目次

略語・略号一覧 3
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬効分類 6
2.5.1.2 病態の臨床的側面及び病態生理 7
2.5.1.3 臨床開発の科学的根拠 8
2.5.1.4 臨床開発計画の概要 9
2.5.1.5 規制当局との協議 14
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準 14
2.5.1.7 外国臨床データの利用 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1 薬物動態 17
2.5.3.2 PD 18
2.5.3.3 母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析 19
2.5.3.4 ER 解析 21
2.5.3.5 内因性要因及び外因性要因 23
2.5.3.6 申請用法及び用量の設定根拠 23
2.5.3.7 臨床薬理の結論 25
2.5.4 有効性の概括評価 26
2.5.4.1 対象集団 27
2.5.4.2 HAE 疾患の有効性評価項目 28
2.5.4.2.1 月間 HAE 発作回数の減少 29
2.5.4.2.2 患者報告アウトカム指標 34
2.5.4.3 部分集団における有効性 35
2.5.4.4 有効性の結論 36
2.5.5 安全性の概括評価 38
2.5.5.1 曝露状況 38
2.5.5.2 有害事象 39
2.5.5.2.1 有害事象の概要 39
2.5.5.2.2 死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象 41
2.5.5.2.3 特に注目すべき有害事象 41
2.5.5.2.4 副作用 42
2.5.5.3 免疫原性 42
2.5.5.4 臨床検査結果及びその他の安全性所見 42

2.5.5.5 部分集団における安全性 43
2.5.5.6 市販後の使用経験 44
2.5.5.7 安全性の結論 44
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 45
2.5.6.1 治療の背景 45
2.5.6.1.1 疾患又は症状 45
2.5.6.1.2 現行の治療 45
2.5.6.2 ベネフィット 46
2.5.6.3 リスク 49
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 50
2.5.7 参考文献 53

表 目次

表 2.5-1 CSL312 臨床開発プログラムの概要 11
表 2.5-2 3001 試験の HAE 被験者における CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後 200 mg を月 1 回皮下投与後のモデルにより予測した CSL312 PK パラメータの要約 20
表 2.5-3 6 ヵ月間の治療期における月間 HAE 発作回数（ITT Analysis Set、3001 試験） 30
表 2.5-4 年齢区分別部分集団の月間及び年間 HAE 発作回数（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析） 36
表 2.5-5 副作用 42

図 目次

図 2.5-1 母集団シミュレーション: 青少年集団及び成人集団における $AUC_{tau,ss}$ による HAE 相対リスク 22

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AE-QoL	Angioedema Quality of Life (Questionnaire)	腫れを繰り返す患者の生活の質（についての質問票）
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{tau,ss}$	Area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval at steady state	定常状態における 1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
C1-INH	C1-esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
C1-INH HAE	Hereditary angioedema with C1-esterase inhibitor deficiency	C1-インアクチベーターの異常を伴う遺伝性血管性浮腫
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Systemic clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max, ss}$	Maximum plasma concentration	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{min, ss}$	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSL312	Garadacimab; Factor XIIa inhibitor monoclonal antibody	ガラダシマブ、抗活性化第 XII 因子モノクローナル抗体
CSR	Clinical study report	総括報告書
C_{trough}	Trough plasma concentration	トラフ時の血漿中薬物濃度
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	欧州アレルギー臨床免疫学会
EC_{50}	Concentration achieving half-maximal effect	50%効果濃度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level	－
ER	Exposure-response (analysis)	曝露-反応（解析）
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FXI	Factor XI	第 XI 因子
FXII	Factor XII	第 XII 因子
FXIIa	Activated factor XII	活性化第 XII 因子
FXII HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII mutation	C1-インアクチベーター正常で第 XII 因子遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
IA2	Interim analysis 2	2 回目の中間解析

略語・略号	英語	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
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
INR	International normalized ratio	国際標準比
MCID	Minimal clinically important difference	臨床的に意義のある最小変化量
nC1-INH HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor	C1-インアクチベーターの正常な遺伝性血管性浮腫
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティデバイス
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PLG HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, plasminogen gene mutation	C1-インアクチベーター正常でプラスミノーゲン遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
QoL	Quality of life	生活の質
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
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
t_{max}	Time to reach maximum concentration in plasma	最高血漿中濃度到達時間
V_C	Volume of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V_P	Volume of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
V_Z	Volume of distribution during the elimination phase	消失相における分布容積
WAO	World Allergy Organization	国際世界アレルギー機構
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment：General Health	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般

表記規則

本文書に要約するすべての試験には、薬剤コード CSL312 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、CSL312_3001 試験は「3001 試験」と表記する。

これまでの開発期間を通じて、CSL312（ガラダシマブ）は「FXIIa antagonist monoclonal antibody（抗第 XIIa 因子モノクローナル抗体）」と記載されており、過去の関連する記録及び連絡文書でこの用語が使用されている。CSL312 は遺伝子組換え完全ヒト型 IgG4/λ モノクローナル抗体であり、血漿タンパク質 FXIIa の触媒ドメインに結合し、その触媒活性を強力に阻害する。CSL312 は FXIIa の活性部位に結合することでそのプロテアーゼ活性を阻害するもの（inhibitor）であり、アゴニストの作用を阻害するもの（antagonist）ではない。したがって、CSL312 は antagonist より inhibitor と識別するほうが科学的に正確である。この用語の改訂は、製品の活性や作用機序の理解の変更ではない。本文書では、ガラダシマブの正確な記述として、「FXIIa inhibitor monoclonal antibody（抗活性化第 XII 因子モノクローナル抗体）」を使用する。

なお、総括報告書では治験薬（CSL312）について PFS と記載している箇所は、本文書では CSL312 NSD と記載している。

CSL312 の長期安全性を検討する第 3 相試験である 3002 試験（実施中）では 3 回の中間解析を実施した。1 回目の中間解析（全被験者、データカットオフ日：2022 年 9 月 30 日）を先行する米国申請用に実施した。2 回目の中間解析（全被験者、データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日）及び 3 回目の中間解析（青少年被験者のみ、データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を本文書に記載し、各国の承認申請資料として用いている。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

HAE の根治療法は現時点ではなく、臨床症状は依然として生命を脅かす可能性のある発作を伴い重篤である。HAE 発作の予防又は治療として現在利用可能な治療法には、C1-INH 製剤、カリクレイン阻害薬及びブラジキニン受容体拮抗薬の静脈内投与、皮下投与又は経口投与がある。

これらの治療の進歩にもかかわらず、ブレイクスルー発作が頻繁に発現し、疾患の活動性が高く、一部の患者では依然として生命を脅かす喉頭発作を発現する可能性が高い。喉頭発作は、約 50%の C1-INH HAE 患者で生涯のうちに発現すると推定されることから、依然として患者の疾病負荷及び QoL に対処するアンメット・メディカル・ニーズが存在する［Depetri et al, 2019］。発作の発現に伴う不確実性は不安や恐怖を生み出し、HAE 患者の QoL に大きな影響を与える。HAE 発作の発現は予測不能であり、全体的な疾患重症度は HAE 患者間で大きく異なるため、発作を取り除く又は HAE 発作の頻度及び重症度を確実に軽減する有効な治療に対するアンメット・メディカル・ニーズは依然として存在する。さらに、静脈へのアクセス、頻回投与の必要性及び忍容性の問題に関連する治療負荷は、これらの治療計画に対する患者のコンプライアンス、ひいては HAE 患者の医学的転帰に負の影響を及ぼす可能性がある［Maurer et al, 2022］。このような状況を踏まえ、HAE 患者における上述のアンメット・メディカル・ニーズに対処するため、CSL312（ガラダシマブ）の開発を計画した。開発では意味のある臨床的有効性指標、良好な安全性及び忍容性プロファイル、並びに患者のコンプライアンスの促進、治療負荷の軽減及び投与利便性の向上に寄与できる重要な要素である投与量、製品仕様及び用法及び用量に焦点を当てた。

CSL312 は新規の遺伝子組換え完全ヒト型 IgG4/λ モノクローナル抗体であり、FXIIa を阻害することで、HAE 発作に至る一連の事象を阻害する（2.5.1.1）。CSL312 は、良好な安全性及び忍容性プロファイルを有し、HAE 発作回数を減少させるという頑健な有効性を有し、治療効果が早期に発現しかつその後も予防効果を維持する。また、月 1 回の簡便な皮下投与であることから、HAE 発作の予防を大きく前進させている。したがって、申請適応症において、CSL312 は HAE 患者におけるアンメット・メディカル・ニーズを充たすことが期待される。

2.5.1.1 薬効分類

CSL312 は新規の遺伝子組換え完全ヒト型 IgG4/λ モノクローナル抗体であり、血漿タンパク質 FXIIa の触媒ドメインに結合し、その触媒活性を強力に阻害する。CSL312 はチャイニーズハムスター卵巣細胞で発現し、ジスルフィド結合で架橋された重鎖 2 本と軽鎖 2 本からなる、IgG4 モノクローナル抗体に典型的な構造を有する。

FXII は血漿接触系の主要開始因子である［Renné et al, 2012］。接触系はプロテアーゼカスケードで、FXII、FXI、血漿プレカリクレイン、及び非酵素的補因子高分子量キニノーゲンが関与している。FXIIa は FXI の活性化を介しフィブリン形成を誘発し、さらにカリクレイン―キニン系

を介して炎症性メディエーターであるブラジキニンの産生も誘導する。したがって、FXIIa は凝固系を活性化するとともに炎症を誘発する作用を有する。急性 HAE 発作中の患者において、HAE における腫脹のメディエーターであるブラジキニン産生は増加し［Nussberger et al, 1998；Nussberger et al, 1999］、血漿中 FXIIa 濃度は寛解時の濃度と比較して上昇している［Csuka et al, 2015；Cugno et al, 1996］。CSL312 は、FXIIa 阻害を介しプレカリクレインのカリクレインへの活性化及びブラジキニン産生を抑制するファースト・イン・クラスの治療薬となり得る。

2.5.1.2 病態の臨床的側面及び病態生理

HAE は遺伝性の希少疾患であり、3 つの病型が知られている［Bork et al, 2000；Rosen et al, 1965］。HAE 1 型及び 2 型は、補体 C1-INH の遺伝子異常に起因し［Donaldson and Evans, 1963］、血漿中 C1-INH 濃度の低下（HAE 1 型）又は血漿中濃度は正常であるが、C1-INH の機能低下（HAE 2 型）をそれぞれ特徴とする［Cicardi et al, 2014；Zuraw et al, 2010］。HAE 1 型と HAE 2 型を合わせて、C1-INH HAE と分類する。HAE の第 3 の病型である nC1-INH HAE は、C1-INH の血漿レベル及び機能は正常で、4 つの遺伝子変異に対し繰り返し報告されているが、基礎となる病態生理はほとんど理解されていない。これら 4 つの変異のうち、ブラジキニンの主要な役割を裏付ける臨床エビデンスが存在する変異は、FXII 遺伝子変異及びプラスミノーゲン遺伝子変異の 2 つである［Bork et al, 2018；Cicardi and Zuraw, 2018；Dewald, 2018］。

C1-INH はブラジキニンの生成を調節するセリンプロテアーゼ阻害剤であり、FXII 及びカリクレインを含む多数の血漿接触系プロテアーゼの主要な阻害剤である［Davis et al, 2010］。C1-INH 異常によりこれらの系の調節障害が生じると、血管作動性ペプチド（例：ブラジキニン）の産生が制御不能となり、血管透過性の亢進及び身体組織への過剰な体液貯留により炎症が促進される［Kaplan and Joseph, 2010］。C1-INH HAE 患者における C1-INH 機能不全又は欠如は、ブラジキニンの過剰産生及び制御不能な腫脹を伴う発作をもたらす。前述のように、nC1-INH HAE の基礎となる病態生理はほとんど理解されていないものの、ブラジキニンを介した腫脹に至る血漿接触系の調節不全が示唆されている［Björkqvist et al, 2015；Bork et al, 2000］。

C1-INH HAE の推定有病率に民族的な差異はなく、一般的に約 5 万人に 1 人と報告されている［Bowen et al, 2010；Constantino et al, 2012］。一方、nC1-INH HAE の有病率は不明である［Cicardi et al, 2010；Nasr et al, 2016］。本邦における HAE 患者数は約 2,300～3,000 人と推定されている［Yamamoto et al, 2023］。HAE の発作は、臨床的には局所的な皮膚の腫脹（四肢の浮腫、顔面の浮腫、陰部の浮腫）、日常生活に支障をきたす痛み（消化管）、及び潜在的に生命を脅かす喉頭の発作を特徴とする［Bork, 2008］。急性腫脹を伴う発作は外傷によって誘発されることもあり、外傷は偶発的なものであれ、歯科処置、内科的介入、外科的処置後のものであれ、いずれでも起こりうる。発作は痛みを引き起こし、外観を損ない、機能障害をもたらし、ときに死に至ることもある［Davis, 2008］。危険因子には、精神的及び身体的ストレス、疲労、発熱状態、急性疾患、外傷、感染、妊娠及び月経がある。

HAE 患者は重大な疾病負荷を負っている。HAE 発作の予測不能な性質と重症度は、患者の QoL に日常的に影響を及ぼす［Craig et al, 2012；Gower et al, 2011；Zuraw et al, 2013］。HAE は身体機能、精神的健康（うつ病及び不安を誘発する）、仕事や学校における生産性に有害な影響を及ぼす［Lumry et al, 2010］。発作の頻度、重症度及び期間に応じて、患者は最大年間 100 日程度 HAE の症状により衰弱する可能性がある［Gower et al, 2011］。生命を脅かす喉頭発作が発現する可能性は、HAE における最も深刻な懸念事項である［Bork et al, 2003］。

HAE の発症年齢は様々である。多くの患者の初発は小児期又は青年期であり、発症年齢の範囲は 4.4～18 歳、初回発作時の平均年齢は 10 歳である［Cicardi et al, 1982；Farkas et al, 2017］。症状の早期発現はより重度の疾患経過を辿り［Bork et al, 2006］、発作はより重度となり、特に女性患者では思春期に症状が悪化する［Farkas et al, 2017］。したがって、青少年及び成人患者における HAE 発作を予防する有効かつ安全な治療法が求められている。

HAE 患者に対して承認された予防治療が存在するものの、すべての HAE 発作が予防できるわけではなく、多くの患者は発作が発現している。安全性及び忍容性プロファイルが良好で、投与頻度の少ない有効かつ信頼性の高い追加の治療選択肢が、HAE 患者、特に既存治療に忍容性がない患者又は既存治療で十分な効果が得られない患者に提供されることが望ましい。

2.5.1.3　臨床開発の科学的根拠

急性発作の予防及び治療のために承認された治療法が複数存在する（2.5.6.1.2）。しかし、これらの予防治療により、すべての HAE 発作が抑制できるわけではなく、多くの患者では発作が発現する。現在の予防治療の限界として、頻繁なブレイクスルー発作（疾患の活動性が高く、一部の患者では依然として生命を脅かす喉頭発作が発現する）、静脈内投与の負荷、頻回投与の必要性及び忍容性の問題がある。したがって、さらなる治療の選択肢が必要とされている。

WAO/EAACI の勧告では、HAE の治療目標は「疾患の完全なコントロールと患者の生活の健全化を達成すること」とされており、これは長期予防によって達成できることとされている［Maurer et al, 2022］。HAE 疾患の完全なコントロールとは、発作が全く起こらなくなることを意味する［Maurer et al, 2022］。現在承認されている予防治療では HAE 発作が完全に消失することはないため、HAE の予防治療の開発は、有効性、忍容性及び投与の簡便性の向上に焦点が当てられる［Fijen et al, 2021］。無発作の患者の割合及び無発作期間の評価は重要な指標であり、予防治療の有効性並びに疾病負荷の軽減及び QoL への影響を評価する上で臨床的に意義のあるエンドポイントの一つである。さらに、米国 Hereditary Angioedema Association が Hereditary Angioedema International と共同で実施した最近の調査では、1 ヵ月間無発作であることが AE-QoL で測定した健康関連 QoL の改善と関連していることが明らかになった。そして、この改善は 3 ヵ月間無発作の場合にさらに向上する［Castaldo et al, 2021］。HAE 発作は患者の家族及び患者自身の個人的、社会的、職業的及び精神的幸福に大きな影響を及ぼすため、初回投与からの発作の早期予防及びその効果の長期にわたる持続は、疾病負荷を最小限に抑える上で極め

て重要である。HAE の国際的な診療ガイドラインでは、予防治療の成功には高いコンプライアンスが必要であるとされている［Maurer et al, 2022］。

CSL312 は、C1-INH HAE の予防のための新規の作用機序を有し、有効性が高く、忍容性に優れ、信頼性の高い新たな治療選択肢を提供する可能性がある。また、現在 nC1-INH HAE 患者に対する治療はないが、CSL312 は、nC1-INH HAE 患者（中でも FXII 変異を有する患者）に対する治療選択肢となる可能性がある。さらに、CSL312 は AI による月 1 回投与で利便性が高い。CSL312 は、HAE の治療効果の発現が不確実であることに起因する疾病負荷に対処し、治療負荷を軽減する有効な治療となる可能性がある。また、CSL312 の安全性及び忍容性プロファイルは良好であることから、投与量が少なく、月 1 回の皮下投与で侵襲性が低く、コンプライアンスが向上し、治療負荷が軽減されると考えられる。CSL312 は、治療効果が早期に発現し、かつ持続するだけでなく、月 1 回皮下投与という簡便で、非常に有効かつ安全で信頼性の高い治療を必要とする患者にとって、治療上の大きなベネフィットをもたらす。

