な有害事象の転帰はすべて回復であった。

尿路性敗血症（重度）は、被験者番号[redacted]147-0003 が治療期 2 で 40 IU/kg を投与中に発現したが、当該被験者は本試験への参加を継続した。当該事象は治験薬との因果関係なしと報告された。

肺塞栓症（重度）は、被験者番号[redacted]027-0001 が治療期 1 でプラセボを投与中に発現し、治療期 2 で本剤の投与を開始する前に試験中止に至った。当該事象は治験薬との因果関係ありと報告された。

HAE（中等度）及び失神（中等度）は、被験者番号[redacted]143-0005 が治療期 2 でプラセボを投与中に発現（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Tables 12-17 and 12-18, and Listing 16.2.7.4）したが、当該被験者は本試験への参加を継続した。これらの事象は治験薬との因果関係なしと報告された。

上述した重篤な有害事象の完全な叙述を 2.7.6.6.2 に示す。

2.7.6.3.2.6.2.3 その他の重要な有害事象

試験中止に至った有害事象

本試験期間中、3 例が以下の有害事象により本試験を中止した。

- 肺塞栓症（被験者番号[redacted]027-0001）（重篤；因果関係あり；治療期 1 のプラセボ投与）
- 蕁麻疹（被験者番号[redacted]001-0004）（非重篤；因果関係あり；治療期 1 の 60 IU/kg 投与）
- 肝酵素上昇（被験者番号[redacted]147-0011）（非重篤；因果関係なし；治療期 1 の 60 IU/kg 投与）

被験者番号[redacted]147-0011 については、肝酵素上昇の事象は治療期 1 の 60 IU/kg 投与中に発現したが、治療期 2 のプラセボ投与中に悪化し、試験終了に至った。上述した試験中止に至った有害事象の被験者の叙述は Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 12.3.2 に示す。

特に注目すべき有害事象

血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象に関連する可能性のある事象は MedDRA 標準検索式（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。SMQ 検索基準を用いて肺塞栓症が 1 件検出された。プラセボ投与に 1 例に 1 件の肺塞栓症の重篤な有害事象が認められた（被験者番号[redacted]027-0001）。当該重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.6.2 に示す。

アナフィラキシーに関連する事象

本試験期間中、アナフィラキシーに関連する事象は認められなかった。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」及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック」を用いて特定し、医学的評価を実施した。1 例が蕁麻疹のため試験を中止したが、本試験の終了後何事もなく、レスキュー薬として使用した Berinert に忍容性を示した（当該被験者に関する叙述は Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 12.2.3 に示す）。

敗血症及び菌血症に関連する事象

敗血症／菌血症に関連する可能性のある事象は、MedDRA 高位語「敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC」を用いて特定し、医学的評価を実施した。本試験期間中、40 IU/kg 投与に 1 例に尿路性敗血症の重篤な有害事象が認められた（当該重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.6.2 に示す）。

過敏症に関連する事象

過敏症に関連する可能性のある事象は、SMQ「過敏症」、「アナフィラキシー反応」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」を用いて特定し、医学的評価を実施した。過敏症に関連する可能性のある事象として特定された主な事象は、発疹（3 例に 3 件）、蕁麻疹（2 例に 9 件）及び結膜炎（2 例に 2 件）であった。これらの SMQ［広域］検索の結果、複数の被験者で報告されたその他の過敏症に関連する事象は、特定されなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Section 12.3.1.3.3）。なお、これらの SMQ［狭域］検索は実施しなかった。

2.7.6.3.2.6.3 臨床検査値

本試験期間中、抗 C1-INH 阻害抗体又は 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。本試験期間中、C1-INH に対する非阻害抗体は検出されたが、治験薬の投与とこれらの抗体の検出に明らかな関連性は認められなかった。

本試験期間中に報告された生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査の異常値の大部分は、臨床的に重要なものではなかった（Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Sections 12.4.2.3, 12.4.2.4, 12.4.2.5 and 12.4.2.6）。用量別の投与シークエンスを通して、臨床的意義に経時的に明らかな差は認められなかった。

2.7.6.3.2.6.4 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所見

用量別の投与シークエンスを通して、バイタルサインの臨床的意義に経時的に明らかな差は認められなかった。

2.7.6.3.2.7 結論

本試験の結果、HAE 1 型又は 2 型を有する被験者で HAE 発作の長期予防を目的とした本剤皮下投与の有効性及び安全性が示された。すべての有効性の評価項目に用量反応性が認められ、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で一貫して高い有効性が示された。本剤のいずれの用量（40 IU/kg 及び 60 IU/kg）でも忍容性及び安全性プロファイルは良好であり、安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.4 3002 試験：海外第 3b 相試験（評価資料：Module 5.3.5.2）

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

公表文献（参考文献）

Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1793-802

試験期間

2014 年 12 月 31 日（最初の被験者の初回来院日）～2017 年 9 月 21 日（最後の被験者の最終来院日）

実施医療機関数

オーストラリア（1 施設）、カナダ（4 施設）、チェコ共和国（1 施設）、ドイツ（4 施設）、ハンガリー（1 施設）、イスラエル（2 施設）、イタリア（2 施設）、ルーマニア（1 施設）、スペイン（3 施設）、英国（1 施設）及び米国（12 施設）の 32 施設と治験契約を締結した。すべての施設で文書による同意を得て被験者の適格性を評価し、被験者をランダム化した。

2.7.6.4.1 試験方法

2.7.6.4.1.1 試験の目的

主要目的

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。

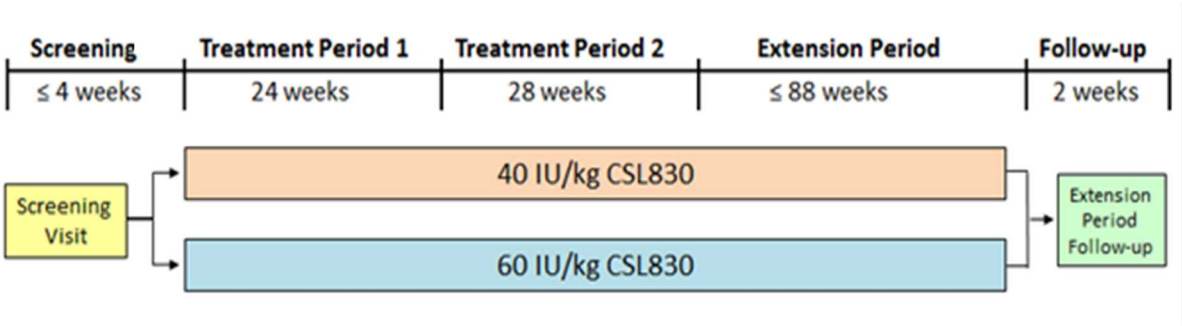
副次目的

1. HAE の長期予防を目的として本剤を皮下投与したときの安全性の特性をさらに明らかにする
2. HAE の長期予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性の特性を明らかにする

2.7.6.4.1.2 試験デザイン

本試験は、HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの長期の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較、第 3b 相試験である。本試験の概要を図 2.7.6.4-1 に示す。本試験では、最長 52 週間（実施国共通の治験実施計画書に基づく）又は最長 140 週間（米国限定で改訂した治験実施計画書に基づく）本剤を投与した。

図 2.7.6.4-1　試験デザイン（3002 試験）



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

本試験には、以下の被験者を組み入れた。

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

スクリーニング来院時（未投与例及び中断例）又は 3001 試験参加中に得られた評価（継続例）から、被験者の適格性を評価した。適格被験者は、40 IU/kg 又は 60 IU/kg のいずれかを固定用量として 24 週間投与する治療期 1（Treatment Period 1）へランダムに割り付けた。治療期 1 では、HAE 発作が頻回（4 週間の評価期間中に 12 回以上）発現した被験者には、20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。治療期 2 は用量調節期で、Week 25 から個別に長期予防を最適化することが可能であった。治療期 2 では、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には、20 IU/kg ずつ（最大 80 IU/kg まで）漸増可能とした。治療期 2（Treatment Period 2）は Week 53 に終了した。

また、米国限定で改訂した治験実施計画書では、米国で本試験に参加し、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（Extension Period、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。継続投与期は治療期 2 後に実施され、治療期 2 の最終来院をもって継続投与期の初回来院とした（治療期 2 と継続投与期の間に最長 30 日間の休薬期を置くことを選択した被験者を除く）。

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。

2.7.6.4.1.3 対象

選択基準

1. 治験実施計画書の規定をすべて遵守する意思と能力があり、文書による同意／アセント（該当する場合）を得られる、及び／又は親又は代諾者の文書による同意が得られる者
2. 男性又は女性
3. 文書による同意／アセント（該当する場合）取得時点で 6 歳以上の者
4. 病歴が HAE と一致しており、かつ C1-INH 活性が 50%未満、C4 タンパク量が基準値下限未満であることが確認され、HAE（1 型又は 2 型）の臨床診断を受けている者
   未投与例：病歴に本試験への参加に適格となる C1-INH 活性レベル及び C4 タンパク量の記録がある者は本試験に組み入れることとしたが、病歴に記録がない場合はスクリーニング時に検査を実施した。被験者が治療期 1 を開始する前に HAE（1 型又は 2 型）の生化学的確定診断を行った。
   中断例及び継続例：3001 試験で適格性を確認する際に用いた記録を用いて本試験への組入れに必要となる値を確認した。
5. 以下に記載する急性期治療若しくは医療処置を要する、又は重大な機能障害を引き起こす HAE 発作が発現したことのある者
   未投与例：
   - HAE 発作の長期予防として静注用 C1-INH を用いている未投与例は、静注用 C1-INH の定期補充の開始及び 3002 試験のスクリーニング来院前の連続する 2 ヵ月間で 4 回の HAE 発作が当該被験者の医療記録に記録されていること。
   - その他すべての未投与例（経口 HAE 発作予防薬を使用、又は要時治療を実施）は、3002 試験のスクリーニング来院前 3 ヵ月以内の連続する 2 ヵ月間で 4 回の HAE 発作が当該被験者の医療記録に記録されていること。

   継続例及び中断例：3002 試験のスクリーニング来院前 3 ヵ月以内の連続する 2 ヵ月間で 4 回の HAE 発作が当該被験者の医療記録に記録されていること（3001 試験参加の適格性基準として必要とされた HAE 発作頻度）。
6. 初回試験来院前 3 ヵ月以内に HAE 発作予防を目的とした薬剤（アンドロゲン、トラネキサム酸、プロゲスチン）を服用していた者：初回試験来院前 3 ヵ月間、予防薬（用量及び投与頻度）を変更することなく服用しており、同じ予防治療を少なくとも 25 週間は継続する意思を有していること。
   注：HAE 予防薬を服用していた被験者は、治療期 1 の期間中は試験開始前の安定用量を継続することとしたが、治療期 2 への移行後は減量することができた。
7. 治験実施計画書の規定をすべて遵守する意思と能力があると治験責任医師等が判断した者
8. 本剤を適切に保管でき、実施医療機関以外の場所でも（被験者自身又は介護者が）HAE 発作の治療薬を使用できると治験責任医師等が判断した者

9. HAE 発作の治療薬を使用でき、実施医療機関以外の場所でも（被験者自身又は介護者が）HAE 発作の治療薬を使用できると治験責任医師等が判断した者

除外基準

1. 3001 試験に組み入れられたが、何らかの理由で 3001 試験を完了前に中止した者
2. 初回試験来院時点で治癒不能な悪性腫瘍を有すると判明している者
3. 本剤の評価又は本試験の十分な実施の妨げとなりうる何らかの臨床状態にある者
4. HAE 管理を目的とした C1-INH 療法に対し反応不良であった臨床的に重要な既往歴を有する者
5. 後天性 HAE 又は C1-INH に異常を認めない HAE（HAE 3 型）の確定診断又はその疑いのある者
6. （被験者自身又は介護者が）要時治療を実施する場合に、HAE 発作を薬剤で適切に管理できないと治験責任医師等が判断した者
   注：本項については治験責任医師等が個別の要時治療計画に記録した。
7. 本試験期間中に医学的に信頼できる避妊法を使用しない若しくは使用する意思のない、禁欲しない又は避妊手術を受けていない妊娠可能な女性
8. 初回試験来院前 3 ヵ月以内にホルモン避妊療法若しくはホルモン補充療法（エストロゲン／プロゲステロンを含有する製剤）を開始若しくはその用量を変更した、又は本試験期間中にこれらの療法を開始する意思のある女性
9. 本試験期間中に妊娠を予定している女性
10. 妊婦又は授乳婦
11. スクリーニング来院前 30 日以内に別の介入的臨床試験に参加した、又は本試験期間中に別の臨床試験への参加を予定している者
12. 本試験の開始前 1 年以内のアルコール、薬物又は医薬品の乱用
13. 本試験の性質、範囲及び起こりうる結果を理解できない精神状態にある者（又はそのような状態の代諾者）
14. 本剤若しくは本剤のいずれかの添加剤に対する過敏症を有する又はその疑いがある者
15. 実施医療機関の職員又は治験責任医師等の配偶者／パートナー若しくは親族
16. 本試験への参加が適切ではないと治験責任医師等が判断した問題を有する者

2.7.6.4.1.4 治験薬

表 2.7.6.4-1 治験薬（3002 試験）

治験薬	有効成分	ロット番号
被験薬：CSL830	C1-INH。C1-INH 1,500 IU を含有する凍結乾燥製剤を注射用水 3 mL で溶解した。	[redacted]

C1-INH=C1-インアクチベーター；CSR=総括報告書
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Appendix 16.1.6.

