目次

略語・略号一覧 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 緒言 3
2.7.1.1.2 CSL312 の性状、製造法及び製剤処方 3
2.7.1.1.3 生体試料分析法の概観 4
2.7.1.1.3.1 薬物動態 4
2.7.1.1.3.2 薬力学 4
2.7.1.1.3.3 免疫原性試験法 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ 7
2.7.1.2.2 相対的バイオアベイラビリティ 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4 付録 9

表 目次

表 2.7.1-1 CSL312 の組成 3
表 2.7.1-2 生体試料分析法のライフサイクルについての情報：血漿中ガラダシマブ濃度 9
表 2.7.1-3 血漿中ガラダシマブ濃度測定のための生体試料分析法バリデーション 10
表 2.7.1-4 生体試料分析法のライフサイクルについての情報：血漿中第 XII 因子濃度 16
表 2.7.1-5 血漿中第 XII 因子濃度測定のための生体試料分析法の検証 17
表 2.7.1-6 生体試料分析法のライフサイクルについての情報：活性化第 XII 因子が介在するカリクレイン活性 20
表 2.7.1-7 活性化第 XII 因子が介在するカリクレイン活性測定のための生体試料分析法バリデーション 21
表 2.7.1-8 生体試料分析法のライフサイクルについての情報：抗ガラダシマブ抗体 23
表 2.7.1-9 抗ガラダシマブ抗体測定のための生体試料分析法バリデーション 24

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AI	Autoinjector	オートインジェクター
$AUC_{0\text{-}inf}$	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
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
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
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
FXII	Factor XII	第 XII 因子
FXIIa	Activated Factor XII	活性化第 XII 因子
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティデバイス
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PD	Pharmacodynamic(s)	薬物動態
PK	Pharmacokinetic(s)	薬力学
SFP	Semi-Finished Product	－

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、アゴニストの結合を阻害するもの（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。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

本文書では、本申請書類に記載した臨床試験において使用した生体試料分析法について要約する。いずれの分析法も臨床試験試料の使用についてバリデーションが実施されており、適切かつ正確で頑健な分析法であることが示されている（2.7.1.4）。

CSL312（ガラダシマブ）の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（2.7.1.2.1）で、また 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（2.7.1.2.2）で確認されている。

2.7.1.1.2 CSL312 の性状、製造法及び製剤処方

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。製造工程の概要をモジュール 3 に示す。原薬、SFP 及び本邦における最終製剤である AI の製造工程の概要を、それぞれ 3.2.S.2.2、3.2.P.3.3-CSL312 SFP 200 mg 及び 3.2.P.3.3-CSL312 DP 200 mg AI に示す。

表 2.7.1-1 CSL312 の組成

成分	濃度	配合目的	規格 [a]
ガラダシマブ	170 mg/mL	有効成分	該当なし
L-ヒスチジン	20 mmol/L	緩衝剤	日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方
L-アルギニン塩酸塩	150 mmol/L	安定剤	日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方
L-プロリン	140 mmol/L	安定剤	日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方
ポリソルベート 80	0.02% w/v	安定剤	日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方／米国国民医薬品集
注射用水	適量 [b]	溶剤	日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方

a 動物又はヒト由来の添加剤は使用していない。新規の添加剤は使用していない。
b 1 シリンジの分量は 1.2 mL
Source: Module 3.

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（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。

2.7.1.1.3 生体試料分析法の概観

各臨床試験において、生体試料分析法のバリデーション結果を個々の総括報告書に関連付けられた各実試料分析報告書に示す。

2.7.1.1.3.1 薬物動態

臨床試験試料中のガラダシマブの血漿中濃度は、ELISA により測定した。マイクロタイタープレートにガラダシマブに特異的な抗イディオタイプ抗体を固相化した。プレートをブロッキングし、ガラダシマブを含む血漿試料を添加した。試料中のガラダシマブは抗イディオタイプ抗体に結合し、結合しない薬剤成分は洗い流された。抗体に結合したガラダシマブを市販の抗ヒトλ軽鎖特異的免疫グロブリン G 抗体（ガラダシマブはλ軽鎖を有する）で検出した。様々な濃度のガラダシマブ（定量用標準物質）を定量し検量線を作成した。その後、試料の濃度をこの検量線から算出した。必要かつ許容可能な場合は、PK 用試料のロット間分析（クロスオーバー試験）を実施した。

本分析法について、[redacted]に関するバリデーションを実施した（表 2.7.1-3）。

2.7.1.1.3.2 薬力学

2.7.1.1.3.2.1 血漿中第 XII 因子濃度

1001 試験では、市販の FXII 用 ELISA キットを用いて FXII の濃度を測定した。その後の試験については、ヒト血漿試料中の FXII を定量するため、独自に ELISA を開発した。

臨床試験試料の血漿中 FXII 濃度は、イムノアッセイ法を用いて測定した。市販のマウス抗ヒト FXII モノクローナル抗体を高結合酵素イムノアッセイプレートに固相化し、血漿試料中の FXII を捕捉した。結合した FXII を市販のウサギ抗ヒト FXII ポリクローナル抗体を用いて検出した。その後、ウサギ抗ヒト FXII ポリクローナル抗体をストレプトアビジン-ホースラディッシュペルオキシダーゼで検出した。

本分析法は、[redacted]に関して目的に適合することが検証された（表 2.7.1-5）。

2.7.1.1.3.2.2 活性化第 XII 因子が介在するカリクレイン活性

臨床試験試料中の FXIIa が介在するカリクレイン活性をカリクレイン-キニン系に対するガラダシマブの阻害作用の経時的変化が追跡可能な発色酵素を用いた分析法により測定した。発

色基質を用いて、接触系活性化時に血漿試料中に生じたアミド分解活性を測定した。高濃度、中濃度及び低濃度のアミド分解活性を有する臨床試験試料に近似させるため、ガラダシマブ又はカリクレイン存在下／非存在下の血漿試料を対照試料として含めた。本分析法は準定量法であるため、検量線用標準試料は用いていない。本分析法では、準定量法に従い、試料の特性（アミド分解活性）を連続変数とした。この種の分析法には変動が生じる可能性から限界がある。本分析法の変動は、関与する酵素経路の高い不安定性、測定実施以前の被験者の試料採取時における変動及び採取試料の解凍から測定までの変動等に起因する可能性がある。

本分析法は、[redacted]に関して目的に適合することが検証された（表 2.7.1-7）。アミド分解活性は ex vivo で接触系活性化後の試料中で生成する連続変数で、ガラダシマブによる阻害レベルに対応することが報告されている。本分析法は検量線を用いないものであるため、真度パラメータは検討していない。第 3 相試験で使用するためにバリデーションを追加実施し、「分析時」に調製した対照試料ではなく凍結対照試料を組み込み、また、標準的なクライオチューブを使用した場合の頑健性パラメータを FluidX チューブを使用した場合と比較した。