カリクレイン―キニン系阻害の新規標的を有する CSL312 は、HAE 被験者を対象とした臨床開発プログラムで得られた頑健な臨床的な根拠によって裏付けられているとおり、有効かつ忍容性が良好な新規治療法である。本申請で提示したデータから、CSL312 は青少年被験者（12 歳以上）及び高齢被験者を含む HAE 被験者に頑健な臨床的ベネフィットをもたらすことが示され、用量依存的又は年齢依存的な安全性の懸念は認められなかったことから、これらの集団で特定された医療ニーズに対応することができる。さらに、CSL312 は月 1 回皮下投与という利便性があり、HAE 発作の予防に早期に効果を発揮し、効果を持続させ、疾病負荷を軽減し、QoL を改善する。

2.5.1.4 臨床開発計画の概要

CSL312 の臨床開発プログラムは、12 歳以上の患者において、CSL312 が HAE 発作を予防するエビデンスを提供するようデザインした。CSL312 の臨床開発プログラムは、HAE 発作の予防（月間 HAE 発作回数の減少）に関する十分な安全性及び有効性のエビデンスが得られるように計画した。また、本臨床開発計画では、HAE 患者の疾病負荷の軽減及び QoL の改善など、その他の臨床的に意義のある評価指標についても検討している。

臨床開発プログラムでは、規制当局及び HAE の専門家の意見を取り入れて CSL312 の有効性、安全性、PK 及び PD プロファイルを十分に検討した。臨床開発プログラムは計 6 試験（5 試験が完了［第 3 相試験 1 試験、第 2 相試験 1 試験、及び第 1 相試験 3 試験］、1 試験が実施中［長期継続第 3b 相試験］）で構成される（表 2.5-1）。

第 3 相試験（3001 試験）の成績から、成人被験者及び青少年被験者（12 歳以上）における HAE 発作の予防に対する CSL312 の有効性及び安全性が示された。臨床開発プログラムに組み入れられた被験者集団は、C1-INH HAE 被験者（1 型及び 2 型）及び nC1-INH HAE 被験者（FXII HAE 及び PLG HAE）であった。特に、CSL312 の FXIIa を阻害するという新規作用機序は、C1-INH HAE 被験者（1 型及び 2 型）及び FXII HAE 被験者の治療パラダイムを改善する。

臨床開発プログラムには FXII HAE 被験者 2 例（2001 試験から 3002 試験に移行、2.7.3.2.2 参照）を組み入れたため、この FXII HAE 被験者における CSL312 の効果を評価する貴重な機会となった。

3001 試験の有効性の主要評価項目は、治療期間中の月間 HAE 発作回数とした。HAE 発作は、臨床医及び HAE 患者にとって関心のある主要なアウトカムであり、月間 HAE 発作回数は、HAE 発作予防の適応に対する規制当局の承認のために使用される臨床試験で確立された評価項目である。

臨床試験の対象集団の選択に使用した基準は、実臨床で治療対象となる HAE 患者を代表するものであり、得られた結果を目的とする患者集団に一般化することができる［Banerji et al, 2017；Banerji et al, 2018］。

CSL312 の臨床開発プログラムに含まれる臨床試験の一覧表をモジュール 5.2 に示す。各試験の要約をモジュール 2.7.6、2.7.3.2 及び 2.7.4.1.1.1 に示す。

表 2.5-1　CSL312 臨床開発プログラムの概要

試験番号 評価／参考 実施状況 添付資料番号	相 試験デザイン	主要目的	対象集団 年齢中央値（範囲） 部分集団	治療 投与経路・用量
3001 試験（ピボタル試験） 評価資料 完了 5.3.5.1	第 3 相 多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較	有効性	対象集団：HAE 1 型又は 2 型被験者 64 例[a]（女性 38 例、男性 26 例） 年齢中央値（範囲）：41.0 歳（12～69 歳） 部分集団： 12～17 歳：6 例、18 歳以上：58 例 日本人：6 例、外国人：58 例	CSL312 群[b]：初回用量として CSL312 400 mg（200 mg［NSD］を 2 回）を SC 投与し、その後 200 mg（NSD）を月 1 回 SC 投与 プラセボ群：同用量のプラセボ（NSD）
3002 試験 評価資料 実施中（IA2［全被験者、データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日］及び IA3［青少年被験者のみ、データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］） 5.3.5.2	第 3b 相 多施設共同、非盲検	安全性	対象集団：HAE 患者 161 例（女性 101 例、男性 60 例） 年齢中央値（範囲）：42.0 歳（13.0～73.0 歳） 部分集団 12～17 歳：10 例[c]、18 歳以上：151 例 日本人：12 例、外国人：149 例 アジア人：22 例、非アジア人：139 例	2001 試験又は 3001 試験に参加した被験者[b]：CSL312 200 mg（NSD）を月 1 回、12 回（投与期間 12 ヵ月）以上 SC 投与 新規登録被験者[b]：初回用量として CSL312 400 mg（200 mg「NSD」を 2 回）を SC 投与し、その後 200 mg（NSD）を月 1 回、11 ヵ月以上 SC 投与

試験番号 評価／参考 実施状況 添付資料番号	相 試験デザイン	主要目的	対象集団 年齢中央値（範囲） 部分集団	治療 投与経路・用量
2001 試験 評価資料 完了 5.3.5.1	第 2 相 多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験（TP1）、非盲検、並行群間比較試験（TP2）	有効性	対象集団： *C1-INH HAE* TP1 盲検：32 例（女性 18 例、男性 14 例） TP1 非盲検：6 例（女性 3 例、男性 3 例） TP2 非盲検：38 例（女性 21 例、男性 17 例） *FXII/PLG HAE* TP1 非盲検：6 例（女性 6 例） TP2 非盲検：2 例（女性 2 例） 年齢中央値（範囲）： *C1-INH HAE* TP1 盲検：39.5 歳（20～65 歳） TP1 非盲検：30.5 歳（21～64 歳） TP2 非盲検：39.0 歳（20～65 歳） *FXII/PLG HAE* TP1 非盲検：39.5 歳（3[redacted]～5[redacted] 歳） TP2 非盲検：39.5 歳（3[redacted]～4[redacted] 歳） 部分集団：該当なし	*C1-INH HAE* TP1 盲検： 初回用量として CSL312 40 mg を IV 投与後、CSL312 75 mg を 4 週に 1 回 SC 投与 初回用量として CSL312 100 mg を IV 投与後、CSL312 200 mg を 4 週に 1 回 SC 投与 初回用量として CSL312 300 mg を IV 投与後、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回 SC 投与 初回用量としてプラセボを IV 投与後、プラセボ 4 週に 1 回 SC 投与 TP1 非盲検：CSL312 400 mg を 2 週に 1 回 SC 投与（初回用量なし） TP2 非盲検：CSL312 200 mg[d] 又は 600 mg[e] 4 週に 1 回 SC 投与 *FXII/PLG HAE* TP1 非盲検：初回用量として CSL312 300 mg を IV 投与後、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回 SC 投与 TP2 非盲検：CSL312 600 mg を 4 週に 1 回 SC 投与
1001 試験 参考資料 完了 5.3.3.1	第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験	安全性	対象集団：健康被験者 48 例（選択基準に基づき全員男性） 年齢中央値（範囲）：IV 投与コホート全体で 20.98～27.62 歳（19.22～43.95 歳） SC 投与コホート全体で 27.48～33.24 歳（20.36～41.06 歳） 部分集団：該当なし	*IV 投与コホート* CSL312：0.1、0.3、1、3、及び 10 mg/kg を 60 mL の用量で 60（±5）分かけて単回 IV 投与 プラセボ：実薬と同用量のプラセボ *SC 投与コホート* CSL312：1、3 及び 10 mg/kg を単回 SC 投与 プラセボ：実薬と同用量のプラセボ

試験番号 評価／参考 実施状況 添付資料番号	相 試験デザイン	主要目的	対象集団 年齢中央値（範囲） 部分集団	治療 投与経路・用量
1003 試験 評価資料 完了 5.3.4.1	第 1 相 2 パート、非盲検、単施設、単回投与、用量漸増試験	PK	対象集団： *パート A（SC 投与コホート）：*日本人健康被験者 12 例（コホート 1a）、白人健康被験者 13 例（コホート 1b）、日本人健康被験者 4 例（コホート 2）（女性計 18 例、男性 11 例） *パート B（IV 投与コホート）：*日本人健康被験者 8 例（各コホート 4 例）（女性 3 例、男性 5 例） 年齢中央値（範囲）： *パート A（SC 投与コホート）：*41.0 歳（18～55 歳） *パート B（IV コホート）：*39.5 歳（23～52 歳） 部分集団：該当なし	*パート A（SC 投与コホート）*[b]：CSL312（NSD）200 mg（コホート 1a 及びコホート 1b）又は 600 mg（コホート 2）を Day 1 に単回 SC 投与 *パート B（IV 投与コホート）：* CSL312（バイアル）3 mg/kg（コホート 3）又は 10 mg/kg（コホート 4）を Day 1 に単回 IV 投与
1004 試験 評価資料 完了 5.3.1.2	第 1 相 単施設、ランダム化、非盲検、単回投与、並行群間比較試験	PK	対象集団：NSD：健康被験者 66 例（女性 28 例、男性 38 例）、AI：健康被験者 66 例（女性 30 例、男性 36 例） 年齢中央値（範囲）：NSD：35.0 歳（18～54 歳）、AI：35.0 歳（20～55 歳） 部分集団：機器、注射部位及び体重別の記述的 PK サブグループ解析	CSL312 NSD[b]：NSD を用いて 200 mg を単回 SC 投与 CSL312 AI[f]：AI を用いて 200 mg を単回 SC 投与

AI = オートインジェクター；C1-INH HAE = C1-インアクチベーターの異常を伴う遺伝性血管性浮腫；CSR = 総括報告書；FXII/PLG HAE = C1-インアクチベーター正常で第 XII 因子又はプラスミノーゲン遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫；HAE = 遺伝性血管性浮腫；IA2 = 2 回目の中間解析；IA3 = 3 回目の中間解析；iCSR2 = 2 回目の中間解析総括報告書；IV = 静脈内； NSD = ニードルセーフティデバイス；PFS = プレフィルドシリンジ；PK=薬物動態；SC = 皮下；TP = 投与期 1；TP2 = 投与期 2

a プラセボ群の 1 例は、盲検化された治験薬に誤ってランダム化され、治験薬を投与されなかったため、ランダム化後の解析に含めなかった。

b CSR では、治験薬（CSL312）を PFS と記載した。ただし、本モジュールでは PFS を CSL312 NSD と記載する。

c 1 例は、3001 試験のスクリーニング時に青少年（17 歳）であったが、3002 試験への移行時に成人であった（18 歳になった）。当該被験者は成人として 3002 試験に組み入れられ、解析された（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.1.1 及び 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.3.1）。

d TP2 で CSL312 200 mg を 4 週に 1 回 SC 投与された C1-INH HAE 被験者は、治験実施計画書に従い、治験責任医師の判断で CSL312 400 mg を 4 週に 1 回 SC 投与に増量することができた。

e TP2 で CSL312 600 mg を 4 週に 1 回 SC 投与された C1-INH HAE 被験者は、2001 試験の治験実施計画書改訂第 2 版に従い、用量を 200 mg の 4 週に 1 回 SC 投与に減量した。

f AI（CSL312 200 mg AI）は、CSL312 200 mg NSD と同じ PFS を含む機器である。

Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR; Module 5.3.4.1, Study 1003 CSR; Module 5.3.1.2, Study 1004 CSR; Module 5.3.5.1, Study 2001 CSR; Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR; Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2.

2.5.1.5 規制当局との協議

開発計画、製造販売承認申請の内容及び時期について FDA、EMA 及び PMDA と協議した。規制当局からの助言を踏まえ、臨床開発計画を策定した。関連資料をモジュール 1 に示し、主な協議内容を以下に要約する。

FDA

Type B End of Phase 2 Meeting を 20[redacted]年[redacted]月に実施し、臨床開発計画及び単一ピボタル試験である 3001 試験（第 3 相試験）の[redacted]を協議した。さらに、3001 試験及び長期非盲検継続投与試験である 3002 試験の[redacted]についても協議した。協議の結果、重要な変更点として、プラセボ対照試験である 3001 試験の[redacted]した。

Type C Meeting を 20[redacted]年[redacted]月に実施し、[redacted]について合意した。[redacted]しなかった。

Type B Pre-biologics License Application Meeting を 20[redacted]年[redacted]月に実施し、[redacted]についても合意した。

EMA

単一ピボタル試験である 3001 試験及び非盲検継続試験である 3002 試験を含む[redacted]に関する Scientific Advice を 20[redacted]年[redacted]月に Committee for Medicinal Products for Human Use から得た。治験実施計画書の作成時には、[redacted]などに関する助言を考慮した。

PMDA

医薬品第 2 相試験終了後相談を 20[redacted]年[redacted]月に実施し、[redacted]について助言を得た。PMDA は、[redacted]について合意した。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準

CSL312 の臨床開発プログラムは、ICH の「医薬品の臨床試験の実施の基準」ガイドライン、本邦の「医薬品の臨床試験の実施の基準」ガイドライン及び治験依頼者の臨床研究開発の標準業務手順書に準拠して実施した。

2.5.1.7 外国臨床データの利用

第 3 相試験には全世界から HAE 被験者を組み入れ、日本人被験者及びアジア人被験者も含まれた（表 2.5-1）。これらの被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、典型的な臨床試験及び HAE 患者レジストリに含まれる HAE 集団と同様であった（2.5.4.1）。民族及び人種別の部分集団で有効性及び安全性を評価した（2.5.4.3 及び 2.5.5.5）。HAE 被験者の PK を比較したところ、人種又は民族は CSL312 の PK に意義のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.5.5）。

臨床試験を実施した国を表 2.7.4-1 に示す。外国の臨床試験を含む本申請に用いたすべての臨床試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準」ガイドライン（ICH E6［R2］）に準拠した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

CSL312 を静脈内投与時と比較した皮下投与時のバイオアベイラビリティは 1001 試験で確認され（2.5.3.1 及び 2.7.2.2.1.1）、CSL312 を AI を用いて皮下投与した場合と NSD を用いて皮下投与した場合の相対的バイオアベイラビリティは 1004 試験により確認されている（2.5.3.1 及び 2.7.2.2.1.3）。CSL312 を AI 及び NSD を用いて投与したときの PK は 1004 試験で評価され、2 種類の機器間で類似した PK が示された（2.5.3.1 及び 2.7.2.2.1.3）。

臨床開発期間中に製剤及び製造方法を変更したが、CSL312 の PK に変化はみられなかった（2.5.3）。第 2 相試験では 100 mg/mL 製剤を使用し、第 3 相試験では市販後に使用予定の 170 mg/mL 製剤を使用した。第 2 相試験用製剤と第 3 相試験用製剤の間で、PK に対する影響は認められなかった（2.5.3.1）。

ガラダシマブは [redacted] から、[redacted] に対するスクリーニング後に単離された親抗体 3F7 の親和性成熟変異体である。有効成分は、安定剤を含むヒスチジン緩衝液中に 170 mg/mL の含量で製剤化されている（表 2.7.1-1）。

ガラダシマブの最終製剤のウイルス安全性は、発現系のウイルス試験、細胞培養工程における動物及びヒト由来の成分を含まない培地の使用、並びに製造工程におけるウイルス除去／不活化工程の導入を組み合わせて保証している。

CSL312 は、有効成分であるガラダシマブを 200 mg 含有する PFS に NSD 又は AI を取り付けた皮下投与用コンビネーション製品として開発されている。NSD 及び AI はどちらも針刺し損傷の防止対策が施されており、予め決められた 1 回分の用量（ガラダシマブ 200 mg/1.2 mL）を皮下投与する製剤である。CSL312 AI 及び CSL312 NSD は同じ PFS で構成されている。CSL312 は、医療従事者若しくは介護者による皮下投与、又は患者による自己投与として使用される。

PK 解析用ヒト血漿試料中の CSL312 濃度、PD 解析用の血漿中 FXII 濃度及び FXIIa が介在するカリクレイン活性、並びに抗ガラダシマブ抗体を測定するために CSL312 の臨床開発プログラム中に使用した生体試料分析法の概要をモジュール 2.7.1 に示す。すべての分析法について臨床試験試料を用いてバリデーションを実施した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

第 1 相試験 3 試験（1001 試験、1003 試験及び 1004 試験：すべて完了）、第 2 相試験 1 試験（2001 試験：完了）、第 3 相試験 1 試験（3001 試験：完了）及び第 3b 相非盲検継続投与試験 1 試験（3002 試験：実施中［2 回目の中間解析］）から本申請に用いた臨床薬理のデータが得られている（2.5.1.4 参照）。3002 試験の 2 回目の中間解析は、2023 年 2 月 13 日をデータカットオフ日として、青少年を含むすべての被験者を対象に実施した。3002 試験の 3 回目の中間解析は、青少年被験者 10 例中 8 例（80%）が 3002 試験における曝露期間が 12 ヵ月以上になった時点で実施した（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。なお、青少年被験者のみを対象とした 3 回目の中間解析は、[redacted]（20[redacted]年[redacted]月合意）に対する[redacted]に基づき実施した。本中間解析では、一部の解析に限定し、PK 及び PD 解析は実施していない。

これらの試験で得られた実測値は、母集団 PK モデリング、母集団 PK/PD モデリング及び ER 解析で得られたデータとともに、CSL312 の PK 及び PD の特性を十分明らかにしており、初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）の皮下投与後に月 1 回 200 mg の皮下投与という推奨用量を裏付けるものである。臨床薬理に関する詳細な情報は、モジュール 2.7.2 に記載している。