用法・用量

治療期中は、被験者にランダムに割り付けられた本剤（40 IU/kg 又は 60 IU/kg）を週 2 回皮下投与した。予め規定した用量漸増の基準を満たした被験者に対し、ランダムに割り付けられた用量を 20 IU/kg ずつ最大 80 IU/kg まで漸増可能とした（2.7.6.4.1.2）。

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。治療期 1、治療期 2 及び継続投与期に参加し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。

用法・用量の設定根拠

二重盲検ランダム化試験である 3001 試験同様、3002 試験で評価した本剤の用量は 40 IU/kg 及び 60 IU/kg であった。これらの用量は、2001 試験の結果に基づき設定した。

40 IU/kg（体重 75 kg で 3,000 IU に相当）週 2 回の投与法により、約 40%以上（臨床的有効性に関連する可能性のある目標レベル［Späth et al, 1984］）の定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値が達成できると考えられた。また、60 IU/kg 及び 80 IU/kg（体重 75 kg で 4,500 IU 及び 6,000 IU に相当）の投与法により、それぞれ約 60%及び 80%の定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値が達成できると考えられた。2001 試験では、本剤の第 3 相試験（3001 試験及び 3002 試験）でこれらの用量を評価することの妥当性を示す十分な安全性の結果が示されていた（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 9.4.4）。

2.7.6.4.1.5 計画された被験者数

予定被験者数：	試験完了：	100 例以上
実際の被験者数：	同意／アセント取得：	131 例
	ランダム化：	126 例（40 IU/kg 投与 63 例、60 IU/kg 投与 63 例）

被験者数の設定根拠

100 例が本試験を完了予定とした。被験者数は、治験段階で安全性を評価するために必要な症例数と投与期間を規定した ICH E1 ガイドラインを考慮して設定した。被験者数を 100 例と設定することで、発現割合が 3%の有害事象を 95%の信頼度で 1 例以上観察することができる。

2.7.6.4.1.6 評価項目

主要評価項目

- 以下の各項目の人年法による発現率（PTIR）
  - 試験の早期中止に至った有害事象
  - 血栓塞栓性事象
  - アナフィラキシー
  - 入院を要した HAE 発作（緊急治療が必要になり入院した場合）
  - 治験責任医師が重度と判定した注射部位反応
  - 上記の有害事象以外に、本剤との因果関係ありと判定された重篤な有害事象
  - 抗 C1-INH 抗体（阻害抗体又は非阻害抗体）

副次評価項目

- 有害事象、重篤な有害事象、注射部位反応、注射部位反応以外の有害事象、本剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象及び副作用の疑い（本剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象、本剤との因果関係が否定できない有害事象及び因果関係が評価されていない有害事象と定義）
- 特に注目すべき有害事象（血栓塞栓性事象、アラフィラキシー関連事象）、敗血症関連事象及び菌血症関連事象
- 臨床検査項目の評価：血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、ウイルス血清学的検査、抗 C1-INH 抗体検査など
- バイタルサイン（体重を含む）及び身体検査
- 深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスクスコア評価
- レスポンダーの割合。レスポンダーは、期間で調整した HAE 発作頻度が、本試験参加時の適格性基準として用いた発作頻度と比較して本剤投与期間中に相対的に 50%以上減少した被験者と定義した。
- 4 週あたりの期間で調整した HAE 発作頻度が 1 回未満であった被験者の割合

2.7.6.4.1.7 統計手法

連続変数は、平均値及びその 95% CI（該当する場合）、SD、範囲、第 1 四分位数、中央値及び第 3 四分位数、並びに欠測値と非欠測値の例数を用いて要約した。カテゴリ値は例数及び割合を用いて要約した。

試験終了来院は、継続投与期に参加しなかった被験者は Week 53、継続投与期に参加した被験者は Week 88 に実施した。

安全性

安全性の主要評価解析は、文書による同意／アセントの取得及びランダム化後に本剤を 1 回以上（又は一部）投与したすべての被験者で構成される Safety Population を用いて実施した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 9.7.3）。各評価項目で規定した安全性イベントの PTIR は、以下の通り算出した。

- 被験者に基づく PTIR=（各治療期に各安全性イベントが発現した被験者の総数）／（各被験者に最初の安全性イベントが発現した日付の合計−当該被験者の投与開始日+1 日）／（365.25 日）。各安全性イベントが発現しなかった被験者は分子に含めなかったが、被験者の試験参加時間の合計はリスク時間に含めた。
- イベントに基づく PTIR=（各治療期に記録された各安全性イベントの総数）／（各被験者の各イベントが回復した日付の合計−当該被験者の投与開始日+1 日）／（365.25 日）。各安全性イベントの発現の有無にかかわらず、被験者の試験参加時間の合計をリスク時間に含めた。

有害事象、注射部位反応及び注射部位反応以外の有害事象は、重症度、治験薬との因果関係、転帰及び重篤度を用量ごとに要約した。さらに、注射部位反応はすべて持続期間別に要約した。投与中又は投与後 24 時間以内に有害事象が発現した被験者の割合を用量ごとに要約した。深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスクスコア、血栓塞栓性事象、敗血症関連事象、菌血症関連事象、アナフィラキシー関連事象及び副作用の疑いも評価した。

有効性

被験者は、毎日 HAE 症状の重症度や発現部位などを電子患者日誌へ入力することを必須とした。治験責任医師等の報告による HAE 発作は、患者日誌のレビュー及び関連する病歴のレビューに基づいた。治験責任医師等は、HAE 発作の発現を判定し、発作の開始日及び終了日、重症度、並びに発現部位を報告することとした。各 HAE 発作は、無発作日で遡って追跡した。無発作日で遡って追跡されなかった治験責任医師等の報告による HAE 発作は、個々の HAE 発作のうち最も早い発作開始日、最も遅い発作終了日、及び最も重症度の高い HAE 発作を 1 回の HAE 発作としてまとめた。併合した HAE 発作の発作開始日が治療期開始後 2 週間以内の場合には、併合した HAE 発作は解析から除外した。個々の HAE 発作が同時期に異なる部位に発現していた場合には、併合した HAE 発作の発現部位を「複数箇所」として分類した。

有効性の評価項目は、ITT Population を用いて要約した。ITT Population は、治験薬投与の有無に関わらず文書による同意／アセントを取得し、ランダム化されたすべての被験者で構成され

た（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 9.7.3）。HAE 発作を含むすべての有効性の評価項目は、併合した HAE 発作を用いて主要評価項目の解析として解析した。

期間で調整した HAE 発作頻度は、HAE 発作回数を本剤の期間で除して被験者ごとに算出し、用量ごとに要約統計量で要約した。

レスポンダー及びノンレスポンダーの被験者数と割合、並びにレスポンダーの割合での 40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与との差を要約し、40 IU/kg 投与、60 IU/kg 投与及び本剤併合集団でのレスポンダーの割合に対し Wilson の 95% CI を算出した。

2.7.6.4.2 試験の結果

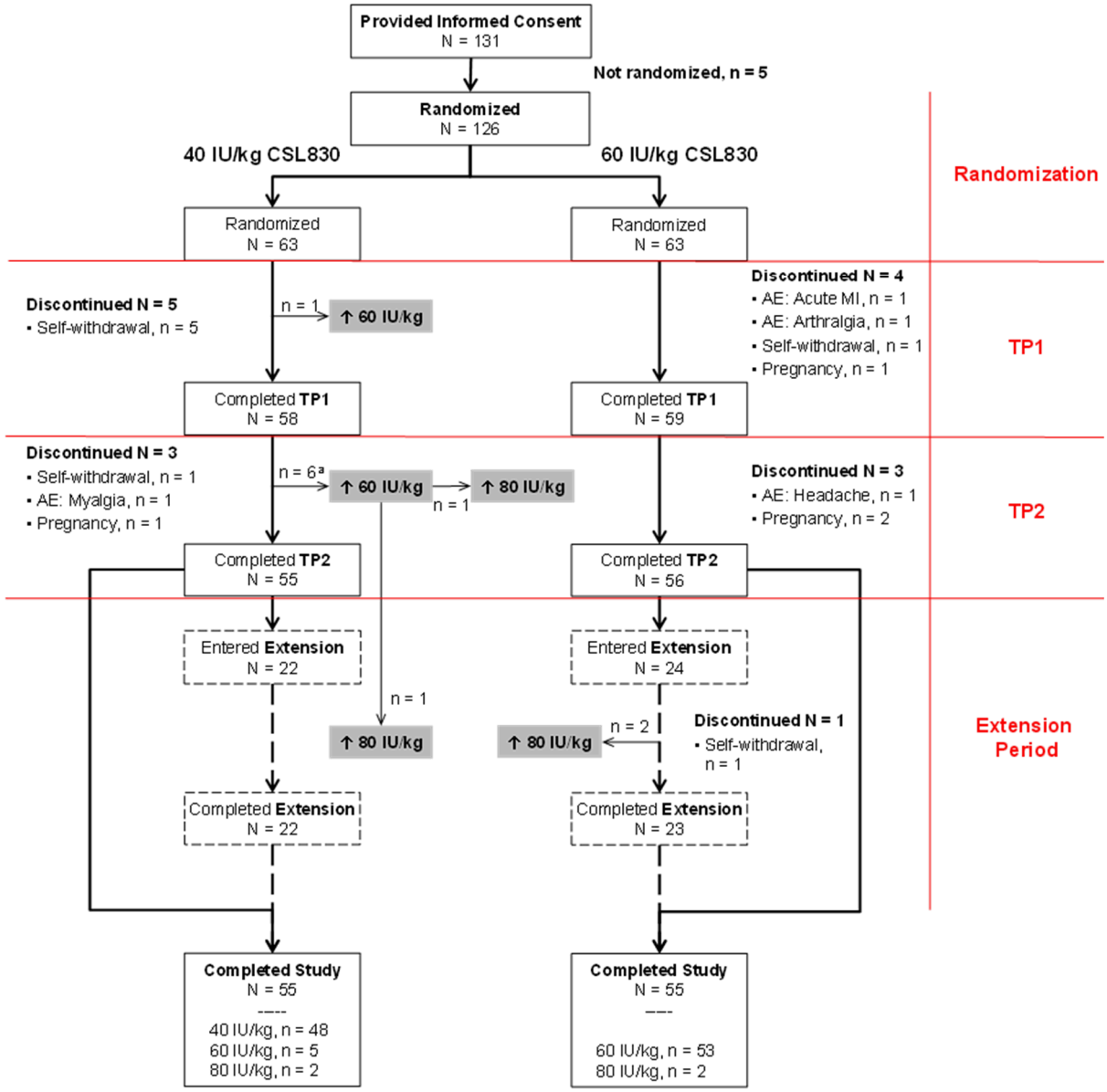
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

126 例を組み入れ、40 IU/kg 投与に 63 例、60 IU/kg 投与に 63 例をランダムに割り付けた。被験者の内訳は、各群共に、継続例 6 例（9.5%）、中断例 26 例（41.3%）及び未投与例 31 例（49.2%）であった（図 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-2）。

60 IU/kg 投与の 2 例（3.2%）が 80 IU/kg に増量した。40 IU/kg 投与で増量した 7 例（11.1%）のうち、5 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg に 1 回増量、2 例は 40 IU/kg から 60 IU/kg、60 IU/kg から 80 IU/kg に 2 回増量した。

110 例（87.3%）が試験を完了し、16 例（12.7%）が試験を中止した。試験中止の内訳は、治療期 1 で 9 例（40 IU/kg 投与：5 例［7.9%］、60 IU/kg 投与：4 例［6.3%］）、治療期 2 で 6 例（40 IU/kg 投与：3 例［4.8%］、60 IU/kg 投与：3 例［4.8%］）、継続投与期で 1 例（1.6%）（60 IU/kg 投与）であった。試験中止の理由は、有害事象（4 例）、同意撤回（8 例）及び妊娠（4 例）であった（表 2.7.6.4-2）。妊娠のため試験を中止した 4 例の妊娠の経過は Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 12.3.2.4 に記載する。

図 2.7.6.4-2　被験者の内訳（3002 試験）



↑ = up titration; AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report; MI = myocardial infarction; N, n = number of subjects; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2.

[a] 4 subjects were up titrated from 40 IU/kg to 60 IU/kg CSL830 in TP2; 1 subject was up titrated from 40 IU/kg to 60 IU/kg and from 60 IU/kg to 80 IU/kg in TP2; and 1 subject was up titrated from 40 IU/kg to 60 IU/kg in TP2 and from 60 IU/kg to 80 IU/kg in the Extension Period.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Figure 10-1

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（3002 試験、All Subjects）

	40 IU/kg CSL830		60 IU/kg CSL830		≥ 40 IU/kg CSL830		Before Randomization	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Provided Informed Consent / Assent	-	-	-	-	-	-	131	-
Assessed for Eligibility [a]								
“CSL830-Naïve” Subjects	-	-	-	-	-	-	67	(51.1)
“CSL830-Interrupted” Subjects	-	-	-	-	-	-	52	(39.7)
“CSL830-Continuation” Subjects	-	-	-	-	-	-	12	(9.2)
“CSL830-Interrupted” Subjects + “CSL830-Continuation” Subjects	-	-	-	-	-	-	64	(48.9)
Not Randomized	-	-	-	-	-	-	5	(3.8)
Randomized [b]	63	(100.0)	63	(100.0)	126	(100.0)	-	-
“CSL830-Naïve” Subjects	31	(49.2)	31	(49.2)	62	(49.2)	-	-
“CSL830-Interrupted” Subjects	26	(41.3)	26	(41.3)	52	(41.3)	-	-
“CSL830-Continuation” Subjects	6	(9.5)	6	(9.5)	12	(9.5)	-	-
Completed [b]	55	(87.3)	55	(87.3)	110	(87.3)	-	-
Discontinued [b]	8	(12.7)	8	(12.7)	16	(12.7)	-	-
Reasons for Discontinuation [c]	8	(100.0)	8	(100.0)	16	(100.0)	-	-
Adverse Event	1	(12.5)	3	(37.5)	4	(25.0)	-	-
Withdrawal by Subject	6	(75.0)	2	(25.0)	8	(50.0)	-	-
Other (Pregnancy)	1	(12.5)	3	(37.5)	4	(25.0)	-	-

CSR = Clinical Study Report; IU = International Unit; IP = investigational product; n = number of subjects.

[a] Percentages = (the number of subjects in the relevant category) / (the number of subjects who provided informed consent / assent).

[b] Percentages = (the number of subjects in the relevant category) / (the number of subjects randomized to the corresponding treatment).

[c] Percentages = (the number of subjects in the relevant category) / (the number of subjects who were discontinued from the corresponding treatment).

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 14.1.1.1 and Listing 16.2.1.3 [In-text Table 10-1].

本試験に組み入れられ本剤を投与された 126 例はすべて ITT Population 及び Safety Population の両方に含めた。

40 IU/kg から 60 IU/kg へ増量した 7 例は Safety Population の両方の投与群に含めた。そのため、Safety Population は、40 IU/kg 投与は 63 例、60 IU/kg 投与は 70 例となった。ITT Population の被験者は、ランダムに割り付けられた投与群に従って要約した（40 IU/kg 投与：63 例、60 IU/kg 投与：63 例）（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 11.1）。

PP Population は 111 例で構成された。PP Population からの被験者の除外に至った治験実施計画書からの逸脱の詳細は Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 10.2 を参照のこと。

2.7.6.4.2.2 被験者背景

ランダム化された 126 例のうち、76 例（60.3%）が女性であり、121 例（96.0%）が白人であった。年齢の平均値は 40.5 歳であった。年齢、性別、人種、体重及び BMI は、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与で同様であった（表 2.7.6.4-3）。

表 2.7.6.4-3 被験者背景（3002 試験、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	60 IU/kg CSL830 (N = 70)	≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)
Age (years)			
n [a]	63	70	126
Mean (SD)	40.8 (14.96)	40.8 (16.01)	40.5 (15.56)
Min, Max	8, 67	10, 72	8, 72
Median	43.0	41.5	41.0
Sex, n (%)			
Female	40 (63.5)	41 (58.6)	76 (60.3)
Male	23 (36.5)	29 (41.4)	50 (39.7)
Race, n (%)			
White	60 (95.2)	67 (95.7)	121 (96.0)
Black or African American	1 (1.6)	1 (1.4)	2 (1.6)
Asian	0	1 (1.4)	1 (0.8)
Other	2 (3.2)	1 (1.4)	2 (1.6)
Weight (kg)			
n	63	70	126
Mean (SD)	86.05 (23.270)	84.91 (24.603)	85.16 (23.679)
Min, Max	45.5, 143.2	29.4, 148.6	29.4, 148.6
Median	87.20	80.00	83.00
BMI (kg/m^2)			
n	63	70	126
Mean (SD)	29.62 (6.919)	29.00 (7.428)	29.21 (7.230)
Min, Max	16.7, 47.1	15.1, 54.2	15.1, 54.2
Median	29.36	27.93	28.29

BMI = body mass index; CSR = Clinical Study Report; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects who received the corresponding treatment; n = number of subjects with data; SD = standard deviation

[a] Ten subjects were < 18 years old (range: 8 to 16 years, with 3 subjects < 12 years old) and 10 subjects were ≥ 65 years old (range: 65 to 72 years).

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

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 14.1.2.3 and Listing 16.2.4.1 [In-text Table 11-1].