2.7.1.1.3.2.3　その他のバイオマーカー

初期の臨床試験で評価したその他の探索的バイオマーカーは、切断型高分子キニノーゲン、活性化部分トロンボプラスチン時間、ローテーション・トロンボエラストメトリー及びサイトカインである。

これらの生体試料分析結果及び分析法バリデーションの詳細を、それぞれ 5.3.1.4 の実試料分析報告書及びバリデーション報告書に記載する。

2.7.1.1.3.3　免疫原性試験法

臨床試験試料中のガラダシマブに対する抗薬物抗体を段階的アプローチを用いて測定した。

1　抗薬物抗体（陽性の可能性がある試料）を検出するスクリーニング分析
2　ステップ 1 で検出された陽性の可能性がある試料の特異性を決定するための確認分析
3　陽性が確認された試料の抗体レベルを推定するための抗体価測定

この分析法は、酸解離処理工程を用いたブリッジング分析法である。酸で処理した試料を存在するすべての抗薬物抗体と架橋複合体を形成するビオチン標識及び[redacted]ガラダシマブの存在下でインキュベートした。[redacted]社製のストレプトアビジンコートプレートに播種すると、これらの複合体はストレプトアビジン-ビオチン相互作用を介してプレートに結合する。この分析法では、プールしたヒトクエン酸血漿中のガラダシマブ抗イディオタイプ抗体を陽性対照試料として使用した。

臨床開発の過程で、試薬が枯渇したため抗薬物抗体分析法のバリデーションを再度実施した。試験中の試料は、それぞれのバリデートされた分析法で必要に応じて分析した。

本分析法について、[redacted]に関するバリデーションを行った（表 2.7.1-9）。

2.7.1.1.3.3.1 抗ガラダシマブ抗体のスクリーニング分析

プレート固有のカットポイントを算出するため陰性対照試料の平均シグナル（相対単位）に乗じる正規化係数を[redacted]とした場合の浮動カットポイントが、スクリーニング分析において適切であることが示された。

スクリーニング分析の再バリデーションでは、正規化係数を[redacted]とした場合の浮動カットポイントを決定した。

シグナルの平均値がスクリーニングのカットポイント未満の試料については、抗ガラダシマブ抗体陰性とみなし、以降の測定は不要とした。シグナルの平均値がカットポイント以上の試料については、抗ガラダシマブ抗体陽性の可能性があると考えられるため、確認分析を行った。

2.7.1.1.3.3.2 抗ガラダシマブ抗体の確認分析

確認分析のカットポイントは阻害率[redacted]%とした。分析法の再バリデーションでは、確認分析のカットポイントは阻害率[redacted]%とした。

阻害率が確認分析のカットポイント未満の試料については、抗ガラダシマブ抗体陰性とみなし、以降の測定は不要とした。阻害率がカットポイント以上の試料については、抗ガラダシマブ抗体陽性とみなし、抗体価測定を行った。

2.7.1.1.3.3.3 抗ガラダシマブ抗体の抗体価測定

スクリーニング分析法に従って、力価測定のカットポイントをプレートごとに算出した。

試料は希釈系列を調製し測定した。試料の次の希釈倍率の力価測定での平均シグナル（相対単位）が、直前の希釈倍率での平均シグナルより低い場合に適切な力価測定とみなした。希釈倍率の力価測定で上述の結果が認められなかった場合、シグナルが直前の希釈倍率を下回ったときの希釈倍率をその試料の力価とした。

平均シグナルがプレートのカットポイントを下回るまで、すなわち、試料の抗体価測定結果が陰性になるまで試料を希釈した。プレートのカットポイントを下回る直前の希釈倍率を力価とした。抗体価測定の結果、平均シグナルがプレートのカットポイント未満にならなかった場合は、シグナルが負の定常状態に達したかどうかを判断するためにシグナルを評価した。シグナルが定常状態に達したと判断された場合、定常状態が始まった希釈倍率を試料の抗体価とした。シグナルが定常状態に達していないと判断された場合は、試料をさらに希釈して再測定した。

2.7.1.1.3.3.4　ガラダシマブに対する中和抗体

中和抗体測定法については、5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity（3.3 項）に記載する。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

ガラダシマブの PK データ及び PD データを 2.7.2 に示す。

臨床試験におけるガラダシマブの曝露量の要約を 2.7.4.1.2 に示す。

臨床試験でのガラダシマブに対する抗薬物抗体の検査データを 2.7.4.3.5 に示す。

臨床試験一覧表をモジュール 5.2 に示す。

2.7.1.2.1　絶対的バイオアベイラビリティ

<u>1001 試験</u>

1001 試験は、健康成人男性被験者に CSL312 を静脈内投与又は皮下投与した時の安全性、忍容性及び PK を検討する第 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である。CSL312 又はプラセボを被験者 48 例に投与した。その内訳は、静脈内投与が 20 例（5 つの静脈内投与コホートに各 4 例）、皮下投与が 12 例（3 つの皮下投与コホートに各 4 例）、プラセボが 16 例であった。試験デザイン及び試験方法の要約を 2.7.2.2.1.1 に示す。

副次評価項目として、皮下投与後のバイオアベイラビリティを算出した。用量を併合した静脈内投与と皮下投与の比較から、用量補正後の $AUC_{0\text{-}inf}$ のバイオアベイラビリティは 49.7%と推定された（5.3.3.1, Study 1001 Clinical Study Report, Table 11-4 参照）。

CSL312 の PK の要約を 2.7.2.2.1.1 に示す。また、CSL312 の安全性及び免疫原性の要約を 2.7.4.3.5 に示す。

2.7.1.2.2　相対的バイオアベイラビリティ

<u>1004 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）</u>

1004 試験は、健康成人被験者 132 例を対象とした、CSL312 NSD を用いた皮下投与に対する CSL312 AI を用いた皮下投与の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相、単施設、ランダム化、非盲検、単回投与、並行群間比較試験である。試験デザイン及び試験方法の要約を 2.7.2.2.1.3 に示す。

本試験の主要目的は、AI 又は NSD を用いて CSL312 200 mg を投与したときのガラダシマブの PK（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の評価及び比較とした。

AI 又は NSD により CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比（AI:NSD）は、それぞれ 0.9232（90%信頼区間[0.8133, 1.0479]）及び 0.9634（90%信頼区間[0.8657, 1.0720]）であった。概して、AI 又は NSD を用いて CSL312 200 mg を皮下投与したと

きのガラダシマブの PK は類似していた（5.3.1.2, Study 1004 Clinical Study Report, Section 11.5.2.2 参照）。

CSL312 の PK の要約を 2.7.2.2.1.3 に示す。また、CSL312 の安全性及び免疫原性の要約を 2.7.4.3.5 に示す。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