2.5.3.1 薬物動態

蓄積

CSL312 の蓄積に関する統計的な評価は実施していない。CSL312 200 mg を反復皮下投与したときの C_{trough} は一定であった（図 2.7.2-6）。

母集団 PK 解析では、CSL312 の初回用量を投与後、反復投与したときの明らかな蓄積は予測されなかった（2.7.2.3.3.3.1）。

用量比例性

CSL312 を単回静脈内投与後及び単回皮下投与後の曝露は、用量の増加に伴って増加した（表 2.7.2-12）。CSL312 を静脈内投与したときの曝露（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）の増加は、用量に比例した。皮下投与では、CSL312 を単回投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加は用量比例性を示し、C_{max} の上昇は用量比に比べて小さかった。1001 試験における CSL312 の用量比例性の解析の結果、単回静脈内投与では 0.1～10 mg/kg の範囲で、単回皮下投与では 1～10 mg/kg の範囲でこれらの所見が確認された（2.7.2.2.1.1）。

CSL312 を反復皮下投与後の用量比例性に関する解析は実施していない。しかし、反復投与後の曝露（$AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max}）の増加は単回投与後と一貫することがデータから示唆された（表 2.7.2-12）。

母集団 PK 解析の結果、静脈内投与後及び皮下投与後のどちらでも CSL312 の PK は用量に比例することが示唆された（2.7.2.3.3.3.1）。

吸収及び分布

CSL312 の単回静脈内投与後の t_{max} は、概ね投与後の初回の検体採取時点であった。CSL312 の単回皮下投与後の t_{max} は、約 1 週間後（中央値の範囲：133～169 時間）であった（2.7.2.3.1.3.1）。

1001 試験において、CSL312 皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティを 1～10 mg/kg の用量範囲で算出したところ、49.7%（範囲：42.4%～63.3%）であった（2.7.2.3.1.3.1）。

母集団 PK 解析により推定された t_{max}（137 時間［範囲：91.0～175 時間］）（表 2.7.2-6）は、実測値と同程度であった。母集団 PK 解析で得られたバイオアベイラビリティは 39%であった（表 2.7.2-16）。

母集団 PK 解析を用いて、2001 試験で使用した製剤と第 3 相試験（3001 試験及び 3002 試験）で使用した製剤を比較した（2.7.2.3.3.3.1）。100 mg/mL 製剤（2001 試験で使用）及び 170 mg/mL 製剤（3001 試験及び 3002 試験で使用）の定常状態における C_{trough} は同程度であった（図 2.7.2-11）。さらに、製剤ごとの予測血中濃度の実測値に対する標準化残差のプロットから、製剤は CSL312 の PK に影響を及ぼさないことが示唆された（図 2.7.2-12）。

AI 及び NSD による CSL312 200 mg を皮下投与後の CSL312 の曝露（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）は同程度であり、生物学的同等性の基準を満たした（1004 試験［2.7.2.2.1.3］及び表 2.7.2-5）。また、注射部位（腹部、大腿部、上腕部）及び機器にかかわらず、CSL312 の曝露（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）は同程度であった（図 2.7.2-4）

CSL312 の静脈内投与後の V_Z は 3.79～6.81 L で（表 2.7.2-12）、CSL312 の分布は血液容積に限られることが示唆された。これはモノクローナル抗体で予想されることである。母集団 PK 解析において、CSL312 の V_C 及び V_P はそれぞれ 2.37 L 及び 1.41 L と推定された（表 2.7.2-16）。

排泄

CSL312 の代謝経路は明らかにされていない。ヒト型 IgG4/λ モノクローナル抗体である CSL312 は、内因性 IgG と同様に異化経路を介して低分子ペプチド及びアミノ酸に代謝されると推察される（2.7.2.3.1.3.2）。

母集団 PK 解析から推定した CL（6.64 mL/h）、CL/F（21.7 mL/h）及び $t_{1/2}$（445 時間）は、ノンコンパートメント PK 解析より得られた静脈内投与後の CL（約 8.5 mL/h）、皮下投与後の CL/F（約 23 mL/h）、静脈内投与及び皮下投与後の $t_{1/2}$（いずれも約 420 時間）と同程度であった。

2.5.3.2 PD

すべての試験において、CSL312 の静脈内又は皮下投与後に、FXIIa が介在するカリクレイン活性の用量依存的な阻害が認められた（2.7.2.3.2）。

静脈内投与では、CSL312 3 mg/kg 投与後に、FXIIa が介在するカリクレイン活性のほぼ完全な阻害が認められ、10 mg/kg 投与後に完全な阻害が認められた。皮下投与では、CSL312 3 mg/kg、

10 mg/kg 又は 600 mg を投与したときに FXIIa が介在するカリクレイン活性のほぼ完全な阻害が認められた。CSL312 3 mg/kg 又は 10 mg/kg を静脈内投与又は皮下投与後の阻害は他の用量に比べて長時間持続した（図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2）。2001 試験では、CSL312 200 mg 皮下投与を含め、投与したすべての用量で FXIIa が介在するカリクレイン活性の用量依存的な阻害が認められた（2.7.2.2.1.4）。

1003 試験では、日本人コホートで、CSL312 200 mg 単回皮下投与後の CSL312 C_{max} 到達時に FXIIa が介在するカリクレイン活性がベースラインと比較して約 60%阻害され、その後ベースラインに回復した。白人コホートでは、CSL312 200 mg 単回皮下投与後の CSL312 C_{max} 到達時に FXIIa が介在するカリクレイン活性が、ベースラインと比較して約 40%阻害され、その後ベースラインに回復した（2.7.2.2.1.2）。

3001 試験における CSL312 投与後の FXIIa が介在するカリクレイン活性は経時的に一定であり、C_{trough} でベースラインに対して約 20%の阻害が認められた（2.7.2.2.1.5）。

3002 試験において、FXIIa が介在するカリクレイン活性は青少年被験者と成人被験者とで同程度であった（2.7.2.2.1.6）。

複数試験データを併合した母集団 PK/PD 解析の最終モデルから、CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与により、FXIIa が介在するカリクレイン活性がベースラインから約 60%阻害されると予測された（2.7.2.3.3.3.1 及び図 2.7.2-20）。

2.5.3.3 母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析

健康被験者を対象とした 1001 試験のデータを用いた母集団 PK 解析の結果、第 2 相試験の用法及び用量が支持された（2.7.2.3.3.1）。

健康被験者を対象とした 1001 試験及び HAE 被験者を対象とした 2001 試験のデータを用いた母集団 PK/PD 解析は、第 3 相試験の用法及び用量を支持するものであった（2.7.2.3.3.2.1）。

母集団 PK/PD の最終モデリング&シミュレーションでは、5 試験すべての併合データを用いて、母集団 PK/PD モデルを再推定、再評価し、最終モデルを構築した（2.7.2.3.3.3.1）。最終モデルを用いて、3001 試験のすべての被験者の曝露をシミュレーションした（表 2.5-2）。

表 2.5-2　3001 試験の HAE 被験者における CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後 200 mg を月 1 回皮下投与後のモデルにより予測した CSL312 PK パラメータの要約

Metric	Mean (SD)	Geometric Mean (%CV)	Median (Range)
$AUC_{tau,ss}$ (µg•h/mL)	10,300 (3380)	9770 (40.7)	9290 (4340, 18,200)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	21.2 (6.58)	20.2 (38.3)	20.0 (9.64, 34.7)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	9.30 (3.73)	8.53 (55.6)	8.86 (2.12, 20.2)
t_{max} (hours)	—	—	137 (91.0, 175)
CL/F (L/hr)	0.0217 (0.00793)	0.0205 (40.7)	0.0215 (0.0110, 0.0460)
V_C/F (L)	7.42 (4.20)	6.62 (57.7)	6.02 (3.04, 22.8)
$t_{1/2}$ (hours)	445 (97.4)	434 (25.0)	434 (244, 669)

$AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval at steady state; CL/F = apparent systemic clearance; Cmax,ss = maximum plasma concentration at steady state; Cmin,ss = minimum plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; HAE = hereditary angioedema; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; tmax = time to reach maximum plasma concentration; V_C/F = apparent volume of the central compartment.
Note: N = 39 subjects from Study 3001.
Source: Table 2.7.2-6.

母集団 PK/PD の最終併合解析の結論は以下のとおりであった。

- 母集団 PK 解析：
  - CSL312 の PK は、一次吸収及び一次消失を含む 2 コンパートメント PK モデルにより適切に説明された。
  - 体重は CL 及び V_C の変動を説明する重要な共変量であり、体重が軽い被験者で曝露が高かった。しかし、ER 解析では、体重範囲全体にわたって月間 HAE 発作回数に差は認められなかった。したがって、体重の差に臨床的な意義はないと考えられる。
  - HAE 被験者集団では、CL、V_C 及び $AUC_{tau,ss}$ は注目した他のすべての共変量（性別及び日本人と外国人など）にかかわらず同程度であった。
  - 健康被験者 vs HAE 被験者、中国人被験者 vs 非中国人被験者、並びにベースラインの血清クレアチニン、ビリルビン及び ALT の影響を検討したが、CSL312 の CL 及び $AUC_{tau,ss}$ は基準範囲内（80%～125%）であり、に臨床的に意義のある影響は認められなかった。

- 母集団 PK/PD 解析：
  - CSL312 投与後の PD（FXIIa が介在するカリクレイン活性のベースラインに対する比率）は、構築した母集団 PK モデルと関連付けた推定された形状パラメータ γ を含む直接反応モデルにより適切に特徴付けられた。
  - 単変量シミュレーションによる共変量効果の評価では、EC_{50} に対するベースラインの FXIIa が介在するカリクレイン活性の影響は基準範囲内（80%～125%）であり、臨床的な意義はないことが示された。

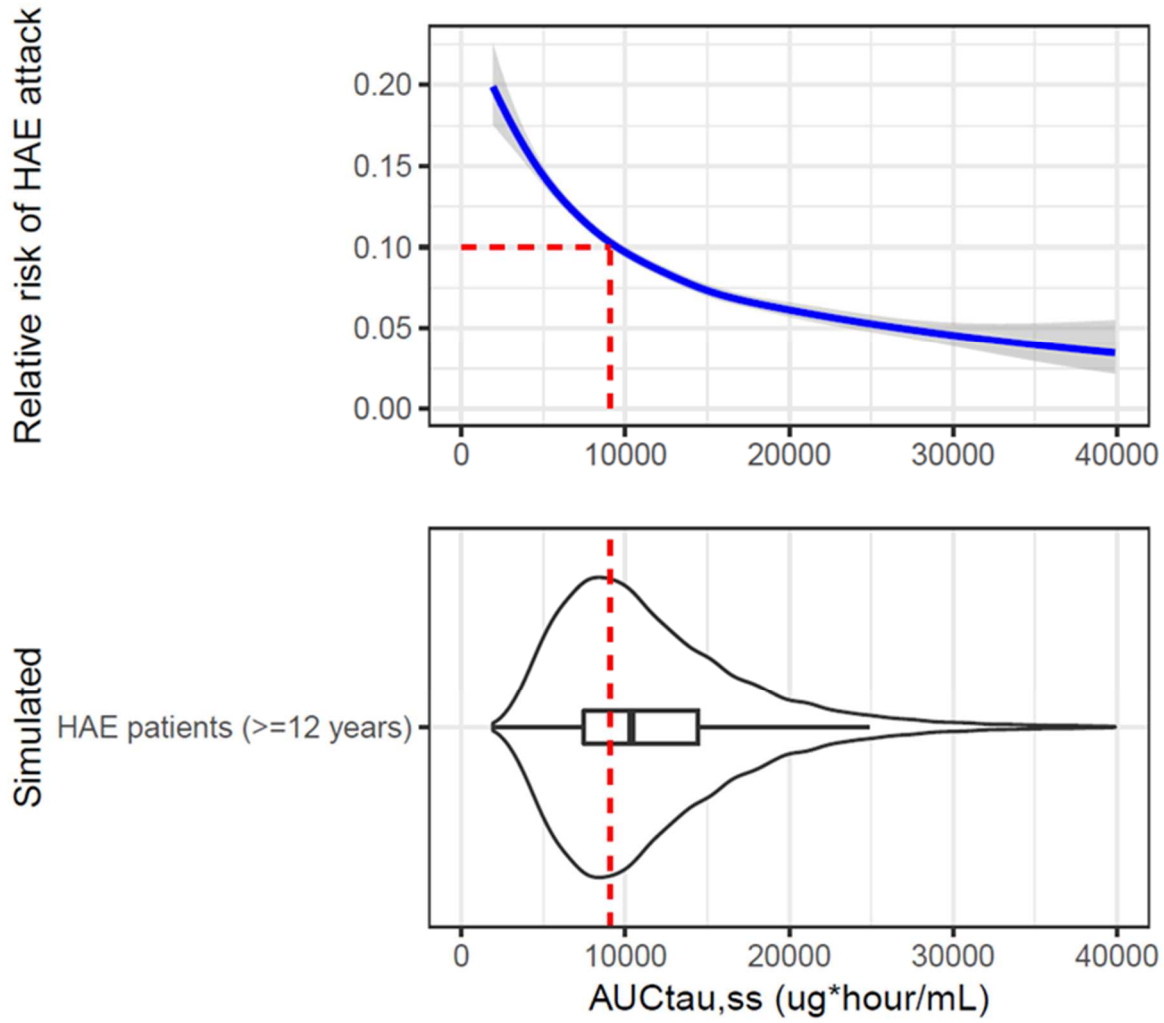
- シミュレーション：
  - シミュレーションした PK パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $AUC_{tau,ss}$）の推定値は青少年被験者と成人被験者で一貫していた。
  - シミュレーションした PD（定常状態における最低値）の推定値は、青少年被験者と成人被験者の間で一貫していた。

2.5.3.4 ER 解析

HAE 被験者を対象とした 2001 試験のデータを用いた ER 解析により、第 3 相試験の用法及び用量が裏付けられた（2.7.2.3.3.2.2）。

最終 ER 解析は、HAE 被験者を対象とした 2001 試験、3001 試験及び 3002 試験のデータを用いて実施した（2.7.2.3.3.3.2）。HAE 発作の相対リスクを 90%低下させる閾値は、$AUC_{tau,ss}$ では 7,640 µg•h/mL、$C_{max,ss}$ では 14.5 µg/mL、$C_{min,ss}$ では 6.00 µg/mL であった。ER 解析から、初回用量として CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与し、以降 200 mg を月 1 回皮下投与したとき、被験者のほとんどが治療閾値を上回ると予測されることが示された（図 2.5-1）。

図 2.5-1　母集団シミュレーション：青少年集団及び成人集団における $AUC_{tau, ss}$ による HAE 相対リスク



$AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval at steady state; CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; IQR = interquartile range.
Notes: In the top panel, the simulated mean HAE relative risk is shown as the blue line with an approximate 95% CI for the mean in gray. The bottom panel shows the density of simulated $AUC_{tau,ss}$ where the boxplot indicates the 25th, 50th, and 75th percentiles with whiskers extending to 1.5 × IQR.
Source: Figure 2.7.2-21.