HAE 1 型及び 2 型（治験責任医師等の報告による）の割合は、40 IU/kg 投与と 60 IU/kg 投与で同様であり、HAE 患者集団で一般にみられる割合を反映していた。スクリーニング来院前 3 ヵ月間に発現した被験者あたりの HAE 発作回数の平均値（SD）は、40 IU/kg 投与で 12.8（8.42）回、60 IU/kg 投与で 13.3（10.12）回であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 11-3）。スクリーニング来院前 3 ヵ月間に HAE 予防治療（静注用 C1-INH 及び／又は経口アンドロゲン）を受けた未投与例の割合は、40 IU/kg 投与（7 例［22.6%］）と 60 IU/kg 投与（8 例［22.9%］）で同様であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 11-4）。

2.7.6.4.2.3 曝露状況

治療方法の遵守率はいずれの用量でも高く、その平均値（範囲）は 40 IU/kg 投与で 100.2%（94%～108%）、60 IU/kg 投与で 100.0%（95%～105%）であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 11-5）。曝露期間（増量の有無にかかわらない）の中央値は、40 IU/kg 投与で 52.4 週間、60 IU/kg 投与で 52.6 週間であった。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（表 2.7.6.4-4）。

表 2.7.6.4-4 曝露状況（3002 試験、Safety Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	60 IU/kg CSL830 (N = 70)	≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)
Duration of Exposure in Weeks			
Mean (SD)	67.9 (40.21)	72.3 (38.50)	75.5 (39.49)
Min, Max	2, 137	8, 139	2, 140
Median	52.4	52.6	52.6
Duration of Exposure in Years			
Mean (SD)	1.30 (0.771)	1.39 (0.738)	1.45 (0.757)
Min, Max	0.0, 2.6	0.2, 2.7	0.0, 2.7
Median	1.00	1.01	1.01

CSR = Clinical Study Report; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects who received the corresponding treatment; n = number of subjects with data; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 14.1.4.1 [In-text Table 12-1].

2.7.6.4.2.4 安全性の結果

2.7.6.4.2.4.1 PTIR

イベントに基づく解析では、各投与期のすべての被験者の曝露量の合計は、主要評価項目である 7 つの安全性イベントのそれぞれについて同様（40 IU/kg 投与：83.84 年、60 IU/kg 投与：99.62 年）であった。被験者に基づく解析では、各被験者の曝露量の合計は、イベントに基づく解析での曝露量と同様であったが、主要評価項目である安全性イベントの一部でわずかな差がみられた（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 12.2.1.2）。

重度の注射部位反応、本剤との因果関係ありと評価された有害事象及びアナフィラキシー関連事象は認められなかった（表 2.7.6.4-5）。

試験中止に至った有害事象のイベントに基づく PTIR（Rate / Year）は低値であり、いずれの用量でも同様（40 IU/kg 投与：0.01［95% CI: <0.005, 0.07］；60 IU/kg 投与：0.03［95% CI: 0.01, 0.09］）であった（表 2.7.6.4-5）。

全体として、血栓塞栓性事象のイベントに基づく PTIR は 0.01（95% CI: <0.005, 0.03）（40 IU/kg 投与：0.00；60 IU/kg 投与：0.01［95% CI: <0.005, 0.06］）であった（表 2.7.6.4-5）。

入院を要した HAE 発作については、継続投与期に 1 例に HAE 発作が発現し、入院した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 12.2.1.2）。当該 HAE 発作は、本剤と関連なしと評価された。本事象の詳細については当該被験者の叙述（2.7.6.6.3、［被験者番号[redacted]223-0002］）及び Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 12.3.2.2 に記載する。

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陽転した。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。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。ベースラインでもベースライン後のいずれの試験来院時点でも C1-INH に対する阻害抗体陽性の被験者は認められなかった。イベントに基づく PTIR（Rate / Year）は低値であり、いずれの用量でも同様（40 IU/kg 投与：0.06［95% CI: 0.02, 0.14］；60 IU/kg 投与：0.09［95% CI: 0.04, 0.17］）であった（表 2.7.6.4-5）。

表 2.7.6.4-5　安全性の主要評価項目の 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 (Rate / Year)	**(95% CI)**	**PTIR (Rate / Year)**	**(95% CI)**	**PTIR (Rate / Year)**	**(95% CI)**
Safety Event (Subject-based Analysis) [a]						
AEs Leading to Premature Study Discontinuation	0.01	(< 0.005, 0.07)	0.03	(0.01, 0.09)	0.02	(0.01, 0.06)
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)
Injection Site Reactions 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) [c]	0.06	(0.02, 0.14)	0.06	(0.02, 0.14)	0.06	(0.03, 0.10)
Safety Event (Event-based Analysis) [b]						
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)
Injection Site Reactions 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) [c]	0.06	(0.02, 0.14)	0.09	(0.04, 0.17)	0.07	(0.04, 0.13)

AE=有害事象；ISR=注射部位反応；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；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] 被験者に基づき解析した PTIR=（各用量投与中に記録された有害事象が発現した被験者数の合計）／（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] 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。

[c] 抗 C1-INH 阻害抗体はいずれの被験者にもみられなかった

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Tables 14.3.1.1.1 and 14.3.1.1.4 [In-text Table 12-4]

2.7.6.4.2.4.2　有害事象

解析対象とした投与回数 18,699 回で、有害事象はいずれの用量でも同様の割合で認められ（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 14.3.1.3.1.2）、40 IU/kg 投与で 56 例（88.9%）、60 IU/kg 投与で 58 例（82.9%）に発現した（表 2.7.6.4-6）。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り、発現割合に明らかな用量依存性はみられなかった。

本試験期間中、死亡は認められなかった。本剤投与期間中、重篤な有害事象は 9 例に 12 件（40 IU/kg 投与の 4 例に 5 件、60 IU/kg 投与の 5 例に 6 件、80 IU/kg 投与の 1 例に 1 件）が発現した（表 2.7.6.4-6）。これらの重篤な有害事象の重症度は、中等度又は重度であり、転帰は回復であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 12-13）。すべての重篤な有害事象は注射部位反応以外の有害事象であり、本剤との因果関係は否定された。

注射部位反応は、40 IU/kg 投与で 35 例（55.6%）（692 件、0.08 件／投与）、60 IU/kg 投与で 32 例（45.7%）（554 件、0.06 件／投与）に発現した（表 2.7.6.4-6 及び Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 12-7）。少数の被験者に極めて多くの事象が発現し（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 12.2.1）、試験期間中に発現した注射部位反応 1,251 件のうち、675 件が 4 例に発現した。この 4 例の内訳は、40 IU/kg 投与の 3 例（うち 1 例は治療期 2 に 60 IU/kg へ増量）、60 IU/kg 投与の 1 例（増量なし）であった。これらの被験者に発現した有害事象を検討した結果、特筆すべき安全性の懸念は特定されなかった。これらの被験者は、いずれも試験を継続した。

主な注射部位反応は、注射部位疼痛（40 IU/kg 投与：17 例［27.0%］、60 IU/kg 投与：10 例［14.3%］）、注射部位紅斑（40 IU/kg 投与：10 例［15.9%］、60 IU/kg 投与：12 例［17.1%］）及び注射部位内出血（40 IU/kg 投与：9 例［14.3%］、60 IU/kg 投与：7 例［10.0%］）であった（表 2.7.6.4-7 及び Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 12-8）。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、本剤との因果関係はあり（40 IU/kg 投与：692 件中 692 件、60 IU/kg 投与：554 件中 552 件）と判定され、投与後 1 日以内に回復した（40 IU/kg 投与：692 件中 468 件、60 IU/kg 投与：554 件中 487 件）（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 12-10）。いずれの用量でも、重度の注射部位反応は認められなかった。重篤又は試験中止に至った注射部位反応は認められなかった。

注射部位反応以外の有害事象は、いずれの用量でも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は、40 IU/kg 投与で 50 例（79.4%）に 256 件、60 IU/kg 投与で 56 例（80.0%）に 295 件発現した（表 2.7.6.4-6）。

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%］）、頭痛（40 IU/kg 投与：10 例［15.9%］、60 IU/kg 投与：10 例［14.3%］）及び上気道感染（40 IU/kg 投与：8 例［12.7%］、60 IU/kg 投与：8 例［11.4%］）であった（表 2.7.6.4-7）。注射部位反応以外の有害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（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 12.2.2.3）。

表 2.7.6.4-6　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]
Adverse Events	56	(88.9)	948	11.31	58	(82.9)	849	8.52	108	(85.7)	1811	9.68
Related AEs	36	(57.1)	697	8.31	32	(45.7)	556	5.58	66	(52.4)	1257	6.72
AEs Leading to Study Discontinuation	1	(1.6)	1	0.01	3	(4.3)	3	0.03	4	(3.2)	4	0.02
Related AEs Leading to Discontinuation	1	(1.6)	1	0.01	1	(1.4)	1	0.01	2	(1.6)	2	0.01
Serious Adverse Events	4	(6.3)	5	0.06	5	(7.1)	6	0.06	9	(7.1)	12	0.06
Deaths	0	-	0	0.00	0	-	0	0.00	0	-	0	0.00
Related SAEs	0	-	0	0.00	0	-	0	0.00	0	-	0	0.00
SAEs Leading to Study Discontinuation	0	-	0	0.00	1	(1.4)	1	0.01	1	(0.8)	1	0.01
Related SAEs Leading to Discontinuation	0	-	0	0.00	0	-	0	0.00	0	-	0	0.00
Injection Site Reactions	35	(55.6)	692	8.25	32	(45.7)	554	5.56	65	(51.6)	1251	6.69
Related ISRs	35	(55.6)	692	8.25	32	(45.7)	552	5.54	65	(51.6)	1248	6.67
ISRs Leading to Discontinuation	0	-	0	0.00	0	-	0	0.00	0	-	0	0.00
Related, ISRs Leading to Discontinuation	0	-	0	0.00	0	-	0	0.00	0	-	0	0.00
Adverse Events Other than ISRs	50	(79.4)	256	3.05	56	(80.0)	295	2.96	100	(79.4)	560	2.99
Related AEs Other than ISRs	4	(6.3)	5	0.06	3	(4.3)	4	0.04	7	(5.6)	9	0.05
AEs Other than ISRs Leading to Discontinuation	1	(1.6)	1	0.01	3	(4.3)	3	0.03	4	(3.2)	4	0.02
Related AEs Other than ISRs Leading to Discontinuation	1	(1.6)	1	0.01	1	(1.4)	1	0.01	2	(1.6)	2	0.01
Severity												
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

AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report; E = number of events; ISR = injection site reactions; N = number of subjects receiving the treatment; n = number of subjects experiencing ≥ 1 event; SAE = serious adverse event.

[a] Percentage of subjects who experienced an AE (%) = (the number of subjects with ≥ 1 event [n]) / (the number of subjects receiving the corresponding treatment [N]).

[b] Rate / Year = (the total number of events documented during the respective treatment) / (the total duration of exposure [in days] to the respective treatment) / (365.25 days).

Source: Module 5.3.5.2, Study 3001 CSR, Tables 14.3.1.3.1.1, 14.3.1.3.1.2, 14.3.1.3.3.1, 14.3.1.3.3.2, 14.3.1.4.1.1, 14.3.1.4.1.2, 14.3.1.5.1.1, and 14.3.1.5.1.2. [In text Tables 12-2 and 12-3].

表 2.7.6.4-7　主な有害事象（3002 試験、Safety Population）

器官別大分類	40 IU/kg CSL830 (N = 63)				60 IU/kg CSL830 (N = 70)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)			
基本語	n	(%) [a]	E	Rate/ Year [b]	n	(%) [a]	E	Rate/ Year [b]	n	(%) [a]	E	Rate/ Year [b]
血液およびリンパ系障害	4	(6.3)	5	0.06	0	(0.0)	0	0.00	4	(3.2)	5	0.03
心臓障害	0	(0.0)	0	0.00	3	(4.3)	3	0.03	3	(2.4)	3	0.02
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.0)	0	0.00	0	(0.0)	0	0.00	1	(0.8)	1	0.01
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
内分泌障害	1	(1.6)	1	0.01	0	(0.0)	0	0.00	1	(0.8)	1	0.01
眼障害	0	(0.0)	0	0.00	5	(7.1)	8	0.08	5	(4.0)	8	0.04
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
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
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	0.00	2	(2.9)	2	0.02	2	(1.6)	2	0.01
免疫系障害	5	(7.9)	5	0.06	2	(2.9)	2	0.02	7	(5.6)	7	0.04
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

表 2.7.6.4-7　主な有害事象（3002 試験、Safety Population）（続き）

器官別大分類	40 IU/kg CSL830 (N = 63)				60 IU/kg CSL830 (N = 70)				≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)			
基本語	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
臨床検査	3	(4.8)	5	0.06	5	(7.1)	8	0.08	8	(6.3)	13	0.07
代謝および栄養障害	2	(3.2)	4	0.05	2	(2.9)	2	0.02	4	(3.2)	6	0.03
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
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）	2	(3.2)	2	0.02	0	(0.0)	0	0.00	2	(1.6)	2	0.01
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)	0	0.00	4	(3.2)	8	0.04
精神障害	1	(1.6)	1	0.01	5	(7.1)	5	0.05	7	(5.6)	7	0.04
腎および尿路障害	1	(1.6)	1	0.01	1	(1.4)	1	0.01	2	(1.6)	2	0.01
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
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
血管障害	3	(4.8)	4	0.05	1	(1.4)	1	0.01	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=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（%）=（有害事象が発現した被験者数［n］）／（各用量で治験薬が投与された被験者数［N］）

[b] 有害事象が発現した被験者の割合（%）=（有害事象が発現した被験者数［n］）／（治験薬が投与された被験者数［N］）

MedDRA Version 18.0

注：試験中に発現したすべての有害事象を器官別大分類別に示し、いずれかの用量で 5%以上の被験者に発現した有害事象を基本語で示す

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Tables 14.3.1.3.2.1 and 14.3.1.3.2.2 [In-text Table 12-5].