各試験で使用した PK 分析法は同等で、ガラダシマブ濃度を測定するため適切にバリデートされた分析法であった。PK 分析を 2 施設（CSL Research and Clinical Bioanalytics［1001 試験、1003 試験及び 2001 試験］及び [redacted]［1004 試験、3001 試験及び 3002 試験］）で実施した（表 2.7.1-2）。CSL で PK 分析を実施した 2001 試験の被験者が、[redacted] において PK 分析を実施した 3002 試験に移行したため、一致試験を実施した。この一致試験の結果から、2 つの試験施設における本分析法の良好な同等性が示された（5.3.1.4, B5012003P1）。

CSL312 の 100 mg/mL 製剤を第 2 相試験（2001 試験）で使用し、市販後に使用予定の 170 mg/mL 製剤を第 3 相試験（3001 試験及び 3002 試験）で使用した。100 mg/mL から 170 mg/mL への製剤変更が CSL312 の PK 及び安全性に及ぼす影響を、ウサギを用いた非臨床局所刺激性試験で評価した（2.6.6.7, 37761 試験）。皮下投与後のガラダシマブの PK プロファイルは両製剤で類似していた。さらに、臨床開発の期間中に製剤及び製造方法を変更したが、ガラダシマブの PK、有効性及び安全性に影響はないと考えられた（それぞれモジュール 2.7.2、モジュール 2.7.3 及びモジュール 2.7.4 参照）。第 2 相試験及び第 3 相試験で使用した製剤でガラダシマブの PK に影響は認められなかった（2.7.2.3.3.3.1）。AI 及び NSD を用いて投与したときのガラダシマブの PK は 1004 試験で評価され、両機器で類似していた（2.7.1.2.2）。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-2 生体試料分析法のライフサイクルについての情報：血漿中ガラダシマブ濃度

Clinical Study	Garadacimab Pharmacokinetic Assay Procedure	Bioanalytical Method Validation Report	Bioanalytical Laboratory
Study 1001	RnD-SOP-[redacted] RnD-SOP-[redacted]	REP-[redacted] REP-[redacted]	CSL Research and Clinical Bioanalytics
Studies 1003, 2001	RnD-SOP-[redacted]	RnD-VAL-[redacted]	CSL Research and Clinical Bioanalytics
Studies 1004, 3002	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Study 3001	[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1-3　血漿中ガラダシマブ濃度測定のための生体試料分析法バリデーション

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, REP-[redacted] **Assay Procedure:** RnD-SOP-[redacted]			
	Acceptance criteria	**Summary of result**	**Source location in validation report**
System suitability	[redacted]% [redacted]	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Tables 2, 3
Selectivity	[redacted]% [redacted]80% [redacted]	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Table 4
Dilutional linearity	[redacted]%	[redacted]% [redacted]%	Table 5
Range	[redacted]	[redacted]ng/mL	Section 7.4
Accuracy	[redacted]% [redacted]	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Tables 6, 7, 8
Intermediate precision / repeatability	[redacted]% [redacted]	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Tables 6, 7, 8
Quantitation limit	[redacted]	[redacted]ng/mL [redacted]	Section 7.7
Robustness	[redacted]%	[redacted] [redacted]hours [redacted]°C	Tables 9, 10

表 2.7.1-3　血漿中ガラダシマブ濃度測定のための生体試料分析法バリデーション（続き）

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, REP-[redacted] **Assay Procedure:** RnD-SOP-[redacted]			
	Acceptance criteria	**Summary of result**	**Source location in validation report**
System suitability	[redacted]	[redacted]	Tables 2, 3
Range	[redacted]	[redacted] ng/mL	Section 7.2
Accuracy	[redacted]	[redacted]	Tables 4, 5, 6
Intermediate precision / repeatability	[redacted]	[redacted]	Tables 4, 5, 6
Quantitation limit	[redacted]	[redacted] ng/mL [redacted]	Section 7.5

表 2.7.1-3　血漿中ガラダシマブ濃度測定のための生体試料分析法バリデーション（続き）

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, RnD-VAL-[redacted] **Assay Procedure:** RnD-SOP-[redacted]			
	Acceptance criteria	**Summary of result**	**Source location in validation report**
System suitability	[redacted]	[redacted]	Tables 2, 3
Selectivity	[redacted]	[redacted]	Table 4
Dilutional linearity	[redacted]	[redacted]	Table 5
Range	[redacted]	[redacted]	Section 7.4
Accuracy	[redacted]	[redacted]	Table 6
Intermediate precision / repeatability	[redacted]	[redacted]	Tables 7, 8, 9
Quantitation limit	[redacted]	[redacted]	Section 7.7
Robustness	[redacted]	[redacted]	Tables 10B, 11, 12

表 2.7.1-3　血漿中ガラダシマブ濃度測定のための生体試料分析法バリデーション（続き）

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, [redacted] **Assay Procedure:** [redacted]		
Acceptance criteria	[redacted]	
	Summary of result	**Source location in validation report**
Selectivity	[redacted]	Tables 7, 8
Linearity	[redacted]	Table 9
Dilutional linearity	[redacted]	Table 15
Accuracy	[redacted]	Table 11

表 2.7.1-3　血漿中ガラダシマブ濃度測定のための生体試料分析法バリデーション（続き）

Precision	[redacted] %　% %　% %　% % % %　%	Table 11
Quantitation limit	[redacted] ng/mL, [redacted] ng/mL	Section 10.6
Stability	[redacted] hours [redacted] hours [redacted] °C	Tables 16, 17, 18, 19

表 2.7.1-3　血漿中ガラダシマブ濃度測定のための生体試料分析法バリデーション（続き）

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, [redacted] **Assay Procedure:** [redacted]		
Acceptance criteria	[redacted]	
	Summary of result	**Source location in validation report**
Selectivity	[redacted]	Tables 15 to 24
Dilutional linearity	[redacted]	Table 25
Accuracy	[redacted]	Tables 10, 12

表 2.7.1-3 血漿中ガラダシマブ濃度測定のための生体試料分析法バリデーション（続き）

Precision	% % % % % % % % % %	Tables 10, 12
Quantitation limit	ng/mL, ng/mL	Section 10.4
Stability	hours hours °C °C days	Tables 26, 27, 28, 29

表 2.7.1-4 生体試料分析法のライフサイクルについての情報：血漿中第 XII 因子濃度

Clinical Study	FXII Assay Procedure	Bioanalytical Method Validation Report	Bioanalytical Laboratory
Study 1001		REP-	CSL Research and Clinical Bioanalytics
Studies 1003, 2001	RnD-SOP-	REP-	CSL Research and Clinical Bioanalytics
Study 3001			