最終 ER 解析の結論は以下のとおりであった。

- 最大阻害 ER 関係を検討した time-varying ポアソン過程モデルにより、CSL312 投与被験者の月間 HAE 発作回数に対する反応が適切に説明された。
- 年齢、民族、性別、前治療及び HAE の型を共変量としてモデルに含めた。概してこれらの共変量に対する影響は認められず（モデルで予測される HAE 発作回数の変動を示した HAE の型のみ）、HAE 被験者で十分な曝露に達することが示された。
- 概して、HAE 被験者では治療効果が高く（相対リスクの平均値 10%未満）、治療効果は早期に発現した。

- 投与後の HAE 発作回数は、観察した体重範囲全体にわたって同程度であったことから、200 mg の固定用量の投与で CSL312 による発作抑制の最大化するのに十分な曝露が得られていることが示された。
- 検討したいずれの共変量についても、用量調節の必要性を示すエビデンスは認められなかった。
- このモデルでは、CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与する用法及び用量により、75%の被験者で HAE 発作回数がベースラインと比較して 90%以上減少すると予測された。
- このモデルでは、初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後の最初の投与間隔内に、約 85%の被験者で、HAE 発作相対リスクの 90%以上の低下に相当する目標治療閾値の曝露を超えると予測された。

2.5.3.5 内因性要因及び外因性要因

体重は、母集団 PK/PD 最終モデルにおいて CL 及び V_C の変動を説明する重要な共変量であり、低体重の被験者で曝露が高かった（2.7.2.3.3.3.1）。ただし、PK には体重による差が認められたものの、ER 解析では、異なる体重間で月間 HAE 発作回数に差は認められなかった（2.7.2.3.3.3.2）。以上のことから、体重の影響に臨床的な意義はなく、CSL312 では固定用量の投与が適切であると考えられる。

高齢被験者及び青少年被験者を対象とした第 1 相 PK 試験は実施しなかった。モデルに基づく探索から、年齢、性別並びに人種及び民族は、CSL312 の PK に臨床的に意義のある差を示さないことが示された（それぞれ 2.7.2.3.5.3、2.7.2.3.5.4 及び 2.7.2.3.5.5）。青少年被験者数は成人被験者数よりも少なかったが、青少年被験者と成人被験者とで曝露は同程度であった。

CSL312 の薬物相互作用試験及び肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者を対象にした臨床試験は実施していない。モノクローナル抗体である CSL312 の主な消失経路は肝臓又は腎臓でなく、CSL312 と他の薬剤と薬物相互作用はないと予想される。主要な消失経路はタンパク質異化又は標的介在性消失である。したがって、CSL312 は主要な薬物代謝経路であるシトクロム P450 を誘導及び阻害しないと予想される（2.7.2.3.5.1）。母集団 PK/PD 解析では、併用薬及びレスキュー薬の使用は、CSL312 の PK に影響を及ぼさなかった。

併合母集団 PK/PD 最終モデルに肝機能及び腎機能の間接指標（ベースラインの血清クレアチニン、ALT、ビリルビン）を含めたが、これらの共変量のいずれも CSL312 の CL 又は $AUC_{tau,ss}$ に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。したがって、肝機能又は腎機能の違いに基づく用量調節は不要である（2.7.2.3.3.3.1）。

2.5.3.6 申請用法及び用量の設定根拠

HAE 発作予防のための CSL312 の推奨用法及び用量は、初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与し、以降は 200 mg の月 1 回皮下投与である。この推奨用量は、臨床薬理データの以下の考察から妥当と考えられる。

母集団 PK/PD 解析では、CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与することにより、初回投与から定常状態の CSL312 曝露が得られると予測された。この用法及び用量は、12 歳以上の被験者で、FXIIa が介在するカリクレイン活性をベースラインと比較して約 60%阻害すると予測された（2.7.2.3.3.3.1）。

ER 解析では、曝露の増加に伴い有効性が高くなることが示された。HAE 発作の相対リスクを 90%低下させる閾値は、$AUC_{tau,ss}$ が 7,640 µg•h/mL、$C_{max,ss}$ が 14.5 µg/mL 及び $C_{min,ss}$ が 6.00 µg/mL であった。ER 解析により、初回用量 400 mg の皮下投与後に、200 mg を月 1 回皮下投与する用法及び用量で、被験者の大半が目標治療閾値を超え（表 2.7.2-10）、75%の被験者で HAE 発作回数がベースラインと比較して 90%以上減少すると予測された（表 2.7.2-9）。また、CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）皮下投与に続けて 200 mg を月 1 回皮下投与する用法及び用量では、曝露が第一四分位から第三四分位に該当する被験者では、0.734～0.764 の確率で HAE 発作回数が 90%減少すると予測された（2.7.2.3.3.3.2 及び表 2.7.2-9）。

HAE 発作は予測不能であり、また生命を脅かす可能性のある発作を伴う慢性疾患であることから、初回用量により目標の定常状態閾値まで曝露を増加させ、初回投与から HAE 発作を予防することが期待される。初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）の皮下投与によって、初回投与後に定常状態の PK 曝露及び PD 反応が速やかに達成され、HAE 発作減少効果が早期に発現した（2.7.2.3.6）。約 85%の被験者で初回用量投与後の最初の投与間隔内の曝露が HAE 発作の相対リスクの 90%以上の低下に相当する目標治療閾値を超えた（表 2.7.2-11）。

12 歳以上の被験者の母集団 PK モデルでは、体重が重要な共変量として特定されたが、ER 解析に基づくと、体重範囲全体にわたって CSL312 投与被験者の月間 HAE 発作回数に差は認められなかった。したがって、この差に臨床的な意義はないと考えられ、体重に基づく用量調節は推奨されない。

青少年（12～17 歳）における PK は、全体集団と一貫していた（2.7.2.3.5.3）。青少年と成人では HAE の病態生理及び臨床症状が類似しており、HAE の治療は長期投与を含め青少年と成人で類似している［MacGinnitie 2014；Wahn et al 2012］。また、成人被験者及び青少年被験者の体格を考慮すると、抗体医薬品の分布に臨床的に意義のある差はないと予想される［Xu et al 2013］。疾患の類似性及び年齢が CSL312 の PK に影響を及ぼさないことを示す母集団 PK モデリングの結果を総合すると、評価した範囲（12 歳以上）の年齢に基づく用量調節は不要である。

人種（アジア人被験者 vs 非アジア人被験者）及び民族（日本人被験者 vs 外国人被験者、中国人被験者 vs 非中国人被験者）は、HAE 被験者における CSL312 の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。したがって、人種又は民族に基づく用量調節は不要である。

CSL312 AI と CSL312 NSD の PK は生物学的同等性の基準を満たしていることから、NSD 又は AI による皮下投与が可能である（2.7.2.2.1.3 及び表 2.7.2-5）。さらに、投与部位による CSL312 の PK への影響は認められず、CSL312 は腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与が可能である（2.7.2.2.1.3 及び図 2.7.2-4）。

臨床データ、母集団 PK/PD 解析データ及び ER 解析データを総合すると、12 歳以上の HAE 患者における発作の予防には、CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与する用法及び用量が適切であると考えられる。

2.5.3.7 臨床薬理の結論

母集団 PK 及び ER モデルは、12 歳以上の HAE 被験者に CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与した 1 ヵ月後から 200 mg（1.2 mL）を月 1 回皮下投与する推奨用法及び用量の有効性データを裏付けるものである。

年齢、人種及び民族は、CSL312 の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさず、用量調節は不要である。

体重の影響に臨床的な意義はなく、体重に基づく用量調節は推奨されない。

AI 又は NSD を用いて皮下投与したときの CSL312 の曝露（AUC 及び C_{max}）は同程度であり、生物学的同等性の基準を満たした。

CSL312 の PK は投与部位（腹部、大腿部、上腕部）の影響を受けなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

CSL312 の有効性は、HAE 被験者を対象とした臨床試験 3 試験で評価した。その内訳は、第 2 相試験 1 試験（2001 試験：完了）、第 3 相試験 1 試験（3001 試験［ピボタル試験］：完了）及び第 3b 相非盲検継続投与試験 1 試験（3002 試験：実施中［2 回目の中間解析及び 3 回目の中間解析］）（2.5.1.4）である。3002 試験の 2 回目の中間解析は、2023 年 2 月 13 日のデータカットオフ時点で得られている青少年被験者を含む全被験者のデータを用いて実施した。3 回目の中間解析は、青少年被験者 10 例中 8 例（80%）が 3002 試験における曝露期間が 12 ヵ月以上になった時点で実施した（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。なお、青少年被験者のみを対象とした 3 回目の中間解析は、[redacted]（20[redacted]年[redacted]月合意）に対する[redacted]に基づき実施した。[redacted]について、規制当局との合意が得られている（2.5.1.5）。

成人被験者及び青少年被験者（12 歳以上）における HAE 発作の予防に対する CSL312 の有効性の主要なエビデンスは、適切にデザインされ、適切に管理された単一の第 3 相試験（ピボタル試験）である 3001 試験の結果に基づいている。初回用量として CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与した後に 200 mg を月 1 回皮下投与（初回用量を含めて計 6 回）する用法及び用量において、CSL312 群ではプラセボ群と比較して、月間 HAE 発作回数を統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少を示し、治療期前半 3 ヵ月間に無発作であった被験者及び治療期終了時（Day 182）に SGART で「中等度の改善」又は「著明な改善」と判定された被験者の割合が高かった。

さらに、CSL312 群では、観察期と比較して発作回数が 50%以上、70%以上又は 90%以上減少した被験者の割合がプラセボ群よりも高く、中等度又は重度の発作及び要時治療薬の使用がプラセボ群よりも減少したことからも、CSL312 の有効性が裏付けられた。

第 3 相ピボタル試験である 3001 試験から得られた有効性のエビデンスは、非盲検継続投与試験である 3002 試験、有効性の併合解析（3001 試験及び 3002 試験）及び 2001 試験（CSL312 の有効性の最初のエビデンスが示された試験）から得られた有効性データによっても裏付けられている。有効性の併合解析には、3001 試験の最終データ及び 3002 試験の 2 回目の中間解析データ（青少年を含む全被験者）が含まれている。青少年被験者のみを対象とした 3002 試験の 3 回目の中間解析のデータは併合解析に含めていないが、有効性の成績を 2.7.3.2.2 に記載している。

主要評価項目である月間 HAE 発作回数は、HAE 予防治療の効果及びベネフィットを評価する上で、確立され、十分に理解されている直接的な指標であり、HAE 患者、臨床医[redacted]にとって臨床的に意義がある。また、副次評価項目についても、HAE における有効性の指標として十分に確立されており、かつ HAE 患者、臨床医[redacted]により臨床的に意義があると認識されている。さらに、臨床試験の対象集団の選択に使用した基準は、実臨床で治療対象と

なる HAE 患者を代表するものであり、得られた結果を目的とする患者集団に一般化することができると考えられる［Banerji et al, 2017；Banerji et al, 2018］。

3001 試験のデータの解析では、事前に規定したすべての階層手順に基づく検定が統計的に有意であり（p<0.001）、すべての有効性評価項目で CSL312 の有効性が一貫して示されたことから、内的整合性が裏付けられた。CSL312 群ではプラセボ群と比較して、月間 HAE 発作回数の統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少が示され（H01：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定）、3001 試験の主要目的を達成した（2.5.4.2.1.1 参照）。また、階層手順に基づく検定を実施したすべての副次目的が達成され、プラセボ群に対する CSL312 群の月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率が有意であり（H02：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定）（2.5.4.2.1.1 参照）、投与の前半 3 ヵ月間で、無発作（減少率が 100%）であった被験者数の割合が CSL312 群で有意に高く（H03：p<0.001、Fisher の正確検定）（2.5.4.2.1.4 参照）、治療期終了時に SGART で「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した被験者の割合は有意に高かった（H04：p<0.001、カイ二乗検定［2.5.4.2.2.1 参照］）。3001 試験の有効性の結果から、初回用量 CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与する用法及び用量は、成人及び青少年被験者（12 歳以上）の HAE 発作の予防において頑健な有効性が示された。

3001 試験で示された有効性の持続性は、非盲検継続投与第 3b 相試験（3002 試験：実施中）及び併合解析（3001 試験及び 3002 試験）の結果によりさらに裏付けられた。3002 試験及び曝露期間がより長く HAE 被験者数がより多い併合解析（CSL312 投与被験者 164 例）のデータから、低い月間 HAE 発作回数及び高い無発作の被験者の割合は経時的に一定であった（併合解析の投与期間の中央値 1.24 年［範囲：0.3～1.9 年］）（2.5.4.2.1.4 参照）。

さらに、HAE 発作の予防に対する有効性を最初に評価した第 2 相用量設定及び proof-of-concept 試験である 2001 試験でも、有効性を裏付けるエビデンスが示された。2001 試験の治療期 1（盲検期）では、CSL312 200 mg の月 1 回投与により、月間 HAE 発作回数がプラセボと比較して統計的に有意に減少した（p<0.001）（2.7.3.3.2.1.4）。2001 試験の PK、PD、有効性及び安全性の結果に基づき、第 3 相試験（3001 試験）では CSL312 200 mg の月 1 回投与を選択した。

適切にデザインされたピボタル試験である 3001 試験で示された有効性のエビデンス（非盲検継続投与試験［3002 試験］よって裏付けられ、併合解析でさらに支持された）が示す通り、CSL312 は、効果的かつ確実に疾病負荷を最小限に抑制することで QoL を改善し、HAE 患者に対する頑健な臨床的ベネフィットを確立した。CSL312 は月間 HAE 発作回数を減少させ、その治療効果は早期に発現し、かつ持続し、無発作の被験者の割合が顕著に高くなる。個々の試験の有効性の結果の詳細を含め、有効性に関する詳細な情報をモジュール 2.7.3 に示す。

2.5.4.1 対象集団

臨床試験の対象集団の選択に使用した基準は、実臨床で治療対象となる HAE 患者を代表するものであり、得られた結果を目的とする患者集団に一般化することができる［Banerji et al,

2017；Banerji et al, 2018］。[redacted]に関する規制当局との合意については 2.5.1.5 に記載している。

3001 試験では、被験者 64 例の 59.4%が女性、85.9%が白人、93.8%が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。年齢の中央値は 41.0 歳（範囲：12～69 歳）であった（表 2.7.3-2）。HAE 1 型が 87.5%、HAE 2 型が 12.5%（表 2.7.3-3）であり、HAE の有病率を代表するものであった（2.5.6.1.1）。スクリーニング前の 3 ヵ月間に HAE 予防薬を使用していなかった被験者の割合は 67.2%であった。スクリーニング前又は HAE の予防治療開始前の 3 ヵ月間の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）及び中央値は、CSL312 群で 2.9（2.32）回／月及び 1.8 回／月、プラセボ群で 3.1（2.34）回／月及び 2.0 回／月であった。スクリーニング前又は HAE の予防治療開始前 3 ヵ月間の HAE 発作回数の平均値（標準偏差）及び中央値は、CSL312 群で 8.6（6.96）回及び 5.5 回、プラセボ群で 9.3（7.01）回及び 6.0 回であった。

併合解析では、被験者 164 例の 62.8%が女性、83.5%が白人、92.7%が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった（表 2.7.3-2）。年齢の中央値は 42.0 歳（範囲：12～73 歳）であった。HAE 1 型が 90.2%、HAE 2 型が 8.5%、FXII 型が 1.2%であった（表 2.7.3-3）。スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE の予防薬を使用していなかった被験者の割合は 63.4%であった。スクリーニング前又は HAE の予防治療開始前 3 ヵ月間の HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 9.2（7.15）回、中央値は 7.0 回であった。

3001 試験及び 3002 試験（2 回目の中間解析［全被験者］）の被験者の内訳を図 2.7.3-3 に示す。3002 試験で治療期に移行した 161 例のうち、57 例は 3001 試験にも参加しており（CSL312 群 36 例、プラセボ群 21 例）、このことが 2 試験の対象集団の類似性に寄与したと考えられた。また、2001 試験で CSL312 を投与された 36 例が 3002 試験に移行した（2001 試験で CSL312 を投与された被験者 1 例が挙児を希望したため、2001 試験完了直後に 3002 試験に移行せず、新規登録被験者として 3002 試験の再スクリーニングを受けた［2.7.3.2.2］）。より広範な HAE 集団に一般化可能なデータを得るため、第 3 相試験では、2001 試験に比べてより広範な重症度の被験者を組み入れた（2001 試験では、選択基準のベースラインの月間 HAE 発作回数を高く設定したため、ベースラインの疾患重症度が若干高かった）。すべての試験で臨床的に意義のある有効性が示された。個々の試験及び併合解析における試験対象集団の特性の詳細を 2.7.3.3.1 に示す。

2.5.4.2 HAE 疾患の有効性評価項目

HAE は、疾患による腫脹発作に苦しむ患者の日常生活に多大な影響を及ぼし、生命を脅かす状態に至る可能性もある重篤な疾患である。

HAE 診療ガイダンスに基づくと、予防治療の目的は、HAE 発作の回数及び重症度を最小限に抑え、HAE 患者の負荷を軽減し、患者の QoL を正常化することである。

HAE 発作の予防に関する包括的な有効性プロファイルを提供するため、HAE の有効性評価項目を選択した。[redacted]に関する規制当局との合意については、2.5.1.5 に記載している。主要評価項目である治験責任医師が確認した月間（又は年

間）HAE 発作回数及び HAE 発作の減少に関連するアウトカムを評価する副次評価項目は、HAE 患者及び臨床医から十分に理解されており、臨床的に意義があると認識され、[redacted]。これらの有効性評価項目は、疾患コントロール及び臨床的に意義のある疾患改善を評価するために一般的に認められている指標であり、意図する患者集団に適用され、患者にとって重要な疾病負荷及び症状の改善の指標となる。

月間 HAE 発作回数の減少は、HAE 発作に関連する主要評価項目及び副次評価項目の統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果により示された。これらの結果には、無発作の被験者の割合がプラセボと比較して統計的に有意に高いこと、及び CSL312 群のほとんどの被験者において観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数減少率が 50%以上、70%以上又は 90%以上に達したことなどが含まれる（それぞれ 2.5.4.2.1.1、2.5.4.2.1.2、及び 2.5.4.2.1.3 参照）。効果の早期発現は、複数の評価項目について治療期前半 3 ヵ月間で CSL312 の高い有効性を示した解析結果により示されており、また、治療期前半 3 ヵ月間の成績は治療期後半 3 ヵ月間の解析結果と同等で一貫性があり、効果の持続性を裏付けるものであった（2.5.4.2.1.4）。上述した有効性の主要評価項目及び副次評価項目で示された頑健な有効性に加えて、疾病負荷の軽減は、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数並びに要時治療を要した月間 HAE 発作回数の解析結果により裏付けられた（2.5.4.2.1.5）。

3001 試験で認められた有効性は、3002 試験（2.7.3.3.2.1.2、2.7.3.3.2.2.2、2.7.3.3.2.3.2、2.7.3.3.2.4.2 及び 2.7.3.3.2.5.2）及び 2001 試験（2.7.3.3.2.1.4、2.7.3.3.2.2.4、2.7.3.3.2.3.4、2.7.3.3.2.4.4 及び 2.7.3.3.2.5.4）でも一貫した結果が示されたことにより裏付けられた。3002 試験及び 2001 試験で示された臨床的に意義のある月間 HAE 発作回数の減少及び無発作の被験者の割合の増加、並びに観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数減少率が 50%以上、70%以上又は 90%以上であった被験者の割合は、3001 試験の結果と一貫しており、CSL312 の有効性を裏付ける根拠となっている。

2.5.4.2.1 月間 HAE 発作回数の減少

2.5.4.2.1.1 プラセボと比較した月間 HAE 発作回数

3001 試験の主要評価項目は、6 ヵ月間の治療期に CSL312 又はプラセボのいずれかを投与された被験者における月間 HAE 発作回数とした。

被験者 64 例を 3：2 の比でランダム化し、治療期に CSL312 を 39 例にプラセボを 25 例に投与した（2.7.3.2.1）。曝露期間の中央値は投与群間で同程度であり、CSL312 群で 0.50 年（範囲：0.5～0.5 年）、プラセボ群で 0.50 年（0.1～0.5 年）であった（表 2.7.3-4）。

CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与された被験者では、月間 HAE 発作回数はプラセボを投与された被験者と比較して統計的に有意に低かった（H01：$p<0.001$、両側 Wilcoxon 検定）（表 2.5-3）。

これに対応するプラセボ群と比較した CSL312 群における月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率は、統計的に有意であり、臨床的に意義のあるものであった（−86.51%［95% CI [−95.68,

−57.84]]）（H02：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定）（2.7.3.3.2.1.1）。また、月間 HAE 発作回数の中央値では 100%減少した。

さらに、ベースラインの月間 HAE 発作回数で調整したポアソンモデルを用いた感度分析では、6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数の最小二乗平均値は、CSL312 群で 0.223（95% CI: [0.1067, 0.4669]）回／月、プラセボ群で 2.068（95% CI: [1.4895, 2.8724]）回／月であり、プラセボ群と比較して CSL312 群で 89.211%減少した（2.7.3.3.2.1.1）。

表 2.5-3　6 ヵ月間の治療期における月間 HAE 発作回数（ITT Analysis Set、3001 試験）

	CSL312 200 mg (N = 39)	**Placebo (N = 25)**
Number of Evaluable Subjects, n (%)	39 (100.0)	24 (96.0)
Number of HAE Attacks during Treatment Period	63	264
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month		
Mean (SD)	0.27 (0.683)	2.01 (1.341)
Median	0.00	1.35
Min, Max	0.00, 3.8	0.2, 4.4
1st Quartile, 3rd Quartile	0.00, 0.31	1.00, 3.20
95% CI	(0.05, 0.49)	(1.44, 2.57)
Two-sided Wilcoxon Test, p-value (First Hierarchical Test [H01])	< 0.001	
Relative Difference in the Time-normalized Number of HAE Attacks per Month Relative to Placebo		
Mean (95% CI)[a]	-86.51 (-95.68, -57.84)	
Median[b]	-100.0	
Two-sided Wilcoxon Test, p-value (Second Hierarchical Test [H02])	< 0.001	
Sensitivity Analysis Adjusted for Baseline Attack Rate (Poisson Model)		
Least Square Mean (95% CI)	0.223 (0.1067, 0.4669)	2.068 (1.4895, 2.8724)
Percentage Difference in the Mean Time-Normalized Number of HAE Attacks per Month Relative to Placebo (95% CI)	-89.211 (-95.2315, -75.5876)	

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intention-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; SD = standard deviation.
Notes: Percentages are based on ITT Analysis Set. The number of evaluable subjects included those with a Treatment Period of at least 30 days.
a Derived as: 100×[(mean time-normalized number of HAE attacks for garadacimab - mean time-normalized number of HAE attacks for placebo) / mean time-normalized number of HAE attacks for placebo]
b Derived as: 100×[(median time-normalized number of HAE attacks for garadacimab - median time-normalized number of HAE attacks for placebo) / median time-normalized number of HAE attacks for placebo]
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Tables 11-3, 11-10, and 11-4.

2.5.4.2.1.2　観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率

3001 試験において、CSL312 は観察期に対する 6 ヵ月の治療期の月間 HAE 発作回数をプラセボよりも大幅に減少させた。各被験者の観察期に対する月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は、CSL312 群で 90.67%（22.433%）、プラセボ群で 20.21%（42.661%）であり、中央値は、CSL312 群で 100%、プラセボ群で 8.45%であった（表 2.7.3-9）。

2.5.4.2.1.3 レスポンダーの割合

レスポンダーは、観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率が 50%以上である被験者と定義した。追加解析では、月間 HAE 発作回数の減少率が 70%以上、90%以上、及び 100%（無発作）の被験者数及び割合を算出した。

無発作（100%の減少）

無発作の被験者の割合の評価は、HAE 発作予防の有効性、QoL 及び疾病負荷を評価する際に、適切かつ臨床的に意義のある評価指標である［Castaldo et al, 2021］。3001 試験の 6 ヵ月間の治療期の無発作の被験者の割合は、CSL312 群では 61.5%（39 例中 24 例）、プラセボ群では 0%（24 例中 0 例）であった（表 2.7.3-11）。

50%以上、70%以上及び 90%以上の減少

3001 試験の 6 ヵ月間の治療期のレスポンダーの割合は、CSL312 群で 94.9%（39 例中 37 例）、プラセボ群で 33.3%（24 例中 8 例）であった（表 2.7.3-11）。月間 HAE 発作回数が 70%以上減少した被験者の割合は、CSL312 群で 92.3%（39 例中 36 例）、プラセボ群で 16.7%（24 例中 4 例）であった。特に、HAE 発作が 70%以上減少した CSL312 群の被験者の割合は、CSL312 群のレスポンダーの割合と同程度であり、CSL312 投与の頑健な有効性が裏付けられた。月間 HAE 発作回数が 90%以上減少した被験者の割合は、CSL312 群で 74.4%（39 例中 29 例）、プラセボ群で 8.3%（24 例中 2 例）であった。

2.5.4.2.1.4 治療効果の早期発現、持続性及び無発作期間の継続

3001 試験では、HAE 発作に関連する複数の有効性の副次評価項目における治療期前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の解析結果から、効果の発現は前半 3 ヵ月間の早期に認められ、治療期を通して持続することが示された。治療効果の早期発現及びその持続性は、非盲検継続投与試験（3002 試験）の投与期間別に得られたデータ、及び曝露期間がより長く HAE 被験者数がより多い併合解析（3001 試験及び 3002 試験）によりさらに裏付けられている。

3001 試験

3001 試験の CSL312 群における治療期前半 3 ヵ月間の観察期に対する月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は 91.10%（21.255%）、中央値は 100%であった（表 2.7.3-9）。

治療期前半 3 ヵ月間の無発作の被験者の割合について、CSL312 群とプラセボ群との間で統計的有意差が認められた（CSL312 群 71.8%［39 例中 28 例］、プラセボ群 8.3%［24 例中 2 例］、H03：$p<0.001$、Fisher の正確検定）（2.7.3.3.2.3.1）。

CSL312 群における治療期前半 3 ヵ月間に観察された治療効果は後半 3 ヵ月間でも持続し、観察期に対する治療期後半 3 ヵ月間の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は 90.12%（25.624%）、中央値は 100%であった（表 2.7.3-9）。

治療期前半 3 ヵ月間における CSL312 群とプラセボ群の無発作の被験者の割合の差は概ね後半 3 ヵ月間も持続し、後半 3 ヵ月間の無発作の被験者の割合は CSL312 群で 69.2%（39 例中 27 例）、プラセボ群で 9.1%（22 例中 2 例）であった（2.7.3.3.2.3.1）。

無発作期間は、HAE 発作の予防、QoL 及び疾病負荷の有効性を評価する際に臨床的に意義のある別の指標である。HAE の初回発作発現までの期間の解析により、CSL312 は初回投与から HAE の初回発作発現までの期間を延長することが示された。

6 ヵ月の治療期中、CSL312 群の大半の被験者（61.5%［39 例中 24 例］）は無発作であった。また、Day 14 を起点として無発作であった被験者の割合は CSL312 群で 64.1%（39 例中 25 例）、プラセボ群では 0%（24 例中 0 例）であった（2.7.3.3.2.6.1）。CSL312 群では、プラセボ群に比べて無発作期間が長く、プラセボ群では 75%の被験者で無発作期間が 5 日以上であったのに対し、CSL312 群では 75%の被験者で無発作期間が 72 日以上であった。

3002 試験

3002 試験の 2 回目の中間解析（全被験者）の時点で、被験者 161 例の曝露期間の中央値は 1.15 年（範囲：0.3～1.8 年）であった。CSL312 皮下投与の総曝露期間は 184.57 人年であった（2.7.3.3.1.4）。

月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.16（0.370）回／月、中央値は 0.00 回／月であった（2.7.3.3.2.1.2）。観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は 94.67%（11.983%）、中央値は 100%であった（2.7.3.3.2.2.2）。投与期間別の観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値は、93.62%（Month 1～3［161 例全例のデータ］）～100%（Month 19～21［161 例中 22 例のデータ］）の範囲であった。

被験者の大部分（98.1%［161 例中 158 例］）がレスポンダー（月間 HAE 発作回数の減少率が 50%以上）であった（表 2.7.3-12）。月間 HAE 発作回数の減少率が 70%以上の被験者の割合（93.8%［161 例中 151 例］）は、レスポンダーの割合と同程度であった。さらに、被験者の多く（85.1%［161 例中 137 例］）で月間 HAE 発作回数の減少率が 90%以上であった。また、多くの被験者（59.6%［161 例中 96 例］）で無発作であった。

3002 試験において、投与期間別に月間 HAE 発作回数の減少率が 90%以上の被験者の割合を評価したところ、82.0%（Month 1～3［161 例中 132 例］）～100%（Month 19～21［22 例中 22 例］）の範囲であった（2.7.3.3.2.3.2）。

新規登録被験者 69 例及び 3001 試験のプラセボ群から移行した被験者 21 例を対象に HAE の初回発作までの期間を算出した（2.7.3.3.2.6.2）。50%以上の被験者（新規登録被験者 69 例中 38 例［55.1%］及び 3001 試験のプラセボ群から移行した被験者 21 例中 11 例［52.4%］）が治療期中に無発作であった。いずれの部分集団でも Kaplan-Meier 法による初回発作までの期間の中央値は推定できなかった。発作が発現した被験者の最長無発作期間は、投与開始後の初回発作までの期間、各発作発現までの最長期間（被験者が複数回発作を発現した場合）、又は最後の発作

から投与終了来院までの期間のいずれかとした。無発作の被験者の最長無発作期間は、被験者の投与期間とした。

計画した解析に加え事後解析を実施したところ、CSL312 の曝露期間が 6 ヵ月を超えた 153 例中 134 例（87.6%）で最長無発作期間が 6 ヵ月を超え、CSL312 の曝露期間が 12 ヵ月を超えた 119 例中 82 例（68.9%）で最長無発作期間が 12 ヵ月を超えた（2.7.3.3.2.6.2）。

<u>併合解析</u>

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、被験者あたりの CSL312 曝露期間の中央値は 14.93 ヵ月（1.24 年）（範囲：3.0～22.3 ヵ月［0.3～1.9 年］）であり、CSL312 を累積で 12 ヵ月以上投与された被験者は 84.8%（164 例中 139 例）であった。CSL312 の皮下投与回数の中央値は 16.00 回（範囲：3～23 回）であった。CSL312 の皮下投与の総曝露期間は 204 人年であった（2.7.3.3.1.4）。

CSL312 を 12 ヵ月以上投与された被験者 139 例において治療効果が持続的に認められ、月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.15（0.38）回、中央値は 0.00 回であった（2.7.3.3.3.3）。また、観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は 95.27%（10.91%）、中央値は 100%であった。

併合解析において、観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率が 50%以上、70%以上、90%以上及び 100%（無発作）の被験者の割合は、投与期間の間隔 6 ヵ月間で評価した場合でも一貫しており、CSL312 の有効性は維持されることが示された（2.7.3.3.2.3.3）。

併合解析では、HAE の初回発作までの期間の解析を CSL312 の初回投与日に基づき実施した。全体として、CSL312 投与期間中の Day 1 を起点として無発作であった被験者は 57.3%（164 例中 94 例）であった。Kaplan-Meier 法による初回発作までの期間の中央値は推定できなかった。75%の被験者で無発作期間は 84 日以上（最長 678 日）であった。最長無発作期間を評価したところ、データカットオフ時点では CSL312 投与期間中の最長無発作期間の中央値は 401 日であり、最大値は 678 日であった（2.7.3.3.2.6.3）。

2.5.4.2.1.5　疾病負荷の軽減

HAE 発作の予測不能な性質及び重症度は、患者の疾病負荷及び QoL に日常的に影響を及ぼす。現在承認されている予防治療では、すべての HAE 発作が予防できるわけではなく、多くの患者でブレイクスルー発作（疾患の活動性が高く、一部の患者では依然として生命を脅かす喉頭発作が発現する）が頻繁に発現する。無発作の患者の割合及び無発作期間の評価は重要な指標であり、予防治療の有効性及び疾病負荷の軽減並びに QoL への影響を評価する上で臨床的に意義のあるエンドポイントの一つである（2.5.1.3）。

3001 試験では、月間 HAE 発作回数が統計的に有意に低かったこと、月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率が統計的に有意であったこと、レスポンダーの割合が高かったこと、及び無発作の被験者の割合が高かったことに加えて、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値

（標準偏差）がプラセボ群（1.35［1.166］回／月）と比較して CSL312 群（0.13［0.296］回／月）で 90%減少したことも示された。中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の中央値は、CSL312 群で 0.00 回／月、プラセボ群で 0.83 回／月であった（2.7.3.3.2.5.1）。

3001 試験で、要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、CSL312 群（0.23［0.663］回／月）の方がプラセボ群（1.86［1.412］回／月）よりも低く、88%減少した（2.7.3.3.2.4.1）。要時治療を要した月間 HAE 発作回数の中央値は、CSL312 群で 0.00 回／月、プラセボ群で 1.35 回／月であった。

2.5.4.2.2 患者報告アウトカム指標

CSL312 投与のベネフィット及び臨床的意義は、患者報告アウトカム指標の結果でも示され、HAE の疾病負荷の臨床的に意義のある改善が示唆された。

3001 試験では、事前に規定し、階層手順を用いて検定した副次目的である SGART の結果から、CSL312 投与の患者報告アウトカム指標の改善が裏付けられた。IGART は探索的評価項目であった。AE-QoL（疾患特異的）、EQ-5D-5L、WPAI:GH も探索的評価項目とした。これらの QoL 評価は、他の HAE を対象としたプログラムでの前例及び文献での記載に基づき選択した。3001 試験における患者報告アウトカム指標及び QoL 評価の結果から、プラセボと比較して CSL312 でこれらすべての指標が一貫して改善していることが示された。結果の詳細を 2.7.3.3.2.7.1 及び 2.7.3.3.2.8.1 に示す。

2.5.4.2.2.1 SGART

3001 試験では、投与終了時に、SGART で「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した被験者の割合について、CSL312 群とプラセボ群との間に統計的な有意差が認められた（H04：$p<0.001$、カイ二乗検定）。治療に対する評価が「中等度の改善」又は「著明な改善」であった被験者の割合は、CSL312 群で 81.6%（38 例中 31 例）、プラセボ群で 33.3%（24 例中 8 例）であった（2.7.3.3.2.7.1）。

この結果は経時的に持続し、3002 試験でも裏付けられた。3002 試験で Month 12 の来院時に SGART の評価を完了した被験者の大部分（93.2%［118 例中 110 例］）が「中等度の改善」又は「著明な改善」と回答した（2.7.3.3.2.7.2）。

2.5.4.2.2.2 IGART

3001 試験の投与終了時に、IGART で「中等度の改善」又は「著明な改善」であった被験者の割合は、CSL312 群では 92.3%（39 例中 36 例）、プラセボ群で 26.1%（23 例中 6 例）であった（2.7.3.3.2.7.1）。

この結果は経時的に持続し、3002 試験でも裏付けられた。3002 試験で Month 12 の来院時に IGART の評価を完了した被験者の大部分（98.3%［119 例中 117 例］）について、CSL312 による治療に「中等度の改善」又は「著明な改善」と報告した（2.7.3.3.2.7.2）。

2.5.4.2.2.3 AE-QoL

AE-QoL については、3001 試験の 6 ヵ月間の治療期終了時の合計スコア及び各領域スコアの平均値は CSL312 群でプラセボ群よりも良好であった（2.7.3.3.2.8.1）。CSL312 群では、最初の評価時点である Day 31 から平均スコアの改善が認められた。合計スコアの平均値（標準偏差）のベースラインから Day 31 までの変化量は−23.702（15.8377）であり（改善）、ベースラインから Day 182 までの変化量は−26.471（17.8943）であった。一方、プラセボ群では、合計スコアの平均値（標準偏差）のベースラインから Day 31 までの変化量は−4.972（10.1830）、ベースラインから Day 182 までの変化量は−2.206（19.1296）であった。

併合解析では、3001 試験から 3002 試験に移行した被験者のみを対象に AE-QoL を評価した（2.7.3.3.2.8.3）。これらの被験者のうち、3001 試験の Month 7 来院時に、86.7%の被験者で AE-QoL の合計スコアで MCID（6 ポイントの変化と定義）を達成した（表 2.7.3-16）。CSL312 を投与された被験者において合計スコアで MCID を達成した被験者の割合は、3002 試験の Month 6 来院時（48 例中 45 例［93.8%］）、Month 9 来院時（45 例中 42 例［93.3%］）及び Month 12 来院時（26 例中 23 例［88.5%］）でも維持された。

2.5.4.3 部分集団における有効性

有効性について、3001 試験及び 3002 試験（2 回目の中間解析［全被験者］）の併合データを用いて、年齢（青少年、成人、高齢者）、アジア人、日本人及び曝露状況（6 ヵ月以上、12 ヵ月以上）について部分集団を評価した。部分集団の併合解析により、青少年被験者（12～17 歳、11 例）及び高齢被験者（65 歳以上、14 例）における CSL312 の有効性は、成人集団の有効性と同様であることが示された（表 2.5-4）。また、3002 試験（3 回目の中間解析）における青少年部分集団の有効性は、試験集団全体の有効性（2 回目の中間解析）と一貫していた（2.7.3.2.2）。

日本人被験者及びアジア人被験者において有効性が認められた。全体集団と部分集団を評価した結果、概して一貫性が認められた。なお、部分集団は被験者数が少なく、厳密な統計解析に基づく評価は実施していない（2.7.3.3.3.2）。

また、曝露期間が 6 ヵ月以上の被験者と 12 ヵ月以上の被験者で有効性が認められたことから、CSL312 による治療効果の持続性が示された（2.7.3.3.3.3）。

表 2.5-4　年齢区分別部分集団の月間及び年間 HAE 発作回数（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）

	Adolescents (12 to ≤ 17 Years of Age)	Adults (> 17 Years of Age)	Elderly (≥ 65 Years of Age)
	Garadacimab (N = 11)	Garadacimab (N = 153)	Garadacimab (N = 14)
Number of Evaluable Subjects, n (%)	11 (100)	153 (100)	14 (100)
Number of HAE Attacks during Treatment Period	18	377	11
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month			
Mean (SD)	0.11 (0.20)	0.18 (0.41)	0.06 (0.08)
Median	0.05	0.00	0.02
Minimum, Maximum	0, 1	0, 3	0, 0
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 0.1	0.0, 0.1	0.0, 0.1
95% CI	(-0.0, 0.2)	(0.1, 0.2)	(0.0, 0.1)
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month Compared to Run-in Period			
Mean (SD)	90.08 (17.85)	94.53 (12.42)	97.27 (4.50)
Median	95.17	100.00	99.19
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Year			
Mean (SD)	1.35 (2.42)	2.12 (4.91)	0.66 (1.01)
Median	0.61	0.00	0.30
Minimum, Maximum	0, 8	0, 32	0, 4
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 1.4	0.0, 1.8	0.0, 0.8
95% CI	(-0.3, 3.0)	(1.3, 2.9)	(0.1, 1.2)

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intention-to-treat; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; SD = standard deviation.
Notes: Percentages are based on ITT Analysis Set. The number of evaluable subjects included those with a Treatment Period of at least 30 days.
The percentage reduction in the time-normalized number of HAE attacks is calculated within a subject as: 100 × [1 – (time-normalized number of HAE attacks per month during treatment / time-normalized number of HAE attacks per month during Run-in Period)].
Data from completed Study 3001 (pivotal) and ongoing Study 3002 (interim analysis 2 for all subjects [data cut- off 13 February 2023]).
Source: Module 5.3.5.3, ISE IA2 Tables 14.2.1.1.3.3 and 14.2.2.2.3.