有害事象 1,811 件中 1,257 件（69.4%）が本剤と因果関係ありと判定された（表 2.7.6.4-8）。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（表 2.7.6.4-6）。有害事象 1,811 件のうち、1,572 件（86.8%）が軽度、218 件（12.0%）が中等度であり、1,758 件（97.1%）の転帰が回復であった。これらの有害事象は、ほとんどが注射部位反応（1,257 件中 1,248 件）であった（表 2.7.6.4-6）。

因果関係のある有害事象が発現した 66 例（表 2.7.6.4-6）のうち、2 例（40 IU/kg 投与の 1 例及び 60 IU/kg 投与の 1 例）が因果関係のある有害事象（40 IU/kg 投与の 1 例は筋肉痛、60 IU/kg 投与の 1 例は頭痛）のため試験を中止した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 12.3.2.3）。因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.6.4-6）。

因果関係のある主な有害事象（基本語）は、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」（126 例中 65 例［51.6%］）の注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位内出血及び注射部位反応であった（表 2.7.6.4-8）。

表 2.7.6.4-8　因果関係のある有害事象（3002 試験、Safety Population）

器官別大分類	40 IU/kg CSL830 (N = 63)			60 IU/kg CSL830 (N = 70)			≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)		
基本語	n	(%) [a]	E	n	(%) [a]	E	n	(%) [a]	E
すべての有害事象	56	(88.9)	948	58	(82.9)	849	108	(85.7)	1811
因果関係のあるすべての有害事象	36	(57.1)	697	32	(45.7)	556	66	(52.4)	1257
一般・全身障害および投与部位の状態	35	(55.6)	693	32	(45.7)	553	65	(51.6)	1250
注射部位疼痛	17	(27.0)	211	10	(14.3)	51	26	(20.6)	262
注射部位紅斑	10	(15.9)	45	12	(17.1)	331	21	(16.7)	376
注射部位内出血	9	(14.3)	56	7	(10.0)	20	17	(13.5)	80
注射部位反応	5	(7.9)	75	8	(11.4)	72	12	(9.5)	147
注射部位血腫	6	(9.5)	11	4	(5.7)	12	9	(7.1)	23
注射部位硬結	4	(6.3)	19	3	(4.3)	4	7	(5.6)	23
注射部位出血	3	(4.8)	10	3	(4.3)	28	6	(4.8)	38
注射部位腫脹	4	(6.3)	19	2	(2.9)	2	6	(4.8)	21
疲労	1	(1.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.8)	0
注射部位そう痒感	2	(3.2)	94	0	(0.0)	0	2	(1.6)	94
注射部位不快感	1	(1.6)	11	1	(1.4)	1	2	(1.6)	12
注射部位浮腫	1	(1.6)	95	0	(0.0)	0	1	(0.8)	95
注射部位発疹	1	(1.6)	42	0	(0.0)	0	1	(0.8)	42
注射部位漏出	0	(0.0)	0	1	(1.4)	20	1	(0.8)	20
注射部位知覚低下	0	(0.0)	0	1	(1.4)	11	1	(0.8)	11
無力症	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.8)	1
注射部位蕁麻疹	1	(1.6)	3	0	(0.0)	0	1	(0.8)	3
注射部位丘疹	1	(1.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.8)	1
眼障害	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.8)	1
霧視	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.8)	1
胃腸障害	1	(1.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.8)	1
悪心	1	(1.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.8)	1

表 2.7.6.4-8　因果関係のある有害事象（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	n	(%) [a]	E	n	(%) [a]	E
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.8)	1
注射部位感染	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.8)	1
筋肉痛	1	(1.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.8)	1
神経系障害	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.8)	1
頭痛	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.8)	1
精神障害	1	(1.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.8)	1
不安	1	(1.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.8)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(1.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.8)	1
発疹	1	(1.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.8)	1

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=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（%）=（有害事象が発現した被験者数［n］）／（治験薬が投与された被験者数［N］）

MedDRA Version 18.0

Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 14.3.1.3.6.1

2.7.6.4.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.6.4.2.4.3.1　死亡

本試験期間中、死亡は認められなかった。

2.7.6.4.2.4.3.2　その他の重篤な有害事象

本剤投与期間中、9 例に 12 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象は、40 IU/kg 投与では 4 例に 5 件（被験者番号[redacted]023-1001［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫］、被験者番号[redacted]082-1006［挫傷］、被験者番号[redacted]147-0003［脱水、低カリウム血症］、被験者番号[redacted]151-1006［気管支炎］）、60 IU/kg 投与では 5 例に 6 件（被験者番号[redacted]024-1001［胆石症］、被験者番号[redacted]082-1010［複視］、被験者番号[redacted]027-0002［急性心筋梗塞］、被験者番号[redacted]151-0002［浮動性めまい、胸痛］、被験者番号[redacted]223-0002［肺炎］）、80 IU/kg 投与では 1 例に 1 件（被験者番号[redacted]223-0002［遺伝性血管浮腫］）発現した。これらの重篤な有害事象の重症度は、中等度又は重度であり、転帰は回復であった。すべての重篤な有害事象は注射部位反応以外の有害事象であり、本剤との因果関係は否定された。これらの重篤な有害事象 12 件の叙述は 2.7.6.6.3 に示す。

重篤な有害事象 12 件のうち、血栓塞栓性事象である急性心筋梗塞 1 件が重度と判定され、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（体格指数 29.9 kg/m^2）、大量喫煙（多年にわたり 1 日 20 本超）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症など複数の心疾患リスクも有していた（詳細は 2.7.6.6.3、被験者番号[redacted]027-0002 参照）。

2.7.6.4.2.4.3.3　その他の重要な有害事象

試験中止に至った有害事象

本試験期間中、4 件の有害事象（重篤な有害事象 1 件［急性心筋梗塞］［2.7.6.4.2.4.3.2］及び非重篤な有害事象 3 件［頭痛、筋肉痛及び関節痛］）により 4 例が試験中止に至った。

急性心筋梗塞以外の試験中止に至った有害事象の叙述は Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 12.3.2.3 に示す。

特に注目すべき有害事象

血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象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、医学的評価を実施した。本試験期間中、血栓塞栓性事象は、60 IU/kg 投与で 1 件（急性心筋梗塞［重篤な有害事象］；本剤との因果関係なし）が認められ、試験中止に至った。イベントに基づく PTIR は 0.01（95% CI：<0.005, 0.06）であった（詳細は 2.7.6.4.2.4.3.2 参照）。

アナフィラキシーに関連する事象

本試験期間中、アナフィラキシーに関連する事象は認められなかった。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」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」を用いて特定し、医学的評価を実施した。これらの SMQ を用いて特定された事象について医学的評価を実施したところ、全身性アレルギー／アナフィラキシー反応と考えられる事象は認められなかった。

敗血症／菌血症に関連する事象

敗血症／菌血症に関連する可能性のある事象は、MedDRA 高位語「敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC」を用いて特定し、医学的評価を実施した。敗血症／菌血症に関連する事象は特定されなかった。

過敏症に関連する事象

過敏症に関連する可能性のある事象は、SMQ「過敏症」、「アナフィラキシー反応」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」を用いて特定した。これらの SMQ［広域］検索で特定した主な有害事象は、咳嗽、季節性アレルギー、そう痒症、発疹及び紅斑であった。これらの事象の大部分は本剤との因果関係が否定され、2 例に発現した 4 件（40 IU/kg 投与での発疹 1 件［転帰：回復］及び 40 IU/kg 投与での注射部位蕁麻疹 3 件［転帰：回復］）のみが因果関係ありと判定された（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 12.3.1.3.3）。なお、これらの SMQ［狭域］検索は実施しなかった。

2.7.6.4.2.4.4　臨床検査値

生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査などの臨床検査パラメータに特筆すべき所見はみられなかった。HIV、HBV 及び HCV のセロコンバージョンは検出されなかった。阻害抗体

は検出されなかった。本剤と C1-INH に対する非阻害抗体の検出に明らかな関連はなく、非阻害抗体の発現は経時的に変動した（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 12.4.2.1）。

2.7.6.4.2.4.5　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所見

バイタルサイン、体重及び身体所見に特筆すべき所見はみられなかった。

2.7.6.4.2.5　有効性の結果

2.7.6.4.2.5.1　レスポンダーの割合

レスポンダーの割合（Wilson 法による 95% CI）は、40 IU/kg 投与で 93.5%（84.6%, 97.5%）、60 IU/kg 投与で 91.7%（81.9%, 96.4%）であった（表 2.7.6.4-9）。

表 2.7.6.4-9　HAE 発作に基づくレスポンダーの割合（3002 試験、ITT Population）

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

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

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

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

Note: The percentage reduction in the time-normalized number of HAE attacks was calculated as:
100%*[1 - (the time-normalized number of HAE attacks per subject when treated with CSL830) /
(the time-normalized number of HAE attacks per subject used to qualify for participation in the study)].
A subject was classified as a responder if the percentage reduction was ≥ 50%.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 14.2.1.1 [In-text Table 11-6].

2.7.6.4.2.5.2　期間で調整した HAE 発作頻度

期間で調整した HAE 発作頻度が 4 週あたりで 1 回未満であった被験者の割合は、40 IU/kg 投与で 79.4%、60 IU/kg 投与で 85.7%であった（Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Section 11.4.1.1.2）。試験前に発現した HAE 発作頻度と本剤投与後に発現した HAE 発作頻度の差（平均値［SD］）は、40 IU/kg 投与で−6.82（11.809）回、60 IU/kg 投与で−6.83（16.346）回であった（表 2.7.6.4-10）。

表 2.7.6.4-10　期間で調整した HAE 発作頻度が 4 週あたりで 1 回未満であった被験者の割合（3002 試験、ITT Population）

	40 IU/kg CSL830 (N = 63)	60 IU/kg CSL830 (N = 70)	≥ 40 IU/kg CSL830 (N = 126)
< 1 HAE Attack per 4-week Period, n (%)	50 (79.4)	54 (85.7)	104 (82.5)
≥ 1 HAE Attack per 4-week Period, n (%)	12 (19.0)	9 (14.3)	21 (16.7)
Missing, n (%) [a]	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Number of Attacks Experienced Following Treatment with CSLS830 Minus Number of Attacks Pre-Study			
Mean (SD)	-6.82 (11.809)	-6.83 (16.346)	-6.82 (14.220)
95% CI	(-9.82, -3.82)	(-10.94, -2.71)	(-9.34, -4.31)

CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with data.
[a] Number of subjects with missing data after 2 weeks within the corresponding treatment group.
Note: Only the time until End of Study Visit or 4 days after the last treatment whichever occurred first, was considered in the analysis; a rest period before the Extension Period (if existent) was excluded. Percentages are based on the number of subjects (N) in the respective group.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 CSR, Table 14.2.2.1 [In-text Table 11-7].

2.7.6.4.2.6　結論

3002 試験の結果から、HAE 1 型又は 2 型を有する被験者に対し HAE 発作の予防を目的として本剤を週 2 回皮下投与したときに、40 IU/kg 及び 60 IU/kg のいずれの用量でも良好な長期の安全性及び忍容性が示された。いずれの用量でも安全性の懸念は認められなかった。また、有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の検討結果は、HAE 発作の長期予防を目的とした本剤皮下投与の有効性を裏付けるものであり、本剤の効果は 2 年を超えて維持されることが示唆された。

結論として、本試験で得られた結果は、有効性を検討する主要なピボタル試験である 3001 試験で得られた安全性及び有効性の結果を支持しており、さらに本剤の良好な安全性プロファイル及び忍容性も支持している。

2.7.6.5　3003 試験：国内第 3 相試験（評価資料：Module 5.3.5.2）

日本人患者を対象とした遺伝性血管性浮腫発作の予防に対する人血漿由来 C1-インアクチベーター皮下投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検、単一群、非無作為化、第 3 相試験

公表文献（参考文献）

なし

試験期間

2020 年 6 月 17 日（最初の被験者の初回来院日）～2021 年 2 月 22 日（最後の被験者の最終来院日）

実施医療機関数

本試験は国内 10 施設で開始した。うち 7 施設で被験者の組入れ及び適格性評価を実施し、6 施設で本剤による治療を実施した。

2.7.6.5.1　試験方法

2.7.6.5.1.1　試験の目的

主要目的

日本人被験者を対象とし、HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性及び薬物動態を評価する。

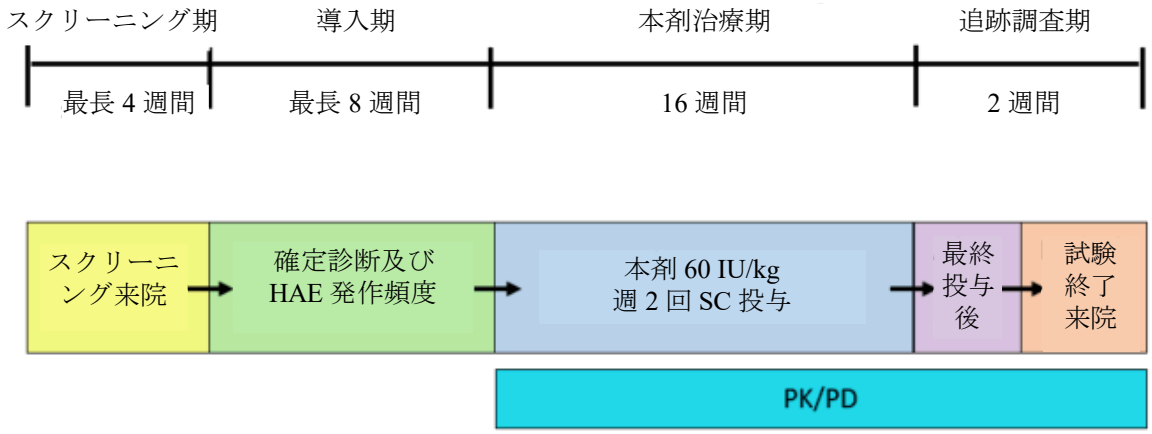
副次目的

- 本剤皮下投与の有効性の特性をさらに明らかにする
- 本剤皮下投与の安全性及び忍容性を評価する
- 本剤治療期での C1-INH 活性、C1-INH タンパク量（薬物動態）及び C4 タンパク量（薬力学）を評価する
- 被験者による Angioedema Quality of Life（AEQoL）評価、SGART 及び IGART を実施する

2.7.6.5.1.2　試験デザイン

本試験は、日本人 HAE 被験者（1 型又は 2 型）を対象とし、HAE 発作の予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性、薬物動態／薬力学及び安全性を検討する非盲検、多施設共同、非ランダム化、単一群、第 3 相試験である。本試験は、国内試験であり、スクリーニング期（最長 4 週間）、導入期（最長 8 週間）、本剤治療期（16 週間）及び薬物動態／薬力学用血液検体採取のための最終投与後の追跡調査期（2 週間）の 4 パートで構成された（図 2.7.6.5-1）。

図 2.7.6.5-1　試験デザイン（3003 試験）



CSR=総括報告書；IU=国際単位；PD=薬力学；PK=薬物動態；SC=皮下
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Figure 9-1

3003 試験では、海外第 3 相ピボタル試験である 3001 試験と同じベースラインの条件（スクリーニング期及び導入期の発作回数の選択基準が同じ）で被験者を組み入れ、本剤 60 IU/kg を 3001 試験と同様に 16 週間投与するよう設定した。

スクリーニング来院前（又は経口予防薬の投与開始前）3 ヵ月間のうち連続する 2 ヵ月間で HAE 発作が 4 回以上発現したことが医療記録に記録されていた場合にスクリーニングを完了し、その他の選択基準を満たした場合に被験者を導入期に組み入れた。

HAE 1 型又は 2 型と確定診断され、HAE 発作が導入期の最初の 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 型と確定診断された被験者のみが、本剤治療期へ移行できた。

本剤治療期には、本剤 60 IU/kg を週 2 回 16 週間皮下投与した。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。

試験終了来院は、本剤治療期の終了又は被験者が試験を中止した場合は試験中止から約 2 週間後に実施した。

個々の被験者の試験期間は、最長 30 週間であった。

2.7.6.5.1.3 対象

スクリーニング期／導入期の選択基準

1. 文書による同意取得時に 12 歳以上の男性又は女性。文書による同意取得時に被験者が 20 歳未満の未成年者である場合には、被験者の文書による同意と共に被験者の親又は代諾者の文書による同意も取得しなければならない
2. HAE 1 型又は 2 型の臨床診断を受けている日本人（人種は治験責任医師等が判定）
3. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内の連続する 2 ヵ月間に 4 回以上の HAE 発作が発現したことが医療記録に記録されている
   注：治験参加候補者が、スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に HAE 予防治療を受けている場合には、予防治療の開始前 3 ヵ月以内の連続する 2 ヵ月間に 4 回以上の HAE 発作が記録されていればよい
4. 治験責任医師等の評価に基づき、HAE 発作の急性期治療薬のみを用いた薬物治療により適切に管理できる
5. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2 倍以上の患者は、原因が判明しており上昇した値が臨床的に重要ではない場合には、適格とする