表 2.7.1-5　血漿中第 XII 因子濃度測定のための生体試料分析法の検証

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, REP-[redacted] **Assay Procedure:** [redacted]			
	Acceptance criteria	**Summary of result**	**Source location in validation report**
System suitability	[redacted]	[redacted]	Table 2
Range	[redacted]	[redacted]	Section 7.2
Accuracy	[redacted]	[redacted]	Tables 5, 6
Intermediate precision / repeatability	[redacted]	[redacted]	Tables 3, 4

表 2.7.1-5　血漿中第 XII 因子濃度測定のための生体試料分析法の検証（続き）

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, REP-[redacted], [redacted] **Assay Procedure:** RnD-SOP-[redacted]			
	Acceptance criteria	**Summary of result**	**Source location in validation report**
System suitability	[redacted]%	[redacted]%	Tables 3, 4
Selectivity	[redacted]% [redacted]% [redacted]	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Tables 8, 9
Range	[redacted]	[redacted]	Section 7.4
Accuracy	[redacted]%	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Tables 5, 6, 7
Intermediate precision / repeatability	[redacted]% [redacted]% [redacted]	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Tables 5, 6, 7
Quantitation limit	[redacted]	[redacted] µg/mL [redacted]	Section 7.5
Robustness	[redacted]%	[redacted]	Tables 11, 12

表 2.7.1-5 血漿中第 XII 因子濃度測定のための生体試料分析法の検証（続き）

Report Number and Title: Module 5.3.1.4. [redacted] Assay Procedure: [redacted]			
	Acceptance criteria	**Summary of result**	**Source location in validation report**
System suitability	[redacted]	[redacted]	Table 7
Accuracy and precision	[redacted]	[redacted]	Section 8.2.2, Table 9
Dilution linearity	[redacted]	[redacted]	Table 11
Robustness	[redacted]	[redacted] h [redacted] h	Tables 12, 13, 14

表 2.7.1-6　生体試料分析法のライフサイクルについての情報：活性化第 XII 因子が介在するカリクレイン活性

Clinical Study	**FXIIa-mediated Kallikrein Activity Assay Procedure**	**Bioanalytical Method Validation Report**	**Bioanalytical Laboratory**
Study 1001	[redacted]	REP-[redacted]	CSL Research and Clinical Bioanalytics
Studies 1003, 2001	RnD-SOP-[redacted]	RnD-VAL-[redacted]	CSL Research and Clinical Bioanalytics
Studies 3001, 3002	RnD-SOP-[redacted]	REP-[redacted]	CSL Research and Clinical Bioanalytics

表 2.7.1-7　活性化第 XII 因子が介在するカリクレイン活性測定のための生体試料分析法バリデーション

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, REP-[redacted] **Assay Procedure:** [redacted]			
	Acceptance criteria	**Summary of result**	**Source location in validation report**
System suitability	[redacted]%	[redacted]	Section 7.1
Range	[redacted]	[redacted] nm/min	Section 7.2
Precision	[redacted]%	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Tables 3, 6
Robustness	[redacted] [redacted]%	[redacted]% [redacted]%	Table 7

表 2.7.1-7　活性化第 XII 因子が介在するカリクレイン活性測定のための生体試料分析法バリデーション（続き）

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, RnD-VAL-[redacted] **Assay Procedure:** RnD-SOP-[redacted]			
	Acceptance criteria	**Summary of result**	**Source location in validation report**
Range	[redacted]	[redacted] nm/min	Section 7.2
Precision	[redacted] % [redacted]	[redacted] % [redacted] % [redacted] % [redacted] %	Tables 5, 8
Robustness	[redacted] %	[redacted] % [redacted] %	Table 9
Report Number and Title: Module 5.3.1.4, REP[redacted] **Assay Procedure:** RnD-SOP-[redacted]			
	Acceptance criteria	**Summary of result**	**Source location in validation report**
Range	[redacted]	[redacted] nm/min	Section 5.5
Precision	[redacted] % [redacted]	[redacted] % [redacted] % [redacted] % [redacted] % [redacted] %	Tables 3, 5, 6
Robustness	[redacted] %	[redacted] % [redacted] %	Tables 10, 11

表 2.7.1-8　生体試料分析法のライフサイクルについての情報：抗ガラダシマブ抗体

Clinical Study	**Antibodies Against Garadacimab Assay Procedure**	**Bioanalytical Method Validation Report**	**Bioanalytical Laboratory**
Study 1001	RnD-SOP-[redacted]	RnD-VAL-[redacted]	CSL Research and Clinical Bioanalytics
Studies 1003, 1004, 3001, 3002	RnD-SOP-[redacted]	REP-[redacted]	CSL Research and Clinical Bioanalytics
Study 2001	RnD-SOP-[redacted]	RnD-VAL-[redacted] REP-[redacted]	CSL Research and Clinical Bioanalytics

表 2.7.1-9　抗ガラダシマブ抗体測定のための生体試料分析法バリデーション

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, RnD-VAL-[redacted]		
Assay Procedure: RnD-SOP-[redacted]		
Acceptance criteria	ng/mL ng/mL ng/mL ng/mL ng/mL % [redacted]	
Points of validation	**Summary of result**	**Source location in validation report**
Selectivity	% % %	Table 3
Drug tolerance	µg/mL µg/mL µg/mL µg/mL	Table 4
Intermediate precision / repeatability	% % % % % %	Tables 5a, 5b, 6, 7
Sensitivity	ng/mL	Section 5.7
Quantitation limit	[redacted] %	Sections 5.4, 5.5
Robustness	hours	Tables 9, 10

表 2.7.1-9　抗ガラダシマブ抗体測定のための生体試料分析法バリデーション（続き）

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, REP-[redacted], [redacted] **Assay Procedure:** SOP RnD-SOP-[redacted]		
Acceptance criteria	[redacted] ng/mL ng/mL ng/mL ng/mL ng/mL % % [redacted]	
Points of validation	**Summary of result**	**Source location in validation report**
Selectivity	[redacted] % % [redacted]	Table 7
Drug tolerance	µg/mL µg/mL µg/mL µg/mL [redacted]	Table 9
Dilutional linearity	[redacted] µg/mL, [redacted] µg/mL	Section 7.9
Intermediate precision / repeatability	% % % % % % [redacted]	Tables 17, 18, 19
Sensitivity	ng/mL [redacted]	Table 20
Quantitation limit	[redacted] %	Tables 13, 15
Robustness	[redacted]	Tables 21, 22

表 2.7.1-9　抗ガラダシマブ抗体測定のための生体試料分析法バリデーション（続き）

Report Number and Title: Module 5.3.1.4, RnD-VAL-[redacted] **Assay Procedure:** SOP RnD-SOP-[redacted]		
Acceptance criteria	[redacted] ng/mL ng/mL ng/mL ng/mL ng/mL % % [redacted]	
Points of validation	**Summary of result**	**Source location in validation report**
Selectivity	[redacted]% [redacted]%	Table 2
Drug tolerance	µg/mL µg/mL µg/mL µg/mL	Table 3
Dilutional linearity	[redacted] µg/mL [redacted] µg/mL [redacted] µg/mL	Section 8
Intermediate precision / repeatability	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Tables 4, 5, 6
Sensitivity	ng/mL	Section 7.7
Quantitation limit	[redacted] %	Sections 7.4, 7.5
Robustness	[redacted]	Table 7
[redacted]		