2.5.4.4　有効性の結論

CSL312 の有効性の根拠は、治療対象となる HAE 患者集団を代表する患者集団を対象に、十分に確立された臨床的に意義のある HAE の有効性評価項目を指標として、適切にデザインされ、適切に管理された第 3 相比較試験の成績である。この二重盲検プラセボ対照試験である 3001 試験では、初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）の皮下投与後に 200 mg を月 1 回投与する CSL312 の用法及び用量において、すべての有効性評価項目で頑健な有効性及び臨床的に意義のあるエビデンスが示された。

- CSL312 群でプラセボ群と比較して月間 HAE 発作回数が統計的に有意に低かった（CSL312 群 0.27 回／月、プラセボ群 2.01 回／月［H01：p<0.001］）。月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率は−86.51%（H02：p<0.001）であった（2.5.4.2.1.1）。
- CSL312 投与被験者の大半（74.4%）で観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数が 90%以上減少した（2.5.4.2.1.3）。
- 疾患コントロールの改善が認められ、6 ヵ月間の治療期の無発作の被験者の割合は、CSL312 群では 61.5%、プラセボ群では 0%であった（2.5.4.2.1.3）。
- CSL312 の初回投与からの治療効果の早期発現は、治療期前半 3 ヵ月間で有効性が認められ、後半 3 ヵ月間も持続したことによって示された。効果の早期発現は、前半 3 ヵ月間の無発作の被験者の割合が CSL312 群で 71.8%、プラセボ群では 8.3%であった事実にによって明確に示された（H03：p<0.001）。この効果は持続し、CSL312 群の 69.2%の被験者は後半 3 ヵ月間も無発作であった（2.5.4.2.1.4）。
- SGART では、治療期終了時にプラセボ群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義がある改善が認められた。CSL312 投与期間中、81.6%の被験者が「中等度の改善」又は「著明な改善」と回答した（H04：p<0.001）（2.5.4.2.2.1）。
- 中等度又は重度の月間 HAE 発作回数がプラセボ群と比較して 90%減少した（2.5.4.2.1.5）。
- 要時治療薬による月間 HAE 発作回数がプラセボ群と比較して 88%減少した（2.5.4.2.1.5）。

さらに、3001 試験で認められた有効性は、非盲検継続投与試験（3002 試験）及び第 2 相試験（2001 試験、有効性の最初のエビデンスが示された試験）でも一貫して示された。

曝露期間がより長く HAE 被験者数がより多い併合解析（3001 試験及び 3002 試験）においてさらなる有効性及び効果の持続性が示された（2.5.4.2.1.4）。併合解析では、CSL312 の曝露期間が 12 ヵ月以上であった被験者 139 例では、観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は 95.27%（10.91%）、中央値は 100%であった。

青少年被験者及び高齢被験者における有効性の結果は、全体集団で認められた結果と一貫していた（2.5.4.3）。

2.5.5 安全性の概括評価

CSL312 の臨床開発プログラムでは、健康被験者を対象とした第 1 相試験 3 試験（1001 試験、1003 試験及び 1004 試験：すべて完了）、第 2 相試験 1 試験（2001 試験：完了）、第 3 相試験 1 試験（3001 試験［ピボタル試験］：完了）及び第 3b 相非盲検継続投与試験 1 試験（3002 試験：実施中［2 回目の中間解析及び 3 回目の中間解析］）の 6 試験で CSL312 を投与されたすべての被験を対象に、曝露及び安全性を評価した（2.5.1.4）。3002 試験の 2 回目の中間解析は、2023 年 2 月 13 日のデータカットオフ時点で得られている青少年被験者を含む全被験者のデータを用いて実施した。3 回目の中間解析は、青少年被験者 10 例中 8 例（80%）が 3002 試験における曝露期間が 12 ヵ月以上になった時点で実施した（データカットオフ日：2023 年[redacted]月[redacted]日）。なお、青少年被験者のみを対象とした 3 回目の中間解析は、[redacted]（20[redacted]年[redacted]月合意）に対する[redacted]に基づき実施した。

HAE 被験者における CSL312 の臨床的安全性は、プラセボ対照第 3 相試験である 3001 試験から得られたエビデンスに加えてプラセボ対照第 2 相試験である 2001 試験、HAE 被験者を対象とした非盲検継続投与試験である 3002 試験、及び 3 試験（3001 試験、3002 試験及び 2001 試験）の併合解析で評価した長期安全性に基づいている。安全性の併合解析には、3001 試験及び 2001 試験の最終データ、並びに 3002 試験の 2 回目の中間解析データ（青少年を含む全被験者）が含まれている。青少年被験者のみを対象とした 3002 試験の 3 回目の中間解析は併合解析に含めていないが、2.7.4.5.1.1.2.2 に記載する。

安全性の併合解析の結果を以下に要約する。併合解析の結果は個々の試験の結果と一貫していた。HAE 被験者を対象とした試験の安全性の結果を 2.7.4.1.1.1.1（3001 試験）、2.7.4.1.1.1.2（3002 試験）及び 2.7.4.1.1.1.3（2001 試験）に要約する。さらに、健康被験者を対象とした試験の安全性データから安全性シグナルは認められなかった。これらのデータを 2.7.4.1.1.1.4（1001 試験）、2.7.4.1.1.1.5（1003 試験）及び 2.7.4.1.1.1.6（1004 試験）に要約する。詳細な安全性情報をモジュール 2.7.4 に示す。

非臨床試験では、CSL312 の使用に伴う臨床試験での安全性リスクとなり得る発がん性、変異原性又は受胎能のリスクは特定されておらず、臨床試験の結果もこの結論と一貫している（モジュール 2.4）。

2.5.5.1 曝露状況

HAE を対象とした CSL312 の臨床開発プログラムでは、CSL312 は 373 例に投与され、プラセボは 49 例に投与された（2.7.4.1.2）。第 1 相試験（すべて完了）では、健康被験者 201 例が様々な用量の CSL312 を投与された。データカットオフまでに、第 2 相試験及び第 3 相試験で合計 172 例の HAE 被験者が CSL312（75 mg 以上）を反復投与されており、安全性の併合解析に含められている。

なお、3001 試験、3002 試験及び 2001 試験のデザインが異なるため、異なる用量の CSL312 とプラセボ間で曝露期間が異なる場合がある。投与群間で治験薬への曝露が異なるため、投与群

間の総事象数の比較は適切ではない。曝露期間の違いを考慮し、曝露期間で調整した発現率を算出した。

安全性の併合解析では、CSL312 及び／又はプラセボを投与された被験者が 176 例、CSL312（75 mg 以上を月 1 回）を投与された被験者が 172 例、プラセボのみを投与された被験者が 4 例であった（表 2.7.4-3）。CSL312 を投与された 172 例のうち、曝露期間が 6 ヵ月以上の被験者は 164 例（95.3%）、12 ヵ月以上の被験者は 143 例（83.1%）であった（2.7.4.1.2.1）。CSL312（75 mg 以上を月 1 回）を投与された被験者の総曝露期間の中央値は 15.28 ヵ月（範囲：2.3～50.4 ヵ月）であった。

安全性の併合解析において、市販予定用量である 200 mg の月 1 回投与（2001 試験の被験者及び 3002 試験で初回用量 400 mg［200 mg を 2 回］を投与されなかった継続被験者を含む［表 2.5-1］）について、計 166 例が CSL312 200 mg を投与され、曝露期間の平均値（標準偏差）は 19.00（10.272）ヵ月、中央値は、15.75 ヵ月（範囲：5.1～47.4 ヵ月）であった（表 2.7.4-4）。初回用量として CSL312 400 mg を皮下投与したときの総曝露期間は 8.9 人年、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与したときの総曝露期間は 262.7 人年であった。CSL312 200 mg を投与された 166 例のうち、ほとんどの被験者の累積投与期間は 6 ヵ月以上（160 例［96.4%］）であり、大半の被験者の累積投与期間は 12 ヵ月以上（142 例［85.5%］）であった。

市販予定の用法及び用量については、3001 試験の CSL312 群の 39 例全例が、初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）を投与し、その後 200 mg の月 1 回皮下投与を 5 回（計 234 回）からなる計 6 回の皮下投与をすべて完了した（2.7.4.1.2.2.1）。

3001 試験及び 3002 試験では、すべての皮下投与で治験薬の規定量を投与された（2.7.4.1.2.2.1 及び 2.7.4.1.2.2.2）。2001 試験では、大部分の被験者が規定量を投与された（2.7.4.1.2.2.3）。

HAE は希少疾患であるため、臨床試験における曝露の程度は、CSL312 の安全性プロファイルを特徴づけるのに十分であり、[redacted]。

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 有害事象の概要

HAE 臨床開発プログラムで AI 又は NSD のいずれかを使用して投与したとき、CSL312 の安全性及び忍容性は良好であることが示されている。

CSL312 の HAE 臨床開発プログラムでは死亡は報告されなかった。併合解析では、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現割合は低く（176 例中 7 例［4.0%］）、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象はなく、すべての重篤な有害事象の転帰は「回復」又は「回復したが後遺症あり」であった（2.5.5.2.2）。2001 試験で CSL312 600 mg を投与された 1 例に特に注目すべき有害事象として鼻出血（軽度、CSL312 との因果関係なし、転帰：回復）が発現したが、本被験者は 3002 試験に移行した（2.5.5.2.3）。臨床試験では、その他の特に注目すべき有害事象として、異常出血、血栓塞栓症及びアナフィラキシーを含む重度の過敏症は報告されなかった。

3002 試験の 2 回目の中間解析（全被験者）の時点で、CSL312 200 mg を投与された被験者 1 例が治験薬と因果関係のある TEAE（注射部位刺激感）により試験を中止し、2 回目の中間解析のデータカットオフ後に 1 例が治験薬と因果関係のある TEAE（気分動揺）により試験を中止した（2.5.5.2.2）。

併合解析では、CSL312 200 mg を投与された 166 例中 143 例（86.1%）、プラセボを投与された 33 例中 21 例（63.6%）に TEAE が認められた（2.7.4.2.1.1）。TEAE の発現率は、CSL312 200 mg を投与された被験者でプラセボを投与された被験者よりも低かった（CSL312 200 mg 2.877 件／人年、プラセボ 4.843 件／人年）。TEAE の発現率と CSL312 の用量との間に関連性は認められなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.2）。CSL312 200 mg を投与された被験者に発現した TEAE のほとんどは非重篤、軽度又は中等度であり、転帰は「回復」であった。基本語別の TEAE の発現割合は、CSL312 200 mg を投与された被験者とプラセボを投与された被験者でわずかに異なっていた（表 2.7.4-9）。主な TEAE（基本語、10%以上）は、CSL312 200 mg を投与された被験者では COVID-19（35.5%）、上咽頭炎（18.1%）、頭痛（11.4%）及び上気道感染（10.2%）であり、プラセボを投与された被験者では上気道感染（12.1%）、注射部位紅斑（12.1%）及び頭痛（12.1%）であった。

皮下投与後 24 時間以内に TEAE が発現した被験者は、CSL312 200 mg を投与された被験者 166 例中 56 例（33.7%）、プラセボを投与された被験者 33 例中 9 例（27.3%）であった。皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE の発現率は、CSL312 200 mg を投与された被験者で 0.453 件／人年、プラセボを投与された被験者で 0.880 件／人年であった（表 2.7.4-7）。全体として、皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE のほとんどは、軽度又は中等度の「注射部位反応」であり、治験薬との因果関係ありと判断されたが、数日以内に回復した（2.7.4.2.1.1）。

治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は、CSL312 200 mg を投与された被験者で 29 例（17.5%）、プラセボを投与された被験者で 5 例（15.2%）に認められた。（表 2.7.4-10）。治験薬と因果関係のある TEAE の発現率は、CSL312 200 mg を投与された被験者で 0.270 件／人年、プラセボを投与された被験者で 0.587 件／人年であった（2.7.4.2.1.3.1）。主な治験薬と因果関係のある TEAE（基本語）は、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感であった。「注射部位反応」は治験依頼者により副作用と判断された（2.5.5.2.4）。

併合解析では、CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上又は 12 ヵ月以上投与したときの安全性プロファイルは同様であり、安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1）。TEAE の大部分は非重篤、軽度又は中等度であり、CSL312 との因果関係は否定された（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。

CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）では安全性上の懸念は認められなかった。3001 試験では、初回用量の皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は少なかった（64 例中 4 例［6.3%］に 4 件［CSL312 投与後に 2 例、プラセボ投与後に 2 例］）（2.7.4.2.1.2.1）。これらの TEAE のほとんどは軽度の「注射部位反応」であり、治験薬（CSL312 又はプラセボ）と因果関係ありと判断され、4 日以内に回復した。

部分集団（青少年被験者、高齢被験者及び日本人被験者）における安全性プロファイルは、併合解析の全集団と同様であった（2.5.5.5）。

健康被験者を対象とした試験の安全性データからその他の安全性シグナルは認められなかった（2.7.4.1.1.1.4、2.7.4.1.1.1.5 及び 2.7.4.1.1.1.6）。1004 試験における安全性及び忍容性の評価では、AI 又は NSD を用いて CSL312 200 mg を皮下投与したときの忍容性は良好であった（2.7.4.1.1.1.6）。

妊婦又は授乳婦を対象とした CSL312 の臨床試験は実施していない。妊婦への CSL312 投与に関するデータは限られており、2001 試験では妊娠 2 件及び男性被験者の女性パートナーの妊娠 2 件、3002 試験では妊娠 1 件及び男性被験者の女性パートナーの妊娠 4 件が認められた（2 回目の中間解析［全被験者］及び 3 回目の中間解析［青少年被験者のみ］）（2.7.4.5.4）。これらの妊娠では、先天性欠損、先天異常又は周産期合併症は報告されなかった。

HAE 被験者を対象とした臨床試験で CSL312 を投与された被験者に乱用、誤用、多幸症、嗜癖又は過量投与の報告はなかった。離脱症状又は反跳現象に関するデータは得られていない（2.7.4.5.5、2.7.4.5.6 及び 2.7.4.5.7）。

2.5.5.2.2　死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象

CSL312 の HAE 臨床開発プログラムでは死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.5）。

併合解析では、重篤な有害事象が 176 例中 7 例（4.0%）に認められ、そのうち 5 例は CSL312 200 mg を投与された被験者に、2 例は CSL312 600 mg を投与された被験者に認められた（2.7.4.2.1.6.1）。いずれの重篤な有害事象も CSL312 との因果関係は否定され、転帰は「回復」又は「回復したが後遺症あり」であった。

3002 試験の 2 回目の中間解析のデータカットオフ時点（全被験者、データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日）で、1 例が注射部位刺激感の TEAE により試験を中止した（投与後 24 時間以内に発現、中等度、CSL312 と因果関係あり、転帰：回復）。3002 試験の 1 例が 2 回目の中間解析のデータカットオフ日後に気分動揺の TEAE により試験を中止した（CSL312 の 19 回目の投与から 4 日後に発現し、重度、CSL312 との因果関係あり、転帰：回復）。2001 試験の 1 例が妊娠により試験を中止した。その他に試験中止に至った TEAE はなかった（2.7.4.2.1.7.1.2）。