本剤治療期の選択基準

1. 以下の臨床検査結果（院内測定又は中央測定）が記録されていること
   a） C1-INH 活性が正常値の 50%未満であり、かつ
   b） C4 タンパク量が基準値未満
2. 血液学的検査、生化学検査、凝固検査、尿検査、バイタルサイン及び身体検査で臨床的に重要な異常がない、又は治験責任医師等の評価に基づき、本剤の評価若しくは試験の十分な実施の妨げとなり得る症状がない
3. 導入期への参加中に、
   a） 連続する 4 週間に HAE 発作が 2 回以上発現、又は
   b） 最初の 2 週間に HAE 発作が 1 回以上発現

除外基準

1. 同意取得時に抗凝固療法を要する動脈血栓症若しくは静脈血栓症を罹患している又は臨床的に重要な血栓形成促進リスクを有する
2. スクリーニング来院時点で悪性腫瘍を有すると判明している
3. Cinryze、ベリナート P 静注用 500 などの C1-INH 製剤及びその他の血液製剤に対するアレルギー反応の既往歴を有する

4. 導入期の Day 1 までに HAE 発作予防のための静注用 C1-INH の使用（3～4 日ごとの投与）を中止できない、又は本試験中に HAE 発作予防のための静注用 C1-INH の使用を予定している
5. 治験責任医師等の評価に基づき、本剤の評価又は本試験の十分な実施の妨げとなるおそれのある何らかの臨床状態にある
6. 被験者が独力で又は補助を受けて要時治療を実施する場合に、HAE 発作を適切に管理できないと治験責任医師等により判断される
7. HAE 管理を目的とした C1-INH 療法への反応不良の臨床的に重要な既往歴を有する
8. 治験薬又は治験薬のいずれかの添加剤に対する過敏症を有する又はその疑いがある
9. スクリーニング来院時の血液学的検査、生化学検査又は尿検査で臨床検査値異常が認められ、治験責任医師等により臨床的に重要であり試験データに影響を及ぼす可能性があると判断された
10. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内にホルモン避妊療法若しくはホルモン補充療法を開始、又はその用量を変更した女性
11. スクリーニング時に妊娠している、又は本試験中に妊娠を予定している
12. 授乳婦
13. スクリーニング来院前 30 日以内に別の介入的臨床試験に参加した、又は本試験中に別の臨床試験への参加を予定している
14. 現在、試験中の使用が禁止されている治療を受けている
15. 本試験の性質、範囲及び起こりうる結果を理解できない精神状態にある（又はそのような状態の代諾者）
16. 本試験への参加が適切ではないと治験責任医師等が判断した
17. 本試験の計画及び／又は実施に関与する（治験依頼者の社員及びその家族、実施医療機関の職員及び治験関連業務委託先の社員）

2.7.6.5.1.4 治験薬

被験薬は CSL830 であり、対照薬はなかった。

表 2.7.6.5-1 治験薬（3003 試験）

治験薬	有効成分	ロット番号
被験薬：CSL830	C1 INH。C1 INH 2,000 IU を含有する凍結乾燥製剤を注射用水 4 mL で溶解した。	[redacted]

C1-INH=C1-インアクチベーター；CSR=総括報告書
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 9-1.

用法・用量

本剤治療期には、本剤 60 IU/kg を週 2 回 16 週間、腹部へ皮下投与した。本試験期間中、治験スタッフによるトレーニング後、被験者は治験薬を自己投与した。トレーニングを受けた介護者であれば、介護者が治験薬を投与することも可能であった。

用法・用量の設定根拠

本剤を皮下投与する用量（60 IU/kg）は、過去の海外試験（3001 試験、3002 試験及び 2001 試験）の結果と海外で承認されている用法・用量を踏まえて設定した。40 IU/kg 週 2 回投与と 60 IU/kg 週 2 回投与の 2 用量が検討されたが、ピボタル試験である 3001 試験で有効性の評価項目全体で 40 IU/kg よりも 60 IU/kg で高い用量反応性が認められた。よって、日本人被験者を対象とした本試験では、3001 試験と同様の体重調整用量を投与することで 3001 試験でみられた有効性、薬物動態及び安全性プロファイルを確認できる 60 IU/kg 週 2 回投与を本試験の用法・用量として設定した。

2.7.6.5.1.5 計画された被験者数

予定被験者数：	組入れ：	約 10 例
実際の被験者数：	導入期への組入れ：	10 例
	本剤投与：	9 例
	試験完了：	9 例

被験者数の設定根拠

予定被験者数は、検出力の算出に基づくのではなく、実施可能性に基づき設定した。本邦の HAE ガイドラインによれば、国内には約 2,400 人の HAE 患者が存在するが、HAE と診断され治療を受けており、本試験の組入れ要件を満たす実際の患者数ははるかに少ないと予想された。この予想に基づき、本試験中に 8 例以上が 12 週間以上の本剤投与完了を目標として HAE 患者（1 型又は 2 型）約 10 例を組み入れる計画とした。

2.7.6.5.1.6 評価項目

主要評価項目

- 本剤 60 IU/kg 皮下投与中及び導入期中の期間で調整した（1 ヵ月あたりの）HAE 発作頻度
- Week 16 での本剤最終投与後の C1-INH 活性（薬物動態［$AUC_{0\text{-}tau}$、$AUC_{0\text{-}last}$、C_{trough}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$］）

副次評価項目

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

- 導入期と比較した本剤治療期の期間で調整した 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の HAE 発作頻度の相対的減少
- 導入期と比較した本剤治療期の期間で調整したレスキュー薬の使用頻度の相対的減少
- 報告された有害事象の件数及び発現頻度で評価する本剤の安全性及び忍容性
- 本剤治療期の Week 3、7、11 及び 16 の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量のトラフ値の平均値、並びに本剤治療期の最終投与後の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量
- ベースライン時と比較した本剤治療期終了時点の被験者による AEQoL の総スコア及び領域別スコア
- SGART 及び IGART のスコア分布

2.7.6.5.1.7　統計手法

連続変数は、観察数（n）、平均値、SD、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値で要約した。その他の要約統計量（標準誤差、変動係数［%］）は、必要に応じて出力した。連続変数の反復評価には、ベースラインからの変化量も要約した。カテゴリカル変数は、度数及びパーセントを用いて要約した。

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

有効性

有効性の主要評価項目は、FAS と PP Analysis Set に基づき解析した。主解析に FAS を用い、副次解析に PP Analysis Set を用いた。その他の有効性に関するデータはすべて FAS に基づき評価した。FAS は、文書による同意／アセントを取得し本剤治療期に組み入れたすべての被験者で構成された。PP Analysis Set は、FAS の被験者のうち文書による同意／アセントを取得し治験実施計画書に適合したすべての被験者で構成された。

有効性の主解析は、治験責任医師が HAE 発作症例報告書に記入した HAE 発作に基づいた。各 HAE 発作の前後には無発作日があった。

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

また、本剤の有効性は、被験者報告アウトカムによる評価として AEQoL 質問票、SGART 及び IGART も用いて評価し、QoL Analysis Set に基づき解析した。QoL Analysis Set は、FAS の被験者のうち被験者報告アウトカムによる評価が 1 回以上得られたすべての被験者で構成された。SGART 及び IGART については、それぞれを評価した被験者の数及び割合を示した。また、「改善なし又はごくわずかな改善」、「軽度の改善又は中等度の改善」、「著明な改善又は中等度の改善」の累積治療反応性を示した。AEQoL については、合計スコア及び 4 領域のスコア、並

びに Week 16 でのベースラインからの変化量の要約統計量を試験来院別に示した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 9.7.10.2.5）。

薬物動態／薬力学

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

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

安全性

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

有害事象は、その有害事象が発現した被験者数、被験者の割合及び事象の件数別に要約した。また、投与で調整した発現頻度及び曝露量で調整した発現頻度を示した。有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、注射部位反応、本剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象、試験中止に至った有害事象、血栓塞栓性事象、敗血症関連事象、菌血症関連事象、ウイルス血症関連事象、真菌血症関連事象、アナフィラキシー関連事象、過敏症関連事象、重篤な有害事象、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象、死亡、治験薬と因果関係のある死亡、重症度別の有害事象及び転帰別の有害事象を要約した。

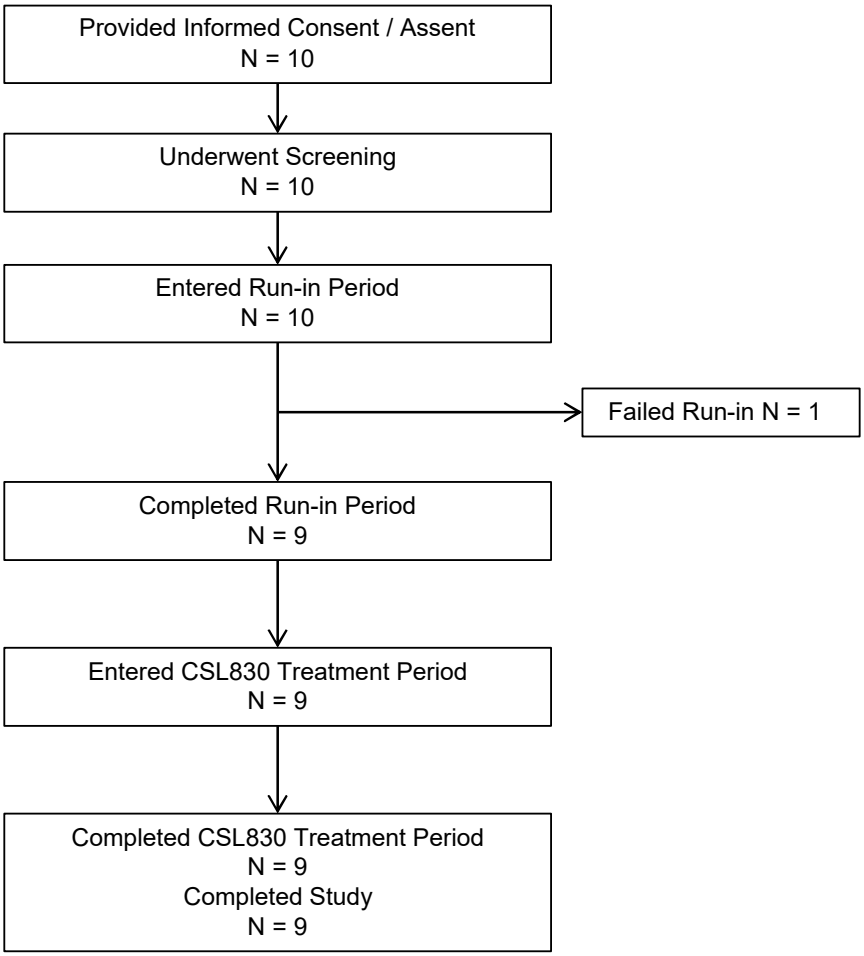
臨床検査値の評価の結果は、要約統計量を用いて実測値及びベースラインからの変化量を予定試験来院ごとに要約した。臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた被験者の数及び割合を予定試験来院別に示した。

2.7.6.5.2 試験の結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

文書による同意／アセントが得られた 10 例がスクリーニングを受け、全例が適格となり導入期へ移行した（図 2.7.6.5-2）。このうち 1 例が導入期中に本剤治療期への適格性基準を満たさず、9 例が本剤治療期へ移行した。本剤治療期へ移行した 9 例全例が本剤を投与され、本試験を完了した。

図 2.7.6.5-2　被験者の内訳（3003 試験）



Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.1.1, Listing 16.2.1.3 [In-text Figure 10-1].

FAS には、本剤治療期へ移行した 9 例全例を含めた。9 例全例が本剤治療期で本剤を投与された（SAF）。また、FAS の 9 例全例を PP Analysis Set、Pharmacokinetic Analysis Set, Pharmacodynamic Analysis Set 及び QoL Analysis Set に含めた（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 10.1 及び Section 11.1）。

2.7.6.5.2.2　被験者背景

本試験に参加した被験者はすべて日本人であり、67%が女性であった。年齢の平均値（SD）は 37.9（11.43）歳であった。被験者の大部分が HAE 1 型（89%）であった。スクリーニング前又は経口予防薬の開始前 3 ヵ月間に発現した HAE 発作回数の平均値（SD）は 11.2（10.97）回であった（表 2.7.6.5-2）。

表 2.7.6.5-2　被験者背景（3003 試験、Full Analysis Set）

	CSL830 (N = 9)
Age (years)	
n	9
Mean (SD)	37.9 (11.43)
Min, Max	[redacted]
Median	41.0
Age Group, n (%)	
12 to < 17 Years	[redacted]
17 to < 65 Years	
12 to < 20 Years	1 (11.1)
20 to < 65 Years	8 (88.9)
≥ 65 Years	0
Sex, n (%)	
Female	6 (66.7)
Male	3 (33.3)
Race, n (%)	
Japanese	9 (100.0)
Weight (kg)	
n	9
Mean (SD)	68.7 (8.32)
Min, Max	57, 79
Median	73.0
BMI (kg/m^2)	
n	9
Mean (SD)	25.83 (3.15)
Min, Max	21.51, 30.00
Median	26.03
HAE Type, n (%)	
Type I	8 (88.9)
Type II	1 (11.1)
Number of HAE Attacks in the 3 Months Before Screening or Initiation of HAE Prophylaxis	
n	9
Mean (SD)	11.2 (10.97)
Min, Max	4, 40
Median	9.0
25th, 75th Percentile	7.0, 9.0

BMI = body mass index; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation.
Note: Percentages are based on the number of subjects (N).
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Tables 14.1.2.1 and 14.1.3.2.1 [In-text Tables 11-1 and 11-3].

2.7.6.5.2.3　曝露状況

治療方法の遵守率は、すべての被験者で 100%であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.1.5.2）。本剤への曝露期間の中央値は 15.714 週間（範囲：15.29～15.86 週間）であり、全体の曝露量は 2.70 被験者年であった（表 2.7.6.5-3）。

表 2.7.6.5-3　曝露状況（3003 試験、Safety Analysis Set）

	CSL830 (N = 9)
Duration of Exposure (weeks)	
Mean (SD)	15.683 (0.1992)
Min, Max	15.29, 15.86
Median	15.714
Duration of Exposure in Years	
Mean (SD)	0.301 (0.0038)
Min, Max	0.29, 0.30
Median	0.301
Subject-years of Exposure	2.70

CSR = Clinical Study Report; Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Tables 14.1.5.1 and 14.1.3.2.1 [In-text Table 12-1].

2.7.6.5.2.4　有効性の結果

2.7.6.5.2.4.1　期間で調整した HAE 発作頻度

有効性の主解析では、本剤治療期の期間で調整した HAE 発作頻度が導入期と比較して減少したことが示された。

本剤治療期の期間で調整した HAE 発作頻度の平均値（SD）及び中央値（範囲）は、導入期の 3.691（1.0909）回／月及び 3.581（2.03, 5.64）回／月に対してそれぞれ 0.295（0.4815）回／月及び 0（0, 1.32）回／月であった（表 2.7.6.5-4）。被験者内で比較した導入期と本剤治療期の発作頻度の差は統計的に有意であった（探索的 p 値＝0.004）。

本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、期間で調整した HAE 発作頻度が導入期と比較して減少した。減少回数は、平均値（SD）で 3.396（1.3788）回／月、中央値（範囲）で 3.581（1.35, 5.64）回／月であった（表 2.7.6.5-4）。

表 2.7.6.5-4　期間で調整した 1 ヵ月あたりの HAE 発作頻度（3003 試験、Full Analysis Set）

	3 Months Prior to Screening or Prophylaxis (N = 9)	Run-in Period (N = 9)	CSL830 Treatment Period (N = 9)
n	9	9	9
Mean (SD)	3.741 (3.6582)	3.691 (1.0909)	0.295 (0.4815)
Min, Max	1.33, 13.33	2.03, 5.64	0.00, 1.32
Median	3.000	3.581	0.000
Within-subject Difference (CSL830 Treatment Period – 3 Months Prior to Screening or Prophylaxis, or Run-in Period)			
Mean (SD)	-3.446 (3.7711)	-3.396 (1.3788)	-
Min, Max	-13.33, -0.99	-5.64, -1.35	-
Median	-2.345	-3.581	-
p-value [a]	0.004	0.004	-

CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
[a] p-value for exploratory 2-sided Wilcoxon signed rank test at alpha level of 5%.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.2.1.1.1 [In-text Table 11-6].