目次

略語・略号一覧 5
2.7.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 背景 8
2.7.2.1.2 非臨床 PK 8
2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた試験 8
2.7.2.1.4 臨床薬理試験の概観 8
2.7.2.1.5 生体試料分析法及び PK 解析法 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 臨床試験 11
2.7.2.2.1.1 1001 試験 16
2.7.2.2.1.2 1003 試験 19
2.7.2.2.1.3 1004 試験 22
2.7.2.2.1.4 2001 試験 25
2.7.2.2.1.5 3001 試験 27
2.7.2.2.1.6 3002 試験 32
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.2.3.1 単回投与及び反復投与時の PK 36
2.7.2.3.1.1 用量比例性 36
2.7.2.3.1.2 蓄積 36
2.7.2.3.1.3 吸収、分布、代謝及び排泄 36
2.7.2.3.2 PD 39
2.7.2.3.3 ファーマコメトリクス試験 40
2.7.2.3.3.1 第 2 相試験検討のためのファーマコメトリクス解析 40
2.7.2.3.3.2 第 3 相試験検討のためのファーマコメトリクス解析 42
2.7.2.3.3.3 CSL312 臨床開発プログラムに参加した被験者の併合データによる CSL312 の母集団 PK 解析及び ER 解析（最終モデル） 46
2.7.2.3.4 Thorough QT 59
2.7.2.3.5 内因性及び外因性要因を評価する試験 60
2.7.2.3.5.1 薬物相互作用 60
2.7.2.3.5.2 体重の影響 63
2.7.2.3.5.3 年齢の影響 63
2.7.2.3.5.4 性別の影響 64
2.7.2.3.5.5 人種及び民族の影響 65
2.7.2.3.5.6 特別な集団における PK 66

2.7.2.3.6　臨床用量の根拠 67
2.7.2.4　特別な試験 68
2.7.2.5　付録 68

表　目次

表 2.7.2-1　CSL312 の臨床薬理評価に使用した臨床試験の概要 11
表 2.7.2-2　CSL312 を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（Pharmacokinetic Population、1001 試験） 17
表 2.7.2-3　日本人被験者と白人被験者の CSL312 の PK の比較（PK Analysis Set、1003 試験） 21
表 2.7.2-4　日本人被験者と白人被験者との CSL312 の PK の比較（PK Analysis Set［著しく高い CSL312 濃度が得られた 1 例を除外］、1003 試験） 21
表 2.7.2-5　CSL312 の AI 投与と NSD 投与の PK の比較（PK Analysis Set、1004 試験） 23
表 2.7.2-6　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 31
表 2.7.2-7　6 ヵ月間の HAE 発作回数の平均値及びプラセボと比較した減少率 45
表 2.7.2-8　HAE 発作回数が 90%以上減少すると予測される被験者の割合（%） 46
表 2.7.2-9　母集団シミュレーション：成人集団及び青少年集団における $AUC_{tau, ss}$ による HAE 相対リスク 58
表 2.7.2-10　HAE 発作の相対リスクが 90%低下する曝露閾値 59
表 2.7.2-11　初回用量投与後に HAE 発作回数が 90%以上減少する曝露に達する確率 59
表 2.7.2-12　CSL312 の臨床薬理試験の主な血漿中 PK パラメータの要約 69
表 2.7.2-13　健康被験者における CSL312 直接反応モデルのパラメータの推定値の要約 74
表 2.7.2-14　第 1 相及び第 2 相試験のデータを用いた CSL312 母集団 PK/PD モデルのパラメータの推定値の要約 75
表 2.7.2-15　2001 試験のデータを用いた Repeat time-to-effect モデルのパラメータの推定値の要約 75
表 2.7.2-16　CSL312 母集団 PK 解析の最終モデル（併合データ）における固定効果パラメータの推定値の要約 76
表 2.7.2-17　CSL312 母集団 PK 解析の最終モデル（併合データ）における変量効果パラメータの推定値の要約 76
表 2.7.2-18　HAE 被験者に CSL312 の初回用量 400 mg 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定常状態の PK パラメータの要約 77
表 2.7.2-19　CSL312 母集団 PK/PD 解析（併合データ）の最終モデルにおける固定効果パラメータの推定値の要約 78

表 2.7.2-20　CSL312 母集団 PK/PD 解析（併合データ）の最終モデルにおける変量効果パラメータの推定値の要約 78
表 2.7.2-21　CSL312 の初回用量 400 mg を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与のシミュレーションに基づき算出された被験者の PK 及び PD の要約 79
表 2.7.2-22　CSL312 最終 ER モデル（併合データ）の固定効果パラメータの推定値の要約 79
表 2.7.2-23　CSL312 最終 ER モデル（併合データ）の変量効果パラメータの推定値の要約 80
表 2.7.2-24　来院時点別の CSL312 の血漿中濃度－日本人被験者及び外国人被験者（PK Analysis Set、3001 試験） 81

図　目次

図 2.7.2-1　FXIIa が介在するカリクレイン活性（ベースラインからの変化量）の投与量別の平均値(標準偏差)の推移図－静脈内投与コホート(Pharmacodynamic Population、1001 試験） 18
図 2.7.2-2　FXIIa が介在するカリクレイン活性（ベースラインからの変化量）の投与量別の平均値(標準偏差)の推移図－皮下投与コホート(Pharmacodynamic Population、1001 試験） 18
図 2.7.2-3　単回皮下投与後の CSL312 濃度（ng/mL）のコホート別の平均値（標準偏差）の推移図（PK Analysis Set、1003 試験） 20
図 2.7.2-4　機器（AI、NSD）別及び注射部位（上腕部、腹部、大腿部）別の CSL312 の曝露の箱ひげ図（PK Analysis Set、1004 試験） 24
図 2.7.2-5　体重と CSL312 の曝露の散布図（PK Analysis Set、1004 試験） 24
図 2.7.2-6　CSL312 濃度（ng/mL）の平均値（標準偏差）の推移－全被験者（PK Analysis Set、3001 試験） 29
図 2.7.2-7　青少年被験者及び成人被験者別の CSL312 濃度 (ng/mL) の平均値 (標準偏差) の推移（PK Analysis Set、3001 試験） 30
図 2.7.2-8　CSL312 の血漿中トラフ濃度 (ng/mL) の平均値 (標準偏差) の推移 (PK Analysis Set、3002 試験） 33
図 2.7.2-9　青少年被験者及び成人被験者別の CSL312 の血漿中トラフ濃度（ng/mL）の平均値の推移（PK Analysis Set、3002 試験） 34
図 2.7.2-10　CSL312 投与歴のない新規登録被験者における 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（%）の平均値の推移（PK Analysis Set、3002 試験） 35