2.5.5.2.3　特に注目すべき有害事象

CSL312 の臨床試験では、特に注目すべき有害事象として、異常出血、血栓塞栓症及びアナフィラキシーを含む重度の過敏症をモニタリングした。

2001 試験では、CSL312 600 mg を投与された被験者に TEAE として鼻出血が発現し、治験責任医師により特に注目すべき有害事象と判断された。本事象は軽度で、治療を要さず、CSL312 との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった（2.7.4.2.1.8.2.1 及び 5.3.5.1, 2001 CSR, Section 12.7.1）。当該被験者では、鼻出血の発現翌日の規定外評価で、160 秒を超える臨床的に意義のある aPTT 延長が認められたが、回復した（2.5.5.4）。他のすべての凝固パラメータは基準

範囲内であった。当該被験者は 3002 試験で CSL312 200 mg 月 1 回の投与を継続しており、新たな鼻出血又はその他の出血事象は認められていない（2 回目の中間解析）。

臨床試験では、その他の特に注目すべき有害事象として、異常出血、血栓塞栓症及びアナフィラキシーを含む重度の過敏症は報告されなかった（2.7.4.2.1.8）。

2.5.5.2.4 副作用

治験依頼者による副作用の判定基準は以下のとおりであった（2.7.4.8）。

- CSL312 投与群全体の発現頻度（%）がプラセボ群の 2 倍以上の TEAE。
- 治験薬と因果関係がある TEAE（治験責任医師の評価に基づく）。
- 時間的関連性のある TEAE（CSL312 投与後 72 時間以内）。
- 重篤な有害事象（死亡を含む、因果関係を問わない）。
- 特に注目すべき有害事象（異常出血、血栓塞栓症、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）。
- 治験薬投与中止に至った有害事象。
- 既知の CSL312 の安全性プロファイル及び作用機序。

CSL312 の臨床開発プログラムから得られたすべての TEAE を治験依頼者が慎重に検討した結果、「注射部位反応」を副作用に分類した（表 2.5-5）。

表 2.5-5 副作用

器官別大分類	基本語	CSL312 200 mg (N = 39)		プラセボ (N = 25)	
		n (%)	E	n (%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [a]	2 (5.1)	3	2 (8.0)	2

E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = 有害事象を発現した被験者数
a 「注射部位反応」は MedDRA 基本語の注射部位内出血、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感を含む。
注：副作用の頻度は 3001 試験（ピボタル試験）に基づいている。
CSL312 200 mg 及びプラセボは月 1 回皮下投与である。
副作用はMedDRA version 25.0 を用いてコーディングした。
Source: Table 2.7.4-14

2.5.5.3 免疫原性

併合解析で、治験薬投与後に抗ガラダシマブ抗体が発現した被験者は 172 例中 5 例（2.9%）であったが抗体価は低かった（抗体価：320 以下、2.7.4.3.5）。抗ガラダシマブ抗体による CSL312 の安全性、PK、PD 及び有効性への影響は認められなかった。これら 5 例の被験者に過敏症反応は認められなかった。治験薬投与後に抗ガラダシマブ抗体陽性となった青少年被験者又は日本人被験者はいなかった。

2.5.5.4 臨床検査結果及びその他の安全性所見

臨床試験では、血液学的検査、生化学検査及び尿検査パラメータに臨床的に意義のある傾向は認められなかった（2.7.4.3.1、2.7.4.3.2 及び 2.7.4.3.4）。

臨床試験で CSL312 が投与された一部の被験者に aPTT 延長が認められた（2.7.4.3.3）。添付文書には、CSL312 と aPTT 測定法との相互作用により aPTT が延長する可能性がある旨を記載する。aPTT の臨床検査に用いる試薬は、接触系において FXII の活性化を介して内因性凝固を開始させるため、この試験系において、CSL312 による血漿中 FXIIa の阻害により aPTT が延長する可能性がある。

全体として、第 2 相試験及び第 3 相試験において、aPTT 延長が 3001 試験で 3 例、3002 試験（2 回目の中間解析［全被験者］）で 21 例（スクリーニング時 5 例を含む）及び 2001 試験で 16 例に認められ、aPTT 延長が認められた全例が CSL312 を投与されていた。

2001 試験の被験者 1 例において、特に注目すべき有害事象である鼻出血の発現翌日の規定外評価で臨床的に意義のある aPTT 延長が認められた（2.5.5.2.3）が、その他の予定されたすべての評価では基準範囲内であった。

試験全体で、aPTT 延長は一過性であり、他の凝固パラメータ（プロトロンビン時間及び INR など）の異常を伴わず、異常出血又は出血の臨床症状を伴わなかった。aPTT 延長は CSL312 投与後 1～4 日以内に発現し、CSL312 200 mg の用量では稀であった。報告された aPTT 延長事象の転帰はすべて「回復」であり、ほとんどは 1 回のみの発現であった。その他の凝固パラメータである INR、プロトロンビン時間、プロトロンビンフラグメント 1・2 又は D ダイマーについて、CSL312 群とプラセボ群の間で差は認められなかった。

個々の臨床試験の結果から、バイタルサイン、心電図所見又は身体所見に臨床的に意義のある経時的傾向は認められなかった（2.7.4.4.1）。

2.5.5.5　部分集団における安全性

2001 試験、3001 試験及び 3002 試験（2 回目の中間解析［全被験者］）の併合データを用いた部分集団解析の結果、成人集団全体と一貫した安全性の結果が示された。

併合解析では、青少年（12～17 歳）の HAE 被験者のうち 11 例が CSL312 200 mg、2 例がプラセボを投与され、高齢（65 歳以上）の HAE 被験者のうち 13 例が CSL312 200 mg、1 例が CSL312 600 mg を投与されていた（2.7.4.5.1.1.1）。青少年被験者及び高齢被験者における安全性プロファイルは、成人被験者全体と同様であった。また、3002 試験の青少年被験者の安全性プロファイル（3 回目の中間解析）は、2 回目の中間解析の安全性プロファイルと同様であった（2.7.4.5.1.1.2.2）

併合解析の HAE 被験者 176 例中、白人が 146 例（83.0%）、アジア人が 24 例（13.6%）、黒人が 3 例（1.7%）、ハワイ先住民（又はその他の太平洋諸島系民族）が 1 例（0.6%）、混血が 1 例（0.6%）、その他が 1 例（0.6%）であった（2.7.4.5.1.3）。白人及びアジア人以外の人種の割合が低いことから、安全性に対する人種の影響は日本人、中国人及びアジア人の部分集団についてのみ評価したところ、これらの部分集団で安全性の懸念は認められなかった。

男性と女性で CSL312 の安全性プロファイルに差があると予想される臨床的根拠がないため、性別による有害事象の解析は実施しなかった。（2.7.4.5.1.2）。

2.5.5.6 市販後の使用経験

現時点で CSL312 はいずれの地域でも販売されておらず、市販後データは得られていない。

2.5.5.7 安全性の結論

3001 試験では、CSL312 群の 39 例全例が市販予定の用法及び用量（初回用量として CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg の月 1 回皮下投与を 5 回投与）で CSL312 を投与された。

HAE 臨床開発プログラムで、CSL312（75 mg 以上を月 1 回）を反復投与された被験者は 172 例であった（曝露期間の中央値 15.28 ヵ月［範囲：2.3～50.4 ヵ月］）。このうち CSL312 200 mg を投与されたのは 166 例であり、曝露期間の平均値（標準偏差）は 19.00（10.272）ヵ月、中央値は 15.75 ヵ月（範囲：5.1～47.4 ヵ月）であった（3002 試験の 2 回目の中間解析時点）。

HAE 臨床開発プログラムでは、CSL312 の安全性及び忍容性は良好であることが示された。これらの結果はすべての HAE 患者に一般化可能である。死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は低く（172 例中 7 例［4.0%］）、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。特に注目すべき有害事象である軽度の鼻出血（治験薬との因果関係なし、転帰：回復）が、CSL312 600 mg 投与中の被験者に認められた。3002 試験の 2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、1 例が TEAE（注射部位刺激感）のため試験を中止した。ピボタル試験である 3001 試験の結果に基づき治験依頼者が特定した副作用は「注射部位反応」（2 例に 3 件［5.1%］）のみであった。すべての「注射部位反応」は非重篤で、軽度又は中等度であり、大部分は数日以内に回復した。安全性及び忍容性の評価から、健康成人被験者に AI 又は NSD で CSL312 を皮下投与したときの忍容性は良好であることが示された。青少年被験者及び高齢被験者における安全性プロファイルは、全体集団と同様であった。アジア人被験者、日本人被験者及び中国人被験者に安全性の懸念は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

HAE の罹患率は約 5 万人に 1 人といわれている（2.5.1.2 参照）。HAE は 3 つの主要な病型に分類され［Bork et al, 2000；Rosen et al, 1965］、HAE 1 型が約 85%及び HAE 2 型が約 15%とされている［Zuraw et al, 2010］。これらの 2 つの型は、C1-INH の欠乏又は機能異常によって引き起こされることから総称して C1-INH HAE と呼ばれる。第 3 の型は nC1-INH HAE である（以前は HAE 3 型と呼ばれており、罹患率は不明）。HAE の初回発作時の平均年齢は 10 歳で、ほとんどの患者は思春期に症状が悪化する。臨床的に、症候性患者の HAE 発作は、全身の皮下組織において疼痛を伴う生命を脅かす可能性のある腫脹及び／又は主に四肢、顔面、気道（喉頭）及び消化管を含む粘膜下浮腫として発現する。発作は、頻度、重症度及び持続時間が予測不能で繰り返し発現する。発作は痛みを伴い、外観を損ない、機能障害をもたらすことがある。無治療の場合、腫脹は通常 2～5 日で自然に消褪する。しかしながら、喉頭浮腫は窒息による死亡リスクをもたらす［Bork et al, 2016］。生命を脅かす可能性がある喉頭発作は、HAE における最も深刻な懸念事項である［Bork et al, 2003］。

HAE は、疾患による腫脹発作に苦しむ患者の日常生活に多大な影響を及ぼし、生命を脅かす状態に至る可能性もある重篤な疾患である。顔面の急速かつ重度の腫脹により、視覚、会話、摂食及び呼吸機能が障害される。急性 HAE 発作、特に喉頭浮腫による気道閉塞の症例では生命を脅かす可能性が高い。発作の重症度及び発現状況、患者の心理社会的健康及び治療負荷などの点は、依然として患者及び医療従事者にとって重大な懸念事項である［Banerji et al, 2020；Bork et al, 2021；Mendivil et al, 2021］。

2.5.6.1.2 現行の治療

HAE の根治療法は現時点ではない。国際的な診療ガイドラインに基づき、HAE の予防治療の目標は、疾病負荷を完全にコントロールし、患者の生活を健全化することで、HAE 発作の回数及び重症度を最小限に抑え、HAE 症状の負荷を軽減し、HAE 患者がより活動的で生産的な生活を送れるようにすることである。それにもかかわらず、現在承認されている HAE の予防治療は、これらの目標を完全には達成していない。

HAE の管理の選択肢には、個々の発作に対する要時治療（発作時の治療）、発作の長期予防、潜在的な発作誘発イベント（内科的、外科的又は歯科処置）前の短期予防、又はこれらの療法の併用などがある。国際的な WAO/EAACI の HAE 診療ガイドラインによると、すべての HAE 発作に対して要時治療の実施を考慮すべきであり、長期予防投与では、患者の HAE 疾患活動性、疾病負荷、QoL、要時治療でコントロールできない可能性及び患者の希望を考慮すべきであるとされている［Maurer et al, 2022］。

現在承認されている HAE の予防治療は、カリクレイン―キニン系の異なるタンパク質を標的とすることによるブラジキニン産生の阻害に基づいている。第一選択薬として推奨される長期

予防治療には、血漿由来 C1-INH（ベリナート皮下注用及び Cinryze［国内未承認］）、血漿カリクレインに対するモノクローナル抗体の皮下投与（ラナデルマブ［タクザイロ］）及び経口血漿カリクレイン阻害薬（ベロトラルスタット［オラデオ］）がある。これらの予防治療により、すべての HAE 発作が予防できるわけではなく、多くの患者では発作が発現する。現在の予防治療の限界として、頻繁なブレイクスルー発作（疾患の活動性が高く、一部の患者では依然として生命を脅かす喉頭発作が発現する）、静脈アクセスの負荷、頻回投与の必要性及び忍容性の問題がある。血漿由来 C1-INH 皮下投与は十分な有効性を示し、忍容性は良好である。しかし、半減期が短いため、多量の調製（約 10 mL）を伴う頻繁な投与（週 2 回［3～4 日ごと］）が必要である。近年承認された血漿カリクレインに対するモノクローナル抗体の皮下投与は、血漿由来 C1-INH 療法と同等の有効性を示し、皮下投与の頻度が少なく（2 週間ごと）、利便性が向上している。また、HAE 発作が 6 ヵ月以上にわたって良好にコントロールされている患者（無発作の患者）では、4 週間ごとの自己投与も可能である。しかし、約 50%の被験者に「注射部位反応」が発現したことを示す臨床データを考慮すると、忍容性プロファイルは最適ではない。経口血漿カリクレイン阻害薬は、この投与経路を好む人にとって利便性があるかもしれないが、HAE 発作の抑制効果は比較的高くない。

本邦では HAE の診療ガイドラインが 2023 年に改訂された［堀内, 2023］。HAE の長期予防としてオラデオが 2021 年に、タクザイロ及びベリナート皮下注用が 2022 年に、「HAE の急性発作の発症抑制」を効能又は効果として承認されており、欧米の標準治療と大きな差はない。

CSL312 は、HAE の予防治療の目標を満たす重要な特性を網羅している。CSL312 の臨床開発プログラムは、HAE 発作の予防における安全性及び有効性の十分かつ説得力のあるエビデンスを提供するために計画された。CSL312 の有効性は統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果により示され、HAE 発作回数の減少、治療効果の早期発現及び効果の持続性を示す頑健なエビデンス、並びに中等度又は重度の発作の減少及び要時治療薬の使用の減少による疾病負荷の軽減及び QoL の改善が認められた。さらに、CSL312 による治療は、投与 1 回あたり少量で投与頻度が月 1 回の侵襲性の低い皮下投与であり、患者の利便性を考慮した機器と相まって HAE 患者の治療負荷を軽減する。

2.5.6.2 ベネフィット

CSL312（200 mg を月 1 回皮下投与）は、青少年及び成人の HAE 被験者において、統計的に有意かつ臨床的に意義のある HAE 発作の予防効果を示し、衰弱性が高く生命を脅かす可能性のあるこの疾患を有する被験者の QoL を改善した（2.5.4）。

CSL312 の頑健な有効性の結果は、プラセボ対照試験である 3001 試験の結果、及び非盲検継続投与試験である 3002 試験で認められた治療効果の持続性により裏付けられており、これらの第 3 相試験の併合解析によりさらに裏付けられている。CSL312 のベネフィットは、HAE 発作の評価項目における統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果（プラセボと比較した月間 HAE 発作回数、観察期と比較した月間 HAE 発作回数の減少率、無発作の被験者の割合、レスポンダー

の解析)、治療期前半 3 ヵ月間で早期に発現した CSL312 の治療効果が後半 3 ヵ月間でも持続することを示す十分なエビデンス、及び疾病負荷の軽減（発作の重症度の軽減、並びに SGART 及び QoL の改善）によって示されている。また、これらの有効性の結果はすべての年齢部分集団で一貫していた。

3001 試験では、青少年及び成人の HAE 被験者に初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与したとき、統計的に有意かつ臨床的に意義のある HAE 発作の予防効果が認められた。有効性の主要評価項目である月間 HAE 発作回数は、臨床医及び HAE 患者にとって最も重要かつ臨床的に意義のあるエンドポイントの 1 つであり、HAE 発作予防の適応に対し承認取得を目的で実施される臨床試験で用いられる確立された評価項目である。有効性の副次評価項目は、月間 HAE 発作回数のプラセボと比較した相対減少率及び観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率、要時治療を要する月間 HAE 発作回数、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数、治療期前半 3 ヵ月及び後半 3 ヵ月の月間 HAE 発作回数、並びに SGART とした。これらの有効性評価項目の臨床的意義は、HAE 患者、臨床医[redacted]にとって十分に認識されている。

主要評価項目及び 3 つの副次評価項目について、階層手順に基づき実施したすべての検定は有意であった。

主要評価項目である 6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数が、プラセボ群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少を示し（月間 HAE 発作回数：CSL312 群 0.27 回／月、プラセボ群 2.01 回／月［H01：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定］)、HAE 発作回数が大きく減少することが示された（2.5.4.2.1.1)。プラセボと比較した平均値の相対減少率は−86.51%であり、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（H02：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定）（中央値：100%)。

CSL312 群では、6 ヵ月間の治療期で月間 HAE 発作回数が観察期と比較して平均値で 90.67%、中央値で 100%減少し、CSL312 群の 61.5%の被験者が無発作であったのに対し、プラセボ群では無発作の被験者は認められなかった（2.5.4.2.1.2 及び 2.5.4.2.1.3)。また、大部分の被験者（94.9%）がレスポンダー（観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率が 50%以上）であり、月間 HAE 発作回数が 70%以上減少した被験者の割合は 92.3%、90%以上減少した被験者の割合は 74.4%であった（2.5.4.2.1.3)。

HAE は慢性疾患であり、発作は突発性で、生命を脅かす可能性のある喉頭発作を伴うことから、患者にとって効果の早期発現が望ましい。効果の早期発現は、CSL312 群で大部分の被験者（71.8%）が治療期前半 3 ヵ月間に無発作であったことで示され、プラセボ群（8.3%）と比較して統計的に有意であった（H03：p<0.001、Fisher の正確検定）（2.5.4.2.1.4)。また、観察期に対する治療期前半 3 ヵ月間の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値が 91.10%であった。さらに、プラセボ群では 75%の被験者で無発作期間が 5 日以上であったのに対し、CSL312 群では 75%の被験者で無発作期間が 72 日以上であった。