2.7.6.5.2.4.2　その他の有効性の評価項目

レスポンダーの割合

レスポンダーの解析の結果、すべての被験者がレスポンダーであり、本剤治療期の期間で調整した HAE 発作頻度が導入期と比較して 50%以上相対的に減少した。また、大部分の被験者の期間で調整した HAE 発作頻度が 70%以上（9 例中 7 例、78%）及び 90%以上（9 例中 6 例、67%）相対的に減少した。本剤治療期中、被験者の 67%（9 例中 6 例）が無発作であったことは重要な点である（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 11.4.2.1）。

HAE 発作の重症度

本剤治療期の期間で調整した中等度又は重度の HAE 発作頻度が導入期と比較して平均値で 89%、中央値で 100%減少した。本剤治療期に重度の発作が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 11.4.2.1.1）。

期間で調整したレスキュー薬の使用頻度

本剤治療期の期間で調整したレスキュー薬の使用頻度が導入期と比較して減少した。期間で調整した 1 ヵ月あたりのレスキュー薬の使用頻度の平均値は、導入期の 4.602 回／月から本剤治療期には 0.295 回／月に減少した。減少回数の平均値は 4.307 回／月であった。相対的減少の平均値及び中央値はそれぞれ 85%及び 100%であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 11.4.2.3）。

SGART 及び IGART

すべての被験者（SGART）及び治験責任医師等（IGART）が治療反応性を「著明な改善又は中等度の改善」と報告し、大部分が「著明な改善」と報告した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Sections 11.4.2.5 and 11.4.2.6）。

被験者報告アウトカム（AEQoL）

AEQoL 質問票の全 4 領域で臨床的に意味のある改善（6 ポイント以上減少）が認められた。領域スコアは 11～36 ポイント減少し、本剤治療期の終了時には、合計スコアはベースライン時と比較して 24 ポイント減少した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 11.4.2.4）。

2.7.6.5.2.5　薬物動態／薬力学の結果

2.7.6.5.2.5.1　Week 16 での最終投与後の C1-INH 活性

Week 16 での C_{trough} の平均値は 59.77%であった。Week 16 での最終投与後の $AUC_{0\text{-}tau}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はそれぞれ 5,317.1164 h*%及び 13,091.4870 h*%（表 2.7.6.5-5）、$T_{1/2}$ の平均値は、約 9 日（225 時間、範囲：167～297 時間）であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.2.1.2）。

表 2.7.6.5-5　Week 16 での最終投与後の C1-INH 活性の薬物動態パラメータ及びトラフ濃度（3003 試験、PK Analysis Set）

	C_{trough} [a] (%)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (h*%)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*%)
n	9	9	9
Mean (SD)	59.77 (19.527)	5317.1164 (1347.7965)	13091.4870 (3835.3917)
Median	61.70	5390.8045	12286.2465
Min, Max	23.0, 93.7	2988.7016, 7671.5027	8506.3967, 20760.4877

$AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve until last sample, which was collected 10 to 14 days after the last dose; $AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the plasma concentration-time curve to the end of the dosing period, with a tau of 3.5 days; C1-INH = C1-esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; C_{trough} = trough concentration; PK = pharmacokinetic.
[a] C_{trough} is the predose concentration.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.2.1.2 [In-text Table 11-16].

2.7.6.5.2.5.2　本剤治療期中の C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量

本剤治療期には、本剤の皮下投与により血漿中 C1-INH 活性が上昇した（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 11.4.2.5）。C1-INH 活性は、Week 3 で定常状態に達したと考えられた。Week 3 から Week 16 まで一貫した C1-INH 活性がみられ、基準値下限（70%）に近づいたと考えられた（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Figure 11-1）。C1-INH 活性は、試験終了来院時にはベースラインレベルへの減少傾向がみられた。本剤皮下投与後、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量にも同様の上昇がみられた（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Figures 11-2 and 11-3）。C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量は、Week 3 で定常状態に達したと考えられ、Week 3 から Week 16 まで一貫した C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量がみられた。C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量は、いずれも試験終了来院時にはベースラインレベルへの減少傾向がみられた。

2.7.6.5.2.6　安全性の結果

2.7.6.5.2.6.1　有害事象

本試験の結果、本剤 60 IU/kg 週 2 回皮下投与は安全であり、忍容性も良好であることが示された。試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。9 例中 7 例に 109 件の有害事象が発現し、3 例に発現した 62 件の有害事象が本剤との因果関係ありと判定された。注射部位反応は 3 例に 44 件発現した（表 2.7.6.5-6）。

有害事象の大部分は軽度（109 件中 101 件）であり、転帰は回復であった（109 件中 107 件）（表 2.7.6.5-6）。

表 2.7.6.5-6　有害事象の概要（3003 試験、Safety Analysis Set）

	CSL830 (N = 9)			
	n	**(%) [a]**	**E**	**Rate / Year [b]**
AEs	7	77.8	109	37.56
Related AEs	3	33.3	62	21.36
Not Related AEs	6	66.7	47	16.20
AEs Leading to Discontinuation	0	0	0	0
SAEs	0	0	0	0
Related SAEs	0	0	0	0
ISRs	3	33.3	44	15.16
Related ISRs	2	22.2	43	14.82
Severity				
Mild	7	77.8	101	34.80
Moderate	1	11.1	1	0.34
Severe	1	11.1	7	2.41
Outcome				
Recovered / Resolved	7	77.8	107	36.87
Recovering / Resolving	1	11.1	1	0.34
Recovered / Resolved with Sequelae	0	0	0	0
Not Recovered / Not Resolved	1	11.1	1	0.34
Death Related to AE	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report; E = number of events; ISR = injection site reaction; SAE = serious adverse event.

[a] Percentages are based on the number of subjects (N).

[b] Rate / Year = (number of events) / (number of days of treatment) / 365.25 days.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.7.1, Table 14.3.1.7.2 [In-text Tables 12-2 and 12-3]

複数の被験者に発現した有害事象は、注射部位疼痛、上咽頭炎、腹部膨満及び挫傷（各 2 例）であった（表 2.7.6.5-7）。

表 2.7.6.5-7　有害事象（3003 試験、Safety Analysis Set）

	CSL830 (N = 9)			
	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	25	8.61
注射部位反応	1	11.1	16	5.51
倦怠感	1	11.1	19	6.55
紅斑	1	11.1	30	10.34
蕁麻疹	1	11.1	4	1.38
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=発現事象数；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、治験薬が投与された被験者数に基づき算出した

[b] Rate / Year=（有害事象の件数）／（本剤への曝露期間［日］）／365.25 日

MedDRA version 23.1.

Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.2.2 [In-text Table 12-4].

有害事象の大半が注射部位反応であり、その大部分が比較的少数の被験者に発現した。注射部位反応は 3 例に 44 件発現し、うち 2 例に発現した 43 件が本剤との因果関係ありと判定された。注射部位反応の大部分（44 件中 36 件）は軽度であり、転帰はすべて回復であった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 12.2.2.1）。

本剤と因果関係のある有害事象は、3 例に 62 件認められ、その内訳は注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位反応及び注射部位疼痛）並びに倦怠感であった（表 2.7.6.5-8）。本剤と因果関係のある有害事象（MedDRA 基本語）はすべて各 1 例に発現しており、本剤と因果関係のある有害事象が同じ被験者に複数回報告されたことを示している。

表 2.7.6.5-8　因果関係のある有害事象（3003 試験、Safety Analysis Set）

	CSL830 (N = 9)			
	n	(%) [a]	E	Rate / Year [b]
因果関係のある有害事象	3	33.3	62	21.36
注射部位紅斑	1	11.1	25	8.61
注射部位反応	1	11.1	16	5.51
注射部位疼痛	1	11.1	2	0.69
倦怠感	1	11.1	19	6.55

CSR=総括報告書；E=発現事象数；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、治験薬が投与された被験者数に基づき算出した
[b] Rate / Year=（有害事象の件数）／（本剤への曝露期間［日］）／365.25 日
MedDRA version 23.1.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.3.1.7.1, Table 14.3.1.7.2 [In-text Table 12-6].

2.7.6.5.2.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.6.5.2.6.2.1　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び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 12.3.1）。

2.7.6.5.2.6.2.2　その他の重要な有害事象

試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 12.3.1）。

特に注目すべき有害事象

血栓塞栓性事象、敗血症／菌血症関連事象、ウイルス菌血症及び真菌血症に関連に関連する事象は認められなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.3.2.3.1）。

アナフィラキシーや過敏症に関連する可能性のある事象を Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 9.7.12.2 に定義する SMQ を用いて特定し、医学的評価を実施した。SMQ を用いて特定した事象を Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Table 14.3.2.3.1 に示す。SMQ で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。これらの事象はすべて軽度であり、転帰は回復、本剤との因果関係なしと判定された（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Listing 16.2.7.8）。SMQ で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。これらの事象はすべて軽度であり、転帰は回復、本剤との因果関係なしと判定された（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Listing 16.2.7.9）。医学的評価の結果、全身性アナフィラキシーや過敏性に関連する事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.6.3　臨床検査値

臨床検査に特筆すべき所見はみられなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Sections 12.4.2.2 – 12.4.2.6）。

本剤投与後、抗 CI-INH 抗体は検出されなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 12.4.2.1）。ベースライン時には、スクリーニングアッセイで抗 C1-INH 抗体陽性の被験者はいなかった。試験終了来院時には、2 例（22.2%）がスクリーニングアッセイで結合抗 C1-INH 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）。

2.7.6.5.2.6.4　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所見

バイタルサインに特筆すべき所見はみられなかった（Module 5.3.5.2, Study 3003 CSR, Section 12.5）。

2.7.6.5.2.7　結論

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

2.7.6.6 付録

本剤の臨床プログラムで報告された重篤な有害事象の叙述を、試験別に以下に付録として示す。なお、1001 試験及び 3003 試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.1 2001 試験で報告された重篤な有害事象の叙述

2001 試験期間中に重篤な有害事象が発現した 2 例の叙述を以下に示す。

被験者番号	[redacted]143-0001	年齢、性別	2[redacted]歳、女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	失神：中等度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	Berinert		

被験者は、セリアック病、胆嚢切除、喘息、不安、神経痛、浮腫、ペニシリン、セファクロル及びアモキシシリンに対するアレルギー、上気道感染、気管支炎及び胃食道逆流性疾患の既往と喫煙歴を有していた。

併用薬には避妊用ノルエチステロン、エスシタロプラムシュウ酸塩及びガバペンチンを使用していた。

20[redacted]年 5 月 21 日 10 時 05 分から 10 時 15 分まで、被験者は治験実施計画書に従い（個々の被験者の薬物動態特性を評価するため）治験薬である Berinert（人血漿由来 C1-インアクチベーター［C1-INH］）1,300 IU を静脈内投与された。

同年 5 月 23 日、被験者は感冒による鼻閉、咳嗽、胸部絞扼感及び胸痛を呈し、12 時 45 分、職場で失神し救急搬送された。胸痛は入院の 1 時間前から持続的に発現していた。随伴症状及び所見として、背部痛、悪心、息切れ、全身のピリピリ感、体の痛み、軽度の呼吸窮迫、左肺底の呼吸音減弱、副鼻腔痛があった。Toradol（ketorolac）IV 30 mg、アトロベント NEB 0.5 mg、Xopenex（levosalbutamol）NEB IH 1.25 mg、モルヒネ硫酸塩 IV 2 mg、Zofran（オンダンセトロン）OD 錠 4 mg、マーロックス PO 30 mL、リドカインビスカス PO 15 mL、Bentyl（ジサイクロミン塩酸塩）Syrup PO 20 mg 及びエアロゾルネブライザーによる治療を受けた。

同年 5 月 23 日、胸部血管造影 CT が実施された。急性肺塞栓症又は大動脈解離／大動脈瘤は認められず、その他の急性病変も認められなかった。同日実施された胸部 X 線検査でも急性の心肺疾患は認められなかった。同日の関連する臨床検査値は基準値内（白血球数 8,400/μL、D ダイマー0.21 mg/L、トロポニン 0.02 ng/mL 未満）であった。治験責任医師によると、精密検査の結果、肺塞栓症及び冠動脈疾患は否定された。

被験者は退院（退院日未報告）し、心臓専門医による不整脈の評価を受けることを推奨された。

失神、胸部絞扼感、胸痛、背部痛、悪心、息切れ、全身のピリピリ感、体の痛み、軽度の呼吸窮迫、左肺底の呼吸音減弱及び副鼻腔痛の転帰は、同日（同年 5 月 23 日）回復と報告された。（感冒による）鼻閉は持続していた。

同年 10 月 31 日に入手した追跡情報では、被験者の最新の精密検査結果に異常はなかった。

被験者は空調設備のない環境で働いていた。以前にも同様の反応が発現したことがあり、それらに気付いて早退したことがあった。他の 3 人の同僚にも同様の反応がみられた。被験者の勤務先の空調設備は修理中だった。

治験責任医師は、当該重篤な有害事象は治験薬との因果関係なしと評価し、直近に発現した上気道感染及び不整脈誘発性失神の可能性が疑われるとした。

被験者番号	[redacted]061-0002	年齢、性別	2[redacted]歳、女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	血液量減少性ショック：重度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	CSL830 6,000 IU		

被験者は、遺伝性血管浮腫（HAE）、カバノキ、ハンノキ及びハシバミに対するアレルギー並びに恐怖の既往を有していた。併用薬として、恐怖に対してパロキセチン塩酸塩、喉頭炎に対してアジスロマイシンを使用していた。

20[redacted]年 11 月 12 日 12 時 00 分、被験者は早朝に発現し持続していた腹部 HAE 発作の症状により来院した。診察時に、下腹部の圧痛が認められた。その後、12 時 45 分から 13 時 00 分まで、治験薬 CSL830（人血漿由来 C1-INH）6,000 IU が皮下投与された。13 時 15 分、腹痛及び悪心が増悪した。血圧は 110/80 mmHg であった。13 時 25 分、Berinert（人血漿由来 C1-INH、ロット番号未報告）500 IU が静脈内投与された。13 時 45 分、わずかな改善が認められた。バイタルサインは 100/70 mmHg、脈拍 70/分であった。13 時 50 分、座位にて、悪心増悪、浮動性めまいが発現し、約 8～10 秒間の一時的（原文のまま）血液量減少性虚脱が認められた。生理食塩液を静脈内投与し、バイタルサイン及び循環パラメータのモニタリングを継続したところ、被験者は回復した。13 時 55 分、血圧は 90/60 mmHg、脈拍は 60/分であった。14 時 05 分、被験者の気分は改善し、腹痛も悪心もなかった。同日、被験者は入院し、翌日退院した。