図 2.7.2-11　製剤別の CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与後の定常状態における血漿中トラフ濃度 37
図 2.7.2-12　製剤別の CSL312 濃度の予測血漿中濃度の実測値に対する標準化残差 38
図 2.7.2-13　母集団 PK/PD 最終モデルから予測された FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害と CSL312 濃度との関係 41
図 2.7.2-14　CSL312 濃度の関数としての HAE 発作の相対リスク 44
図 2.7.2-15　CSL312 皮下投与で予測された Month 6 における月間 HAE 発作回数 45
図 2.7.2-16　CSL312 のクリアランスに対する共変量の影響を参照被験者と比較した単変量フォレストプロット 49
図 2.7.2-17　CSL312 の $AUC_{tau,ss}$ に対する共変量の影響を参照被験者と比較した単変量フォレストプロット 50
図 2.7.2-18　ベースラインの FXIIa が介在するカリクレイン活性の共変量が EC_{50} に及ぼす影響を参照被験者と比較した単変量フォレストプロット 52
図 2.7.2-19　青少年及び成人被験者における CSL312 濃度の推移のシミュレーション 53
図 2.7.2-20　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の推移のシミュレーション 54
図 2.7.2-21　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 57
図 2.7.2-22　経験的ベイズ推定値を用いた HAE 被験者における併用薬の有無別 CSL312 の曝露のシミュレーション 61
図 2.7.2-23　経験的ベイズ推定値を用いた HAE 被験者におけるレスキュー薬の有無別 CSL312 の曝露のシミュレーション 62
図 2.7.2-24　経験的ベイズ推定値を用いた HAE 被験者におけるベースライン年齢区分別 CSL312 の曝露のシミュレーション 64
図 2.7.2-25　経験的ベイズ推定値を用いた HAE 被験者における民族別 CSL312 の曝露のシミュレーション 66

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
γ	Hill coefficient	ヒル係数
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
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
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the plasma concentration-time curve from time of dosing up to the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能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 from time of dosing up to collection time t	0 時間から投与後 t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval	1 投与間隔の血漿中濃度－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 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 systemic clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	Minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
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	血漿中トラフ濃度
E_0	Baseline effect	（反応の指標の）ベースライン
EC_{50}	Concentration achieving half-maximal effect	50%効果濃度
E_{max}	Maximum effect	最大効果
ER	Exposure-response	曝露－反応
FXII	Factor XII	第 XII 因子
FXII/PLG HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII or plasminogen gene mutation	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
FXIIa	Activated factor XII	活性化第 XII 因子
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫

略語・略号	英語	日本語
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
I_{max}	Maximum inhibition	最大阻害
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティデバイス
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK / PD	Pharmacokinetics / pharmacodynamics	薬物動態／薬力学
RTTE	Repeat time-to-event	－
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	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_C/F	Apparent volume of the central compartment.	中央コンパートメントの見かけの分布容積
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
V_Z/F	Apparent volume of distribution during the elimination phase	消失相における見かけの分布容積

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。

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

CSL312（ガラダシマブ）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。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。

CSL312 は、FXIIa を阻害し、プレカリクレインのカリクレインへの活性化並びに HAE における炎症及び腫脹に関係するブラジキニンの産生を妨げる画期的医薬品である。

CSL312 は、医療従事者、介護者又は患者自身による皮下投与に適した無菌液剤として、AI 付き PFS で提供される。

本文書では、臨床試験（2.7.2.2.1）及びモデリング&シミュレーション解析（2.7.2.3.3）から得られた CSL312 の臨床薬理情報を要約する。

2.7.2.1.2 非臨床 PK

カニクイザルの静脈内に CSL312 を単回投与した PK/PD 試験において、$t_{1/2}$ は約 9.7 日であった。その後の試験では、カニクイザルの静脈内及び皮下への単回投与後の CSL312 の PK プロファイルを評価した。個々の $t_{1/2}$ 値は、静脈内投与で 6.1～24.2 日、皮下投与で 8.6～17.7 日であった。バイオアベイラビリティは、約 66%と算出された。両試験において、CSL312 と関連のある PD 的作用（活性化部分トロンボプラスチン時間の延長及び FXIIa 活性の阻害）が認められたことから、CSL312 の薬理活性が確認された。

ウサギを用いた別の単回投与 PK 試験を実施し、CSL312 100 mg/mL 及び 170 mg/mL 製剤を 20 mg/kg 用量で比較した。両製剤の添加剤の含量は同じであった。両製剤の皮下投与後の PK プロファイルは類似していた。

総合すると、非臨床試験動物種を用いた CSL312 の PK 解析により、十分な PK プロファイルが示された（モジュール 2.6.4）。

2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた試験

該当なし。

2.7.2.1.4 臨床薬理試験の概観

本文書では、CSL312 臨床開発プログラム中に評価した健康被験者及び HAE 被験者における CSL312 の PK 及び PD を要約する。本申請を裏付ける臨床薬理データは、第 1 相試験 3 試験（健康被験者を対象としたヒトにおける最初の臨床試験、日本人及び白人の健康被験者を対

象とした試験並びに健康被験者を対象に CSL312 200 mg の AI による投与と NSD による投与で PK を比較した試験）（すべて完了）、第 2 相試験 1 試験（HAE 被験者対象）（完了）及び第 3 相試験 2 試験（HAE 被験者対象）（完了 1 試験、実施中 1 試験）から得られた。

なお、総括報告書では治験薬（CSL312）を PFS と記載しているが、本モジュールでは PFS を CSL312 NSD と称する。AI（CSL312 AI）は CSL312 NSD と同じ PFS を内蔵する機器である。

完了した試験は以下のとおりである。

- 1001 試験：A phase 1, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of intravenous and subcutaneous CSL312 in healthy subjects
  5.3.3.1, 1001 CSR 参照。
- 1003 試験：A 2-Part, Phase 1, Single Center, Open-label, Single Ascending Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Subcutaneous and Intravenous CSL312 in Healthy Adult Japanese and Caucasian Subjects
  5.3.4.1, 1003 CSR 参照。
- 1004 試験：A Phase 1, Randomized, Open-label, Parallel-group Study to Compare the Pharmacokinetic Properties of CSL312 Administered by Subcutaneous Prefilled Syringe Assembled to Autoinjector to Prefilled Syringe Assembled to Needle Safety Device in Healthy Adult Subjects
  5.3.1.2, 1004, CSR 参照。
- 2001 試験：A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-arm Study to Investigate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of CSL312 in Subjects with Hereditary Angioedema
  5.3.5.1, 2001, CSR 参照。
- 3001 試験：A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema
  5.3.5.1, 3001, CSR 参照。