治療期前半 3 ヵ月間で認められた早期に発現した治療効果は経時的に持続し、後半 3 ヵ月間の投与でも同様の結果が認められた。特に、治療期前半 3 ヵ月の無発作の被験者の割合（71.8%）と、後半 3 ヵ月の無発作の被験者の割合（69.2%）が同程度であったことから、初回投与から HAE 発作の予防に対する有効性が早期に認められ、その治療効果は治療期全体を通して維持されることが示された（2.5.4.2.1.4）。

また、CSL312 群では、中等度又は重度の HAE 発作が少なく、要時治療を必要とする発作が少なかったことからも、疾病負荷の軽減が裏付けられた。プラセボ群と比較して、CSL312 群では要時治療を必要とする月間 HAE 発作回数の平均値を 88%減少させ、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値を 90%減少させた（2.5.4.2.1.5）。

CSL312 投与のベネフィット及び臨床的意義は、患者報告アウトカム及び QoL の結果にも反映された。SGART で「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した被験者の割合は、CSL312 群では 81.6%、プラセボ群では 33.3%であった。SGART 評価における CSL312 群とプラセボ群の差は統計的に有意であった（H04：$p<0.001$、カイ二乗検定）。QoL の改善は、他の患者報告 QoL アウトカム指標の改善によってさらに裏付けられた（2.5.4.2.2）。

3002 試験の 2 回目の中間解析の結果から、曝露期間の中央値 1.15 年（最長曝露期間 1.8 年、皮下投与による CSL312 の総曝露期間 184.57 人年）にわたる有効性の持続性を裏付ける追加データが得られた（2.5.4.2.1.4）。2 回目の中間解析時点で、月間 HAE 発作回数の平均値は 0.16 回 ／月、中央値は 0.00 回／月であり、59.6%の被験者が無発作であり、第 3 相ピボタル試験である 3001 試験と一貫した有効性が示された。

世界各国で実施された臨床試験の有効性の結果は、評価項目及び年齢部分集団（青少年、成人及び高齢者）の間で高い一貫性が認められ、CSL312 の有効性、治療効果の早期発現及び効果の持続性を示すエビデンスが得られている。年齢、人種及び民族は、CSL312 の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（2.5.3.4）。したがって、これらの部分集団に対する用法及び用量の調節は不要である。

第 3 相国際共同試験 2 試験の結果及び併合解析の結果から、被験者全体の結果と同様に、日本人被験者においても CSL312 の有効性が示された。

2.5.6.3 に記載したように、CSL312 の安全性及び忍容性は良好である。

CSL312 は、既存の長期予防治療と比較して、投与頻度が少なく（月 1 回）、注射液量が少なく（1.2 mL）、AI による投与などの付加的な利点を有する。HAE の国際的な診療ガイドラインでは、予防治療の成功には高いコンプライアンスが必要であるとされている［Maurer et al, 2022］。CSL312 の簡便な投与法は患者の治療負荷を軽減し、現在承認されている治療法と比較して治療コンプライアンスの向上が期待される。

要約すると、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与することによる HAE 発作の予防効果は、すべての臨床評価項目で一貫して示された。CSL312 はプラセボと比較して月間 HAE 発作回数を大きく減少させ、CSL312 群の過半数の被験者は、6 ヵ月間の治療期で無発作であった。重要な点として、治療期前半 3 ヵ月間で示されたように、CSL312 は初回投与から HAE 発作を顕著に予

防し、この予防効果は投与期間を通して持続した。また、CSL312 投与により QoL が改善した。青少年被験者及び高齢者被験者で認められた有効性は全体集団と一貫していた。

2.5.6.3 リスク

CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与したときの安全性を併合解析で評価し、安全性及び忍容性は良好であった。この併合解析には、適切にデザインされ、適切に管理された単一ピボタル試験である第 3 相試験（3001 試験）、非盲検継続投与第 3b 相試験（3002 試験、2 回目の中間解析［全被験者］）及び第 2 相試験（2001 試験）を含めた（2.5.5）。健康被験者を対象とした試験の安全性データに安全性シグナルは認められず、臨床開発プログラムのすべての試験で一貫して安全性及び忍容性が示された。[redacted]
[redacted]
については、あらかじめ規制当局と合意した（2.5.1.5）。

臨床試験では、TEAE（因果関係、重症度、重篤性など）、事前に規定した特に注目すべき有害事象（異常出血、血栓塞栓症、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）、局所忍容性評価、バイタルサイン測定、身体所見、臨床検査評価（血液学的検査、生化学検査、凝固検査及び尿検査）及び心電図評価（3001 試験のみ）を含む包括的な安全性データを収集した。

HAE 臨床開発プログラム中に死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は低く、CSL312 との因果関係はすべて否定されたことから、CSL312 の極めて良好な安全性プロファイルがさらに裏付けられた。3002 試験の 2 回目の中間解析の時点で、試験中止に至った TEAE は 1 例のみであった。全般的に、CSL312 200 mg を投与された被験者に発現した TEAE のほとんどは非重篤で、軽度又は中等度であり、転帰は「回復」であった。CSL312 200 mg を投与された被験者に認められた主な TEAE（基本語、10%以上）は、COVID-19（35.5%）、上咽頭炎（18.1%）、頭痛（11.4%）及び上気道感染（10.2%）であった（2.5.5.2.1）。

CSL312 200 mg を投与された 166 例のうち、ほとんどの被験者の累積投与期間は 6 ヵ月以上（160 例［96.4%］）であり、大半の被験者の累積投与期間は 12 ヵ月以上（142 例［85.5%］）であった（2.5.5.1）。TEAE の頻度は、CSL312 200 mg への長期曝露に伴って増加せず、CSL312 の継続投与の忍容性は良好であることが示され、また、新たな安全性リスクは特定されなかった。TEAE のほとんどは非重篤で、軽度又は中等度であり、CSL312 との因果関係は否定された。長期継続投与試験である 3002 試験は、長期投与時の安全性をさらに評価するために実施中である。

他の皮下投与製剤と同様に、主な治験薬と因果関係のある TEAE は「注射部位反応」であり、治験依頼者により副作用として特定された（注射部位内出血、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感が、3001 試験の 2 例［5.1%］に 3 件発現）（2.5.5.2.4）。医療従事者は注射製剤の皮下投与後の「注射部位反応」のリスクに精通していることから、この副作用のモニタリングには添付文書による注意喚起及び通常の医薬品安全性監視報告で十分であると考える。

臨床試験では、特に注目すべき有害事象である異常出血、血栓塞栓症及びアナフィラキシーを含む重度の過敏症をモニタリングした。CSL312 600 mg を投与された被験者に特に注目すべき有害事象として鼻出血（軽度、治療を必要とせず、CSL312 との因果関係なし、転帰：回復）が認められた 1 例を除き、特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

添付文書には、CSL312 と aPTT 測定法との相互作用により CSL312 が aPTT を延長する可能性がある旨を記載する。aPTT の臨床検査に用いる試薬は、接触系において FXII の活性化を介して内因性凝固を開始させるため、この試験系において、CSL312 による血漿中 FXIIa の阻害により aPTT が延長する可能性がある。aPTT 延長はすべての臨床試験で認められ、CSL312 投与後 1～4 日以内に発現し、CSL312 200 mg の用量では稀であった。報告された aPTT 延長の事象はすべて回復し、ほとんどは 1 回のみの発現であった。その他の凝固パラメータである INR、プロトロンビン時間、プロトロンビンフラグメント 1・2 又は D ダイマーについて、CSL312 群とプラセボ群の間で差は認められなかった。aPTT 延長のモニタリングについては、申請添付文書の記載及び通常の医薬品安全性監視活動で十分であると考える。

部分集団解析により、年齢（青少年被験者及び高齢被験者）、人種及び民族の部分集団間で、CSL312 の安全性プロファイルに一貫性があり、良好であることが示された。日本人被験者においても CSL312 の安全性プロファイルは被験者全体と同様に良好であった。第 3 相国際共同試験 2 試験の結果及び併合解析の結果からも日本人被験者における安全性の懸念は認められなかった。

HAE の臨床試験では過量投与の症例は報告されておらず、過量投与となる CSL312 の用量は特定されなかった。離脱症状又は反跳現象に関するデータは得られていない。

要約すると、収集した包括的な安全性データに基づき、CSL312 の良好な安全性及び忍容性プロファイルは、世界各国で実施された臨床試験全体、並びに様々な人口統計学的特性及び特別な背景を有する患者集団（青少年、成人及び高齢被験者）で一貫して示された。死亡、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象及び治験薬と因果関係のある特に注目すべき有害事象は認められなかった。3002 試験の 2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で試験中止に至った TEAE が 1 例に発現した。副作用として「注射部位反応」が特定されたが、発現頻度は低く、すべての皮下投与製剤で予測されるものであった。長期投与に伴う TEAE の発現頻度の増加は認められなかった。臨床開発プログラムで示された安全性プロファイルを考慮し、承認後に CSL312 の安全性をモニタリングするための医薬品安全性監視活動を計画している。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

既承認の治療薬では HAE 発作が完全に消失することはないため、HAE の予防治療の開発は、有効性、忍容性及び投与の簡便性の向上に焦点が当てられる［Fijen et al, 2021］。CSL312 の有効性は、CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与の用法及び用量ですべての臨床的有効性評価項目及び QoL の改善が一貫して示された。

CSL312 は、良好なベネフィット・リスクプロファイル、無発作の被験者の割合が高いことから示される確実な発作の減少、治療効果の早期発現及びその持続並びに少量で月 1 回の簡便な皮下投与により、HAE 発作の予防における大きな進歩を示しており、ファースト・イン・クラスの治療薬となり得る。

新規の作用機序を有する CSL312 による治療により、月間 HAE 発作回数は統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少を示し、HAE 発作の予防において C1-INH HAE（HAE 1 型及び 2 型）及び FXII HAE を含む n C1-INH HAE の患者に意味のあるベネフィットをもたらす。例えば、ピボタル試験（3001 試験）では、CSL312 群ではプラセボ群と比較して月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率は−86.51%、中央値の相対減少率は−100%であった。さらに、CSL312 群の観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値は 90.67%、中央値は 100%であった。ほとんどの被験者（92.3%）で、観察期と比較して CSL312 投与期間中の月間 HAE 発作回数が 70%以上減少した。6 ヵ月間の治療期の無発作の被験者の割合は、CSL312 群の 61.5%に対し、プラセボ群では無発作の被験者は認められず、臨床的に意義のある差であった。

HAE 発作は予測不能で体の全体的な疾患重症度は HAE 患者間で大きく異なるため、すべての患者が生命を脅かす喉頭浮腫のリスクに曝されているため、早期の発症及び持続的な治療効果が極めて重要である。臨床的に意義のある様々な有効性評価項目において、投与開始後 3 ヵ月以内の早期に治療効果が認められた。さらに、3001 試験の初回投与から、プラセボ群では 75%の被験者で無発作期間が 5 日以上であったのに対し、CSL312 群では 75%の被験者で無発作期間が 72 日以上であった。重要な点は、この治療効果が残りの 6 ヵ月の治療期を通して持続したことである。特に、無発作の被験者の割合は、治療期前半 3 ヵ月間で 71.8%、後半 3 ヵ月で 69.2%であった。

さらに、中等度又は重度の HAE 発作回数の減少及び要時治療を必要とする HAE 発作回数の減少が意義のあるものであったこと、並びに QoL の改善により示されるように疾病負荷の軽減が認められたことから、疾病負荷を最小限に抑えるという CSL312 のベネフィットがさらに裏付けられた。

実施中の長期安全性及び有効性を検討している 3002 試験の結果は、3001 試験の結果と一貫していた。これらの試験結果から、CSL312 は月 1 回投与という簡便な投与法で、現在のアンメット・メディカル・ニーズに対処する頑健な有効性を示したことが裏付けられる。

CSL312 を被験者 166 例に平均 19.00 ヵ月間投与した HAE 臨床開発プログラムでは、CSL312 の安全性及び忍容性は良好であった。HAE 臨床開発プログラムでは、死亡は認められず、重篤な有害事象の発現割合は低く、CSL312 との因果関係はすべて否定された。特に注目すべき有害事象が 1 件報告されたが、CSL312 との因果関係は否定された。3002 試験の 2 回目の中間解析の時点で（データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日）、試験中止に至った治験薬と因果関係のある TEAE が 1 件報告された。「注射部位反応」は、主な治験薬と因果関係のある TEAE であり、治験依頼者が副作用と判断した。「注射部位反応」は一般に注射製剤の皮下投与後に発現することが予想されるため、医療従事者はこれらの反応に精通している。CSL312 の臨床試験で認められ

た「注射部位反応」の発現頻度及び重症度が低かったことを考慮すると、添付文書に「注射部位反応」を副作用として特定する以外のリスク最小化活動は必要ないと考える。

HAE の臨床開発プログラムでは、アナフィラキシーを含む重度の過敏症は認められなかった。治験薬投与後の抗ガラダシマブ抗体の発現（172 例中 5 例［2.9%］）による CSL312 の安全性、PK、PD 及び有効性への影響は認められなかった。

国際共同試験の結果から日本人被験者においても全被験者と一貫した有効性が認められ、安全性及び忍容性も全被験者と同様に良好であった。日本人被験者では抗ガラダシマブ抗体は発現しなかった。

推奨する用法及び用量は 200 mg（1.2 mL）の月 1 回皮下投与であり、最初に初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与した 1 ヵ月後から開始する。CSL312 の皮下投与は、AI を用いて腹部、大腿部又は上腕部に行うことができる。月 1 回少量の皮下投与は侵襲性が低く、患者にとって利便性が高いため、現在利用可能な治療法と比較して治療負荷が軽減され、治療コンプライアンスの向上が期待される。さらに、患者の利便性を考慮した機器を用いた月 1 回の投与頻度の CSL312 による治療は、HAE 発作の予防を目的とした他の既承認の治療薬と比較して患者ケアを改善することが期待される。

結論として、本申請で提示したエビデンスから、初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与した後、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与する用法及び用量のリスク・ベネフィットプロファイルは良好であることが示された。国際共同試験の結果から日本人被験者においても全被験者同様に、有効性が示され、安全性及び忍容性も一貫して良好であった。FXIIa を標的とするこの CSL312 の新規作用機序は、稀に診断される nC1-INH（FXII HAE）患者を含む HAE 患者の有効な治療法になると予想される。このように、CSL312 は、効果の高い HAE 発作の予防を必要としている HAE と診断された 12 歳以上の患者に対して、大きな治療上の利点を有する新規かつ革新的な治療選択肢を提供すると考えられる。

2.5.7 参考文献

Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. N Engl J Med 2017;376(8):717-28.

Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical Trial. JAMA 2018;320(20):2108-21.

Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124(6):600-7.

Björkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, Di Gennaro A, Oschatz C, Schönig K, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. J Clin Invest 2015;125(8):3132-46.

Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet 2000;356(9225):213-7.

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

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

Bork K. Pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: pharmacology, safety, efficacy and future directions. Expert Rev Clin Immunol 2008;4(1):13-20.

Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitory deficiency. J Emerg Med 2016;50(4):567-80.

Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. Allergy 2018;73(2):442-50.

Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. Allergy Asthma Clin Immunol 2021;17(1):40.

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

Castaldo AJ, Jervelund C, Corcoran D, Boysen HB, Christiansen SC, Zuraw BL. Assessing the cost and quality-of-life impact of on-demand-only medications for adults with hereditary antioedema. Allergy Asthma Proc 2021;42:108-17.

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

Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363(6):532-41.

Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 2014;69(5):602-16.

Cicardi M, Zuraw, B. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice Volume 6, Issue 4, July-August 2018, pages 1123-41.

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

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

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

Cugno M, Cicardi M, Coppola R, Agostoni A. Activation of factor XII and cleavage of high molecular weight kininogen during acute attacks in hereditary and acquired C1-inhibitor deficiencies. Immunopharmacology 1996;33(1-3): 361-4.

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

Davis AE 3rd, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. Thromb Haemost 2010;104(5):886-93.

Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. Eur J Intern Med 2019;59:8-13.

Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 2018;498(1):193-8.

Donaldson VH, Evans RR. A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C' 1-Esterase. Am J Med 1963;35:37-44.

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

Fijen LM, Bork K & Cohn DM. Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. Clinic Rev Allerg Immunol 2021;61:66-76.

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

Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104(3):103-204.

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

MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol 2014;25(5):420-7.

Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy 2022;77(7):1961-90.

Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):94.

Nasr IH, Manson AL, Al Wahshi HA, Longhurst HJ. Optimizing hereditary angioedema management through tailored treatment approaches. Expert Rev Clin Immunol 2016;12(1):19 31.

Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet 1998;351(9117):1693-7.

Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 1999;104(6):1321-2.

Renné T, Schmaier AH, Nickel KF, Blombäck M, Maas C. In vivo roles of factor XII. Blood 2012;120(22):4296-303.

Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants. Science 1965;148(3672):957-8.

Wahn V, Aberer W, Eberl W, Faβhauer M, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents – a consensus on therapeutic strategies. Eur J Pediatr 2012;171(9):1339-48.

Xu Z, Davis HM, Zhou H. Rational development and utilization of antibody based therapeutic proteins in pediatrics. Pharmacol Ther 2013;137(2):225-47.

Yamamoto B, Honda D, Ohsawa I, Iwamoto K, Horiuchi T, Fukunaga A, et al. Burden of illness seen in hereditary angioedema in Japanese patients: Results from a patient reported outcome survey. Intractable & Rare Diseases Research. 2023;12(1):35-44.

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

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

堀内孝彦．遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン改訂 2023 年版．補体．2023;60(2).