アナフィラキシー反応と失神の鑑別診断が行われ、失神に典型的な以下の一連の徴候及び症状に基づき、失神と診断された。(a) 事象発現中の血圧低下（100/70 mmHg から 90/60 mmHg）がごくわずかである、(b) 事象発現中の脈拍数が 60～70 bpm と正常である、(c) 悪心の増悪（おそらく腹部 HAE 発作に関連）及び浮動性めまいが認められ、事象発現前に切迫した破滅感や激越の感情を伴わない、(d) 呼吸が正常であり、くしゃみ、咳嗽、喘

鳴又は努力性呼吸の徴候を伴わない、(e) 生理食塩液の静脈内投与のみで速やかに回復し、事象発現後 10 分以内に腹痛及び悪心が消失した。

本事象発現中に被験者の治療にあたった治験責任医師は、「アレルギー反応や注入に伴う反応を示すエビデンスがない。被験者は問題なくその後の投与に忍容性を示しており、これによりアレルギー反応は更に完全に除外された」と追記している。

治験責任医師は、本有害事象の重篤度を重篤（入院を要したため)、治験薬との因果関係なしと評価した。また、当該重篤な有害事象の原因は、早朝に発現し持続していた重度の HAE 発作とした。

2.7.6.6.2 3001 試験で報告された重篤な有害事象の叙述

3001 試験期間中に重篤な有害事象が発現した 3 例の叙述を以下に示す。

被験者番号	[redacted]027-0001	年齢、性別	5[redacted]歳、非ヒスパニック系白人女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	肺塞栓症：重度、関連あり、回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	プラセボ		

被験者は、HAE 1 型及び大量喫煙の既往を有しており、BMI は 26.4 kg/m^2（体重 71.6 kg、身長 165.8 cm）であった。また、血栓塞栓症の素因として血栓塞栓症の家族歴を有していた（姉又は妹、父親、兄又は弟にほぼ同年齢で発現）。20[redacted]年 6 月 24 日、文書による同意を取得しスクリーニングを実施した。本試験参加前から同年 7 月 7 日までの約 5 年間、被験者は HAE 発作治療のため Berinert（2,500 IU）及びイカチバント皮下注（30 mg）を要時に使用していた。スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE 発作が 22 回発現していた。導入期中（同年 7 月 7 日から 2 週間）には HAE 発作が 4 回発現し、いずれの発作に対しても Berinert（2,500 IU）が静脈内投与された。治療期 1 でのプラセボ 0.12 mL/kg の初回投与日は同月 21 日、最終投与日は同年 9 月 11 日であった。その後同年 10 月 22 日に、被験者は肺塞栓症（重篤な有害事象）により試験を中止した。試験参加中、プラセボが合計 16 回投与され、CSL830 は投与されなかった。ランダム化後、発現した HAE 発作の治療のため Berinert（2,500 IU）が 13 回投与された。

同年 9 月 10 日、ランダム化後の Week 8、Day 50 に治験実施計画書で規定された試験来院日に来院し、労作時の息切れの悪化（草刈りが困難で、5～10 分ごとに作業中止を余儀なくされた）及び咳嗽を訴えた。その他の呼吸器症状はなく、胸痛も喀痰もなく、喀血も認められなかった。深部静脈血栓症の臨床徴候は認められず、呼吸聴診及び咽頭検査も正常であった。被験者の血行動態は安定していた。同月 10 日、肺換気・血流スキャンで両肺に複数の小さな血流欠損が認められた。被験者は、急性肺塞栓症の治療としてワルファリン及び tinzaparin による抗凝固療法を受けるため、同月 11 日から 18 日まで入院した。同月 11 日、プラセボ投与を中止し、発現した HAE 発作に対して Berinert 以外の静注用 C1-INH である Ruconest IV 3,500 U 及びフィラジル皮下注を投与した。同年 10 月 22 日の試験終了来院時点で血栓症を示す臨床的エビデンスはなかったが、抗凝固療法は 3 ヵ月間継続された。翌年 1 月 7 日、被験者は重篤な有害事象から回復した。

症状は 5 ヵ月間持続し、肺塞栓症と診断される 3 ヵ月前には肺機能検査が予定されていた。初期の息切れ（翌年 8 月まで間欠的に認められ、症状は悪化傾向であった）及び咳嗽の症状は、プラセボの初回投与前に発現していた。

報告時、治験責任医師は盲検下にあり、肺塞栓症は治験薬（プラセボ）と因果関係ありと判定された。

被験者番号	[redacted]143-0005	年齢、性別	1[redacted]歳、非ヒスパニック系白人女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	HAE：中等度、関連なし、回復 失神：中等度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	プラセボ		
被験者は、関連する既往として不安及びアレルギー性鼻炎を有しており、BMI は 26.1 kg/m^2 であった。本試験参加前、被験者は HAE 発作治療のための要時治療薬として Berinert を静脈内投与されていた。前治療薬及び併用薬は、Patanase（オロパラジン）、リノコート、シングレア、Xanax（アルプラゾラム）、Zoloft（セルトラリン）、ケフレックス及びロセフィンであった。 20[redacted]年 3 月 10 日、被験者は本試験でランダム化され、60 IU/kg 週 2 回皮下投与群に割り付けられた。同年 7 月 13 日（治療期 2、ランダム化後 Day 125）、プラセボ投与中に腹部及び外陰部の HAE 発作が発現し、救急外来を受診した。発作中に疼痛のため頭部ふらふら感を感じ、失神した。この発作に対して Berinert 1,500 IU が静脈内投与された。同日、被験者は HAE 発作及び失神から回復した。翌日、被験者は退院した。被験者は試験を継続し、プラセボ投与に変更又は中断はなかった。同時に非重篤な尿路感染が発現し、抗生物質が投与され、同年 7 月 15 日に回復した。治験責任医師は、HAE 発作は尿路感染によって引き起こされた可能性が高いと評価した。HAE 発作及び失神は重篤（入院）と評価され、因果関係なしと報告された。被験者は同年 10 月 30 日（試験終了来院、ランダム化後 Day 234）に試験を完了した。			

被験者番号	[redacted]147-0003	年齢、性別	6[redacted]歳、非ヒスパニック系白人女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	尿路性敗血症：重度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	CSL830 40 IU/kg		
被験者は、関連する既往に HAE 1 型、不眠症、2 型糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、うつ病、睡眠時無呼吸症候群、下肢静止不能症候群、間欠性息切れ、ループス、拡張機能障害、うっ血性心不全、抗リ			

ン脂質抗体症候群、慢性尿路感染、浮腫及び多種多様な薬物アレルギー／過敏症を有しており、BMI は 37.4 kg/m^2 であった。

本試験参加前、HAE の長期予防として静注用 Berinert（2,000 IU 週 2 回）に加えてダナゾール（100 mg 1 日 1 回）を使用していた。HAE 発作時には、要時治療薬として Kalbitor（エカランチド）（30 mg 頓用）を皮下投与していた。併存疾患の治療のためインスリンリスプロ、インスリングラルギン、glipizide、オメプラゾール、レボチロキシン、セルトラリン塩酸塩、プラミペキソール、ラメルテオン、フロセミド、アテノロール、カリソプロドール、vicodin、ロペラミド塩酸塩、オンダンセトロン、ヒドロキシクロロキン、リシノプリル、プラミペキソール、カナグリフロジン、ロピニロール塩酸塩、temazepam、ガバペンチン及びメトラゾンなど多種多様な薬剤を使用していた。

20[redacted]年 3 月 26 日（治療期 1 Day 1）、被験者はプラセボ投与後に CSL830 40 IU/kg を投与するシークエンスにランダム化された。その後、同年 5 月 27 日に治療期 2 を開始し、CSL830 40 IU/kg が投与された。

重篤な有害事象である尿路性敗血症の発現前に、非重篤な有害事象として気管支炎、血中ブドウ糖減少、注射部位反応（灼熱感、紅斑、疼痛／圧痛）、咽喉刺激感（糖尿病治療薬投与後に発現）、ほてり及び冷感、尿路感染並びに temazepam に対するアレルギー反応が報告された。

同年 5 月 30 日（治療期 2 Day 4）、被験者は救急外来を受診し、尿路性敗血症のため入院した（慢性尿路感染の既往あり）。抗生物質を静脈内投与され、翌月 1 日に退院した。入院中、血糖値のコントロールが不良であった（296 mg/dL）。退院後、経口 Macrobid（nitrofurantoin）100 mg が 1 日 2 回 10 日分処方された。転帰は回復（同年 6 月 1 日）であった。被験者は CSL830 40 IU/kg を継続し、同年 9 月 15 日（試験終了来院、Day 173）に試験を完了した。

治験責任医師は、尿路感染に起因する尿路性敗血症を重篤（入院）、重度と判定し、CSL830 との因果関係を否定した。治験責任医師は尿路性敗血症の別の原因として併発疾患であるループス及び細菌感染を報告した。被験者が 2 型糖尿病の治療に使用した併用薬（Invokana［カナグリフロジン］）は尿路感染のリスクを増大させる、又は尿路感染を引き起こすことが知られていることから、この併用薬が尿路感染を引き起こした、又は寄与した可能性が考えられた。

2.7.6.6.3 3002 試験で報告された重篤な有害事象の叙述

3002 試験期間中に重篤な有害事象が発現した 9 例の叙述を以下に示す。

被験者番号	[redacted]024-1001	年齢、性別	2[redacted]歳、女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	胆石症：中等度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	CSL830 60 IU/kg		
HAE 予防として CSL830 60 IU/kg を皮下投与中（投与開始日：20[redacted]年 6 月 4 日）に胆石症が発現し、被験者は胆嚢切除術を受けた。被験者は、関連する既往に HAE 1 型、うつ病及び食道逆流を有していた。関連する前治療薬／併用薬はダナゾール 200 mg 1 日 1 回、フィラジル（イカチバント）30 mg 頓用、Zoloft（セルトラリン）100 mg 1 日 1 回及び Somac（パントプラゾール）20 mg 1 日 1 回であった。 同年 6 月 21 日（Day 18）、被験者は重度の腹痛及び嘔吐のため救急外来を受診した。代謝プロファイル及び血液学的検査値は基準値内であった。超音波検査の結果 HAE 発作と推定され、フィラジル及び Somac が投与されて同月 22 日（Day 19）に退院した。退院時、被験者は無症状であり、試験を継続した。その後の超音波画像の画像診断で胆石が発見され、手術が同年 9 月 17 日（Day 106）に予定された。腹腔鏡下胆嚢切除が実施され、被験者は 24 時間後に合併症なく退院した。胆石症は、胆嚢切除後の翌日（Day 107）の退院時に回復したと判断された。本事象は、治験責任医師により CSL830 との因果関係なしと判定された。 当該事象が発現してから回復するまでの間、CSL830 は中断なく投与された。本重篤な有害事象の転帰は回復であった。翌年 6 月 29 日（追跡調査来院）、被験者は試験を完了した。試験中に更なる腹痛又は嘔吐の有害事象は報告されなかった。			

被験者番号	[redacted]023-1001	年齢、性別	5[redacted]歳、女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫：重度、関連なし、軽快		
重篤な有害事象発現時の投与内容	CSL830 40 IU/kg		
HAE 予防として CSL830 40 IU/kg を皮下投与中（投与開始日：20[redacted]年 5 月 4 日）に脾臓腫大及び血小板数、リンパ球数、好中球数並びに白血球数の異常が認められ、被験者はリンパ腫の可能性ありと診断された。被験者は HAE 2 型、甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、軽度高血圧、高脂血症及び全身性筋骨格痛の既往を有していた。関連する前治療薬及び併用薬は、Advil（イブプロフェン）400 mg、メトホルミン 2,000 mg、Synthroid（レボチロキシンナトリウム）125 µg、ロスバスタチン 10 mg 及び perindopril erbumine 4 mg であった。			

同年 12 月 15 日（Day 226）、被験者は実施医療機関に電話し、CT スキャンで脾臓腫大が判明したことを連絡した。被験者の頸部には腫瘤があり、その評価を受けるために外科医を受診予定であった。被験者は実施医療機関に脾臓腫大からリンパ腫の可能性があると診断されたことを伝えた。

同年 11 月 18 日（Day 199）の関連する臨床検査所見（基準値）は、血小板数 83×10^9/L（130～400×10^9/L）、白血球数 2.1×10^9/L（4.5～11.0×10^9/L）、好中球数 1.2×10^9/L（1.8～7.7×10^9/L）、及びリンパ球数 0.6×10^9/L（1.0～4.8×10^9/L）であった。翌年 1 月 11 日に再測定した白血球数は 3.3×10^9/L であり、血小板数に変化はなかった。

翌年 2 月 17 日（Day 290）、被験者は実施医療機関に頸部腫瘤の生検に基づきリンパ腫と確定診断されたことを報告した。化学療法を開始したが、CSL830 により HAE の改善が認められ、治験責任医師は投与継続が被験者にとって医学的に有益であると考えたため、被験者は試験を中止せず CSL830 を継続した。同年 6 月 1 日、化学療法の最終サイクルを終え、11 月に CT スキャン検査、12 月に専門医による追跡調査が予定された。

本重篤な有害事象は、治験責任医師により CSL830 との因果関係なしと評価され、転帰は軽快であった。被験者は治験薬投与を中断することなく翌年 5 月 4 日（Week 53）に試験を完了した。

被験者番号	[redacted]082-1006	年齢、性別	5[redacted]歳、男性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	挫傷：重度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	CSL830 40 IU/kg		

HAE の長期予防として CSL830 40 IU/kg を皮下投与中に重篤な有害事象である挫傷が発現した。20[redacted]年 4 月 27 日、文書による同意を取得し、CSL830 の投与を開始した。被験者は、関連する既往に HAE 1 型、膝関節痛及び左足腱炎を有しており、併用薬はイブプロフェン 600 mg 1 日 3 回であった。ランダム化前、被験者は HAE の要時治療薬として静注用 Berinert（人血漿由来 C1-INH）1,000 IU 及び皮下注用フィラジル（イカチバント）30 mg を使用していた。

翌年 2 月 4 日（Week 40）、被験者は転倒し、顔面及び右手を挫傷した。直近の CSL830 投与は 3 日前の同月 1 日であった。同月 4 日、本事象により被験者は入院後、同月 6 日に退院した。退院時、本重篤な有害事象の転帰は回復と記録された。

本重篤な有害事象である顔面及び右手の挫傷は、治験責任医師により CSL830 との因果関係なしと判定された。また、治験依頼者も、転倒後の挫傷は独立した偶発的な事象であると考えられたため、本重篤な有害事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

翌年 5 月 10 日（追跡調査来院）、被験者は治験薬投与を中断することなく試験を完了した。

被験者番号	[redacted]082-1010	年齢、性別	4[redacted]歳、女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	複視：軽度、関連なし、未回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	CSL830 60 IU/kg		

HAE 予防として CSL830 60 IU/kg を皮下投与中（投与開始日：20[redacted]年 5 月 4 日）に複視が発現した。被験者は HAE 1 型、甲状腺腫、鼻咽頭炎及び「halswirbelsäulensyndrom（ドイツ語からの翻訳：頸椎症候群）」の既往を有していた。ランダム化前、HAE の要時治療薬として静注用 Berinert（C1-INH［ヒト］）1,000 IU 及び皮下注用フィラジル（イカチバント）30 mg を使用していた。併用薬は使用していなかった。