実施中の試験は以下のとおりである。

- 3002 試験：An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema
  5.3.5.2, 3002, iCSR2 参照。

これらの試験の要約を（表 2.7.2-1）に示す。

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いる（2.5.1.4 参照）。

2.7.2.1.5　生体試料分析法及び PK 解析法

CSL312 臨床開発プログラムで、PK 解析用のヒト血漿中 CSL312 濃度、並びに PD 解析用の FXIIa が介在するカリクレイン活性及び FXII 濃度の測定に使用した生体試料分析法は、モジュール 2.7.1 に記載している。

1001 試験、1003 試験、1004 試験及び 2001 試験では、血漿中 CSL312 濃度の測定及びノンコンパートメント解析を用いて得られた PK パラメータにより PK を評価した。また、3002 試験では、初回用量の特性を明らかにするために、CSL312 投与歴のない新規登録成人被験者の部分集団から検体を採取した。適切かつデータから可能な限り、以下の PK パラメータを求めた。

- C_{max}
- t_{max}
- C_{trough}
- $AUC_{0\text{-}inf}$
- $AUC_{0\text{-}last}$
- $AUC_{0\text{-}t}$
- AUC_{tau}
- CL 及び CL/F
- V_Z 及び V_Z/F
- $t_{1/2}$

3001 試験及び 3002 試験では、血漿中 CSL312 濃度測定用に追加の血液検体をスパースサンプリングにより採取した。これらの解析で得られた濃度及び時間データを他の試験の採取検体のデータと組み合わせ、母集団 PK モデルを構築した。このモデルを用いて、CSL312 の PK パラメータの推定値を求め、共変量が CSL312 の PK に及ぼす影響を検討した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

臨床薬理の評価に使用した臨床試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。臨床試験の要約を 2.7.2.2.1 に、ノンコンパートメント解析で得られた PK パラメータを表 2.7.2-12 に示す。また、ファーマコメトリクス解析を 2.7.2.3.3 に要約する。

本申請に使用した臨床試験の一覧をモジュール 5.2 に示す。

2.7.2.2.1 臨床試験

表 2.7.2-1 CSL312 の臨床薬理評価に使用した臨床試験の概要

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	被験者集団 年齢の中央値（範囲） 解析対象集団（例数） 部分集団	製剤、投与経路、 用法及び用量	PK 評価時点
1001 試験 参考資料 完了 5.3.3.1	第 1 相、 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増	健康被験者における CSL312 の単回 IV 又は SC 用量漸増投与の安全性及び忍容性を評価する。	被験者集団： 健康被験者 48 例 年齢の中央値（範囲）： CSL312 IV 投与：24 歳（19～34 歳） プラセボ IV 投与：24 歳（20～44 歳） CSL312 SC 投与：32 歳（20～41 歳） プラセボ SC 投与：32 歳（29～38 歳） 解析対象集団： PK Analysis Set（32 例） PD Analysis Set（48 例） 部分集団： なし	CSL312（バイアル） 0.1、0.3、1、3、 10 mg/kg 若しくはプラセボの単回 IV 投与 又は CSL312（バイアル）1、3、10 mg/kg 若しくはプラセボの単回 SC 投与	投与前、投与後 0.5（IV 投与のみ）、1、6、12、24、32（SC 投与のみ）、48、96、168、336、504、672、840、1,344 及び 2,016 時間

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	被験者集団 年齢の中央値（範囲） 解析対象集団（例数） 部分集団	製剤、投与経路、 用法及び用量	PK 評価時点
1003 試験 評価資料 完了 5.3.4.1	第 1 相、 2 パート、非盲検、用量漸増、単回投与	日本人被験者に CSL312 を SC 投与したときの CSL312 の PK 特性を明らかにする。 日本人被験者及び白人被験者に対して CSL312 200 mg を SC 投与したときの PK を比較する。	被験者集団： 健康被験者 37 例 年齢の中央値（範囲）： CSL312 SC 投与：41 歳（18～55 歳） CSL312 IV 投与：40 歳（23～52 歳） 解析対象集団： PK Analysis Set（37 例） PD Analysis Set（37 例） 部分集団： なし	パート A： CSL312（NSD）200 mg 又は 600 mg を単回 SC 投与 パート B： CSL312（バイアル） 3 mg/kg 又は 10 mg/kg を単回 IV 投与	パート A： 投与前、投与後 1、8、24、32、48、96、168、336、504、672、1,032、1,536 及び 2,016 時間 パート B： 投与前、投与後 0.5、1、8、24、48、96、168、336、504、672、1,032、1,536 及び 2,016 時間
1004 試験 評価資料 完了 5.3.1.2	第 1 相、 ランダム化、非盲検、並行群間比較	CSL312 AI 又は CSL312 NSD により CSL312 200 mg を単回 SC 投与したときの CSL312 の PK 特性を明らかにする。 CSL312 AI 又は CSL312 NSD により CSL312 200 mg を単回 SC 投与したときの CSL312 の PK を比較する。	被験者集団： 健康被験者 132 例 年齢の中央値（範囲）：35 歳（18～55 歳） 解析対象集団： PK Analysis Set（132 例） 部分集団： NSD 腹部投与：21 例 NSD 大腿部投与：22 例 NSD 上腕部投与：23 例 AI 腹部投与：22 例 AI 大腿部投与：22 例 AI 上腕部投与：22 例 NSD 体重 80 kg 未満：47 例 NSD 体重 80 kg 以上：19 例 AI 体重 80 kg 未満：46 例 AI 体重 80 kg 以上：20 例	CSL312 NSD200 mg を単回 SC 投与 又は CSL312 AI 200 mg を単回 SC 投与	投与前、投与後 8、24、32、48、96、168、336、504、672、1,008、1,512 及び 2,016 時間

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	被験者集団 年齢の中央値（範囲） 解析対象集団（例数） 部分集団	製剤、投与経路、 用法及び用量	PK 評価時点
2001 試験 評価資料 完了 5.3.5.1	第 2 相、 ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較	C1-INH HAE 被験者を対象に HAE 発作の予防における CSL312 の有効性を評価する。	被験者集団： C1-INH HAE 被験者 38 例 FXII/PLG HAE 被験者 6 例 C1-INH HAE 被験者の年齢の中央値（範囲）： 盲検下で 4 週に 1 回投与： 40 歳（20～65 歳） 非盲検で 2 週に 1 回投与： 31 歳（21～64 歳） C1-INH HAE 被験者の解析対象集団： PK Analysis Set（38 例） PD Analysis Set（38 例） 部分集団： なし	治療期 1： CSL312（バイアル）の初回用量（40、100 又は 300 mg）又はプラセボの単回 IV 投与の約 1 週間後に CSL312（バイアル）75、200 又は 600 mg 又はプラセボを 4 週に 1 回 SC 投与 又は CSL312（バイアル）400 mg を 2 週に 1 回 SC 投与 治療期 2： CSL312（バイアル）200 mg 又は 600 mg を 4 週に 1 回 SC 投与 その後、すべての被験者で 200 mg を 4 週に 1 回の投与に減量	治療期 1（4 週に 1 回投与）： Day 1 の投与前、投与後 0.5、4 及び 8 時間、並びに Day 6、35、63、66、70、77、84、91 及び 186 治療期 1（2 週に 1 回投与）： Day 1、15、29、43、57、64、71、77、85 及び 180 治療期 2： Day 85/91、119、147、231、315、399 及び 494