同年 8 月 27 日（Day 116）、被験者は 1 週間にわたる右眼の霧視及び複視を訴えて眼科クリニックを受診した（本事象の発現日は同月 24 日と記録され、直近の CSL830 投与日である同月 20 日から 4 日後であった）。被験者は評価のため救急治療室に移され、その後、症状の精密検査を受けるため入院した。MRI では、症状の原因となる異常は認められなかった。アーノルド・キアリ I 型奇形が偶発的に認められたが、脳脊髄液異常はなく、症状の原因ではないと考えられた。ドップラー超音波検査でも異常は認められなかった。視覚誘発電位及び脳波検査は正常であった。髄液評価では異常は認められなかった。詳細な神経学的検査により両側視力低下が明らかになったが、その他の検査項目では異常は認められなかった。予備的診断は視神経炎であり、同年 8 月 30 日から翌月 1 日まで（Day 119～121）プレドニゾロン（250 mg 1 日 1 回静脈内投与）が投与され、症状は改善した。同年 9 月 3 日（Day 123）、被験者は退院した。

同年 11 月 3 日（Day 184）、被験者は、症状はある程度改善したものの残存していると訴え、再入院した。視力の低下はなく、赤色の彩度低下や運動時の疼痛もなかった。前回の入院後、顔面右側に下眼瞼の腫脹（数日後に消失）を伴う短時間の熱感（1 日持続）があった。再度身体検査と神経学的検査を実施したが、若干の両側視力低下を除き、異常は認められなかった。同月 6 日（Day 187）、被験者は退院した。

本重篤な有害事象は、治験責任医師により CSL830 との因果関係なしと評価され、被験者は原因不明の右眼側複視との診断後、かかりつけ医及び神経科医による経過観察を受けることとなった。転帰は未回復であった。翌年 5 月 19 日（追跡調査来院）、治験薬の投与中断又は用量変更なく被験者は試験を完了した。

被験者番号	[redacted]027-0002	年齢、性別	4[redacted]歳、女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	急性心筋梗塞：重度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	CSL830 60 IU/kg		

HAE 予防として CSL830 60 IU/kg を皮下投与中（投与開始日：20[redacted]年 6 月 16 日）に急性心筋梗塞が発現した。被験者は、関連する既往に HAE 1 型、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、肥満及び喫煙（長年にわたり 20 本超／日）を有していた。BMI は 29.9 kg/m^2（過体重）であり、アルコールは摂取していなかった。心血管疾患に関連した家族歴があり、姉又は妹は 45 歳時に急性心筋梗塞を発現していた。関連する前治療薬は要時治療薬としての静注用 Cinryze（C1-INH［ヒト］）1,000 IU（本試験参加前の約 1 年 5 ヵ月前に開始）、アセトアミノフェン 1 g 及びイブプロフェン 400 mg（いずれも本事象発現の約 1 ヵ月前に開始）であった。

同年 7 月 20 日（Day 35、治療期 1 の Week 6、10 回目の CSL830 投与［最終投与］の 4 日後）、被験者は胸痛を訴え、救急外来を受診した。受診時の臨床検査値は、トロポニン I：204 ng/L、グルコース：7.2 mmol/L、総コレステロール：6.8 mmol/L、高比重リポ蛋白：1 mmol/L、低比重リポ蛋白：5.0 mmol/L、トリグリセリド：1.7 mmol/L、クレアチンキナーゼ：52 U/L、C-反応性蛋白：9.0 mg/L、ヘモグロビン A1c：42 mmol/mol、プロトロンビン時間：10.8 秒、活性化部分トロンボプラスチン時間：28.0 秒であった。入院 3 時間後の血圧は 160/100 mmHg（スクリーニング時［同年 6 月 16 日］121/81 mmHg）であった。

救急外来受診時、心電図で前側壁 ST 上昇型心筋梗塞と診断された。被験者は入院し、緊急血管造影を受けた。その結果、左冠動脈前下行枝入口部までに至る左主冠動脈の重度（90%）の狭窄が認められ、おそらくプラーク破裂と一致すると考えられた。その後、経皮的冠動脈インターベンションが実施され、左冠動脈前下行枝に伸びる左主幹遠位部に生体吸収性ステント（Abbott Vascular Absorb GT1 ステント）が留置された。他の冠動脈に異常は認められなかった。

アスピリン 75 mg、カンデサルタン 4 mg、チカグレロル 90 mg、アトルバスタチン 80 mg、ニトログリセリン 400 µg、ビソプロロール 1.25 mg による治療が開始された。その後、被験者は同年 7 月 23 日（Day 38）に良好な状態で集中治療室を退室し、同月 24 日に退院した。

被験者は 3001 試験にも参加しており、治療期 1 にプラセボ、治療期 2 に CSL830 40 IU/kg が投与された。治療期 1（16 週間）の間、週に約 1～2 回 HAE 発作時のレスキュー薬として静注用 C1-INH（Berinert）約 20 IU/kg を使用していた。3001 試験の期間中に関連する有害事象は発現せず、被験者は試験を完了した。3001 試験の完了後 3002 試験でランダム化されるまで、CSL830 の投与が 2 ヵ月間中断された。中断中に HAE 発作が 12 回発現し、必要に応じて C1-INH（Cinryze）1,000～2,000 IU 週 2 回又は Berinert 週 2 回が投与された。

治験責任医師は、本重篤な有害事象について、当初 CSL830 と「関連があるかもしれない」又は被験者の多量喫煙に起因すると評価していたが、顧問の心臓病専門医との協議後、その解釈が「自然発症の冠動脈血栓症ではなく、軽度の血栓形成を伴うアテローム性プラークの自然破裂が発現したこと」が原因である可能性があることを理解し、この評価を「関連なし」に修正した。CSL ベーリング社は、急性心筋梗塞の原因としてはプラーク破裂がより妥当であり、被験者には当該事象を発現しやすい素因となるリスク因子が複数あったことから、急性心筋梗塞は CSL830 との因果関係なしと判断した。

被験者は試験を中止した。転帰は回復であった。

被験者番号	[redacted]147-0003	年齢、性別	6[redacted]歳、女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	脱水：重度、関連なし、回復 低カリウム血症：重度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	CSL830 40 IU/kg		

被験者は、HAE 予防として CSL830 40 IU/kg を皮下投与中（投与開始日：20[redacted]年 3 月 16 日）に脱水及び低カリウム血症のため入院した。被験者は、関連する既往に HAE 1 型、うっ血性心不全及び拡張機能障害、睡眠時無呼吸症候群、ループス、間欠性息切れ、2 型糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症及び胃食道逆流性疾患を有していた、関連する前治療薬／併用薬は Berinert（C1-INH［ヒト］）2,000 IU、フロセミド 40 mg、ランタス（インスリングラルギン注射液）65 U、ヒューマログ（インスリンリスプロ注射液）、Toujeo（インスリングラルギン）30 U、Protonix（パントプラゾール）40 mg、Zoloft（セルトラリン）50 mg、Zofran（オンダンセトロン）4 mg、Prilosec（オメプラゾール）40 mg、Synthroid（レボチロキシン）0.112 mg、lomotil 4 mg、hydrochloroquinine 200 mg、ガバペンチン 600 mg、Pepto bismol 30 mL、アジスロマイシン 250 mg 及びアテノロール 25 mg であった。

同年 9 月 4 日（Day 173）、被験者はかかりつけ医を受診し、精密検査のため救急治療室へ搬送された。到着時、血圧は起立性低血圧を呈して 65/58 mmHg、カリウム値は 3.0 mmol/L（基準値：3.5～5.1 mmol/L）であった。被験者は脱水及び低カリウム血症と診断されて入院し、輸液及びカリウムが静脈内投与された。この時点で利尿薬（フロセミド）は中止された。

被験者の状態は改善し、脱水及び低カリウム血症に至る過剰利尿と診断され、同月 5 日（Day 174）に退院した。すべての降圧薬（フロセミド及びアテノロール）を中止し、その後の指導及び経過観察のため、かかりつけ医による追跡調査を受けることとした。これらの重篤な有害事象による CSL830 の投与中断はなかった。

これらの重篤な有害事象は治験責任医師により CSL830 との因果関係なしと評価された。いずれの重篤な有害事象も転帰は回復であった。

翌年 3 月 4 日（治療期 2、Week 52）、被験者は投与中断又は用量変更なく、同意を撤回し（撤回理由の記載なし）試験を中止した。

被験者番号	[redacted]151-0002	年齢、性別	4[redacted]歳、女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	浮動性めまい：中等度、関連なし、回復 胸痛：中等度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の投与内容	CSL830 60 IU/kg		

HAE 予防として CSL830 60 IU/kg を皮下投与中（投与開始日：20[redacted]年 2 月 19 日）に浮動性めまい及び非心臓性胸痛が発現した。被験者は、関連する既往に HAE 2 型、関節痛、中心静脈カテーテル留置、椎間板突出、アレルギー性鼻炎及び胃食道逆流性疾患を有していた。関連する前治療薬／併用薬は、Berinert（C1-INH［ヒト］）2,500 IU、オーグメンチン（アモキシシリン、クラブラン酸）875 mg、Dilaudid（ヒドロモルフォン塩酸塩）2 mg 及びネキシウム（エソメプラゾール）40 mg であった。

同年 11 月 2 日（Day 257）、頭部ふらふら感及び浮動性めまいが発現した。被験者は救急治療室に搬送され、胸痛があるか尋ねられた。被験者には過去に胸痛が発現したことがあったため、診断検査のために入院した。心臓カテーテル検査、心臓負荷検査、胸部 X 線検査及び CT スキャンでは異常が認められず、D ダイマーが 1,391 ng/mL に上昇していたことを除き、血液学的検査値はいずれも基準値内であった。心臓核医学検査で灌流を評価したところ、心尖部付近の側壁に及ぶ可逆的な血流欠損を認めた。被験者によれば、浮動性めまいは入院から約 2 時間後に消失した。

同月 5 日（Day 260）、心臓クリアランスを受けて被験者は退院した。退院時、すべての症状は回復していた。被験者は入院により規定の投与を実施できなかったため、代わりに翌日（Day 261）に CSL830 が投与された。

これらの重篤な有害事象は治験責任医師により CSL830 との因果関係なしと評価され、被験者は十分に水分補給し、通常の薬物療法を継続するよう指示を受けた。いずれの重篤な有害事象も転帰は回復であった。

翌年 9 月 20 日（継続投与期の追跡調査来院）、被験者は治験薬の投与中断又は用量変更なく試験を完了した。

被験者番号	[redacted]151-1006	年齢、性別	2[redacted]歳、女性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	気管支炎：中等度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の 投与内容	CSL830 40 IU/kg		

文書による同意取得後、HAE 予防として CSL830 40 IU/kg を皮下投与中（投与開始日：20[redacted]年 6 月 5 日）に重篤な有害事象である気管支炎が発現した。被験者は、関連する既往に HAE 1 型及び気管切開（前年 10 月 22 日）に至った気管狭窄を有しており、喫煙者（1.5 箱／日を 2 年間）であった。本事象発現時、併用薬は使用していなかった。

翌年 3 月 17 日、被験者は 4 日前から持続している咽喉痛、発熱、咳嗽及び倦怠感（治療期 2 Week 41 の投与の 3 日後に発現）並びに前日から持続している両手足の腫脹を呈して救急外来を受診した。胸部 X 線検査では急性の心肺プロセス又は異常は認められず、鼻腔ぬぐい液はインフルエンザ A 及び B 抗原陰性、咽頭ぬぐい液は A 群及び B 群連鎖球菌陰性であった。被験者は入院し、気管支炎に対して抗生物質の投与が開始された。また、入院当日に Berinert も静脈内投与された。同月 19 日、被験者は退院し、セフロキシム 500 mg 1 日 2 回の服用を継続することとした。同月 29 日、セフロキシムの服用を終了し、その時点ですべての症状が回復したと報告された。

気管支炎は最終診断として退院サマリーに記録され、転帰は回復であった（翌年 4 月 1 日、治療期 2 Day 135）。

本重篤な有害事象（気管支炎）は、別の原因として感染／合併症が報告されたため、治験責任医師は CSL830 との因果関係を否定した。治験依頼者は、同じ理由で本重篤な有害事象の因果関係を否定した。

同年 6 月 21 日、被験者は治験薬の投与中断又は用量変更なく試験を完了した。

被験者番号	[redacted]223-0002	年齢、性別	6[redacted]歳、男性
重篤な有害事象： 重症度、因果関係、転帰	肺炎：重度、関連なし、回復 HAE：重度、関連なし、回復		
重篤な有害事象発現時の 投与内容	CSL830 60 IU/kg（肺炎発現時） CSL830 80 IU/kg（HAE 発現時）		

HAE 予防として CSL830 60 IU/kg を皮下投与中（投与開始日：20[redacted]年 2 月 2 日）に肺炎及び HAE が発現した。被験者は、関連する既往に HAE 1 型、高血圧、高脂血症、肥満、変形性関節症及び 2 型糖尿病を有しており、BMI は 39.2 kg/m^2（過体重）であった。関連する前治療薬／併用薬は、Berinert（人血漿由来 C1-INH）1,500 IU、フィラジル（イカチバント）30 mg、ディオバン（バルサルタン）80 mg、カルベジロール 25 mg、Invokana（カナグリフロ

ジン）200 mg、レベミル（インスリンデテミル注射液）24 IU、グリメピリド 4 mg、メトホルミン 1,000 mg 及びアトルバスタチン 40 mg であった。

同年 12 月 26 日（Day 328）、被験者は妻に伴われて救急外来を受診し、妻によれば、被験者には脱力悪化及び発熱が認められた。体温は 37.7°C であった。胸部 X 線検査で右中肺に肺炎と一致する淡い陰影が認められた。胸部 CT スキャンで、右上肺内に肺炎と一致する高密度の限局性気腔硬化が認められたが、発現時期は不明であった。診断後すぐにゾシン（注射用タゾバクタム・ピペラシリン）3.375 g 及びバンコマイシン 2.5 g の静脈内投与が開始され、抗生物質投与と支持療法を継続するため入院した。

同日の関連する臨床検査所見は、単球数及び好中球数の増加を伴う白血球数増加であった。

同月 29 日（Day 331）、肺炎が回復したため、アジスロマイシン 250 mg/日（経口）を 1 週間分処方されて退院した。治験責任医師は本重篤な有害事象と CSL830 とは因果関係なしと評価し、被験者は投与を中断することなく試験を継続した。転帰は回復であった。

翌年 8 月 18 日、継続投与期中に CSL830 皮下投与の用量が 80 IU/kg に増量された。増量後試験終了までに HAE 発作が 20 回発現した。翌月 28 日には、重度の喉頭 HAE 発作が発現した（eCRF 参照）。

翌年 10 月 11 日（継続投与期の CSL830 投与の翌日）に、重篤な有害事象である遺伝性血管浮腫（喉頭発作）が発現し、被験者は入院した。喉頭 HAE 発作の症状が発現し始め、レスキュー薬としてフィラジル（イカチバント）30 mg が投与された。レスキュー薬により症状は改善したが回復しなかったため、その後、被験者は更なる医学的管理及び観察のために入院した。同月 13 日、C1-INH 活性は 88.50%、C1-INH タンパク量は 0.2175 mg/mL、C4 タンパク量は 24.20 mg/dL であった。同日、被験者は退院し、本重篤な有害事象は同月 17 日に回復した。

本重篤な有害事象は、治験責任医師により CSL830 との因果関係なしと評価され、被験者は投与を中断することなく試験を継続した。翌年 9 月 20 日、被験者は試験を完了した。