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**	**被験者集団 年齢の中央値（範囲） 解析対象集団（例数） 部分集団**	**製剤、投与経路、 用法及び用量**	**PK 評価時点**
3001 試験 評価資料 完了 5.3.5.1	第 3 相、 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	HAE 被験者における HAE 発作予防としての CSL312 SC 投与の有効性を評価する。	被験者集団： C1-INH HAE 被験者 64 例 年齢の中央値（範囲）： 41 歳（12～69 歳） 解析対象集団： PK Analysis Set（39 例） PD Analysis Set（64 例） 部分集団： 日本人：6 例 外国人：58 例 12 ～17 歳：6 例 18 歳以上：58 例	初回用量として CSL312 400 mg（200 mg［NSD］を 2 回）又はプラセボを SC 投与し、その 1 ヵ月後から CSL312 200 mg（NSD）又はプラセボを月 1 回 SC 投与	Day 1、31、61、91、121、151、182 及び 242

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	被験者集団 年齢の中央値（範囲） 解析対象集団（例数） 部分集団	製剤、投与経路、 用法及び用量	PK 評価時点
3002 試験 評価資料 実施中 データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日（全被験者）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（青少年被験者のみ） 5.3.5.2	第 3b 相、 非盲検	C1-INH HAE 被験者の予防治療における CSL312 SC 投与の長期安全性を評価する。	被験者集団： C1-INH HAE 被験者 161 例 年齢の中央値（範囲）： 42 歳（13～73 歳） 解析対象集団： PK Analysis Set（161 例） PD Analysis Set（161 例） 部分集団： 17 歳以下：10 例[a] 18 歳以上：151 例 66 歳以上：13 例 CSL312 投与歴のない新規登録成人被験者の PK 部分集団：15 例 日本人：12 例 外国人：149 例 アジア人：22 例 非アジア人：139 例 中国人：9 例	2001 試験又は 3001 試験からの継続被験者： CSL312（NSD）200 mg を月 1 回 SC 投与 CSL312 投与歴のない新規登録被験者： CSL312（NSD）の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を SC 投与し、その 1 ヵ月後から CSL312（NSD）200 mg を月 1 回 SC 投与	3001 試験から移行した被験者及び CSL312 投与歴のない新規登録被験者： Day 1、31、61、91、181、271、361、541、721 及び 901 2001 試験から移行した被験者： Day 1、91、181、361、541、721 及び 901 PK 部分集団（CSL312 投与歴のない新規登録被験者の部分集団）： 初回用量 400 mg 投与後の Day 7、14、21 及び 30 に追加の検体 青少年 PK 解析用の追加検体の採取：4 回目の CSL312 投与（Day 91）後+3、+7、+14、+21、+30 日

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；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；IV＝静脈内；NSD＝ニードルセーフティデバイス；PD＝薬力学；PFS＝プレフィルドシリンジ；PK＝薬物動態；SC＝皮下

a 被験者 1 例は、3001 試験のスクリーニング時には青少年（17 歳）であったが、3002 試験への移行時には成人（18 歳）であった。当該被験者は、3002 試験に成人として組み入れ、成人被験者として解析した（5.3.5.1, 3001 CSR, Listing 16.2.1.1 及び 5.3.5.2, 3002 iCSR2, Listing 16.2.1.1）。

注：総括報告書では治験薬（CSL312）を PFS と記載しているが、本モジュールでは PFS を CSL312 NSD と称する。

2.7.2.2.1.1　1001 試験

試験名：A phase 1, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of intravenous and subcutaneous CSL312 in healthy subjects（5.3.3.1, 1001 CSR）

目的

本試験の主要目的は、健康被験者に CSL312 を用量漸増して単回静脈内投与又は皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

副次目的は、健康被験者に CSL312 を単回静脈内投与又は皮下投与したときの PK プロファイルの特性を明らかにすること、及び健康被験者に CSL312 を単回静脈内投与又は皮下投与したときの免疫原性を評価することである。

試験デザイン

本試験は、健康被験者 48 例を対象とした第 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である。被験者に CSL312 を 0.1、0.3、1、3、10 mg/kg 若しくはプラセボを単回静脈内投与、又は CSL312 を 1、3、10 mg/kg 若しくはプラセボを単回皮下投与した。

PK、PD 及び免疫原性を検討するため、投与前及び投与後 85 日まで血液検体を採取した。

結果

PK

ノンコンパートメント解析で得られた CSL312 の PK パラメータを表 2.7.2-12 に示す。

CSL312 を単回静脈内投与したときの血漿中濃度は、0.1 mg/kg で約 4 時間後に C_{max} に達したことを除き、投与終了時（投与開始後約 1 時間）に C_{max} に達した。静脈内投与時の $t_{1/2}$ の平均値は約 14～20 日であった。

CSL312 を単回皮下投与したときの血漿中濃度は、1 mg/kg で約 7 日（168 時間）、3 mg/kg で約 5 日（120 時間）及び 10 mg/kg で約 7 日（168 時間）に C_{max} に達した。皮下投与時の $t_{1/2}$ の平均値は約 18～20 日であった。

CSL312 を静脈内投与（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）又は皮下投与（1、3 及び 10 mg/kg）したときの C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

総投与量を用いたパワーモデルの解析から、静脈内投与コホートでは、C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の傾きの推定値の 90% CI は、事前に規定した判定基準内であったため、用量比例性が示唆された。皮下投与コホートでは、AUC の 90% CI が事前に規定した判定基準内であったため、用量比例性が示唆された。皮下投与コホートの C_{max} の 90% CI の下限値は事前に規定した判定基準をわずかに下回っており、用量比例性は認められなかった。しかし、皮下投与コホートの被験者は少数であった。

CSL312 の同じ用量間（1、3 及び 10 mg/kg）で静脈内投与と皮下投与で比較することにより（被験者間比較）、CSL312 の絶対的バイオアベイラビリティを算出した。用量を併合した静脈内投与と皮下投与の比較から、用量補正後の $AUC_{0\text{-}inf}$ のバイオアベイラビリティは 49.7%と推定された（表 2.7.2-2）。

表 2.7.2-2　CSL312 を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（Pharmacokinetic Population、1001 試験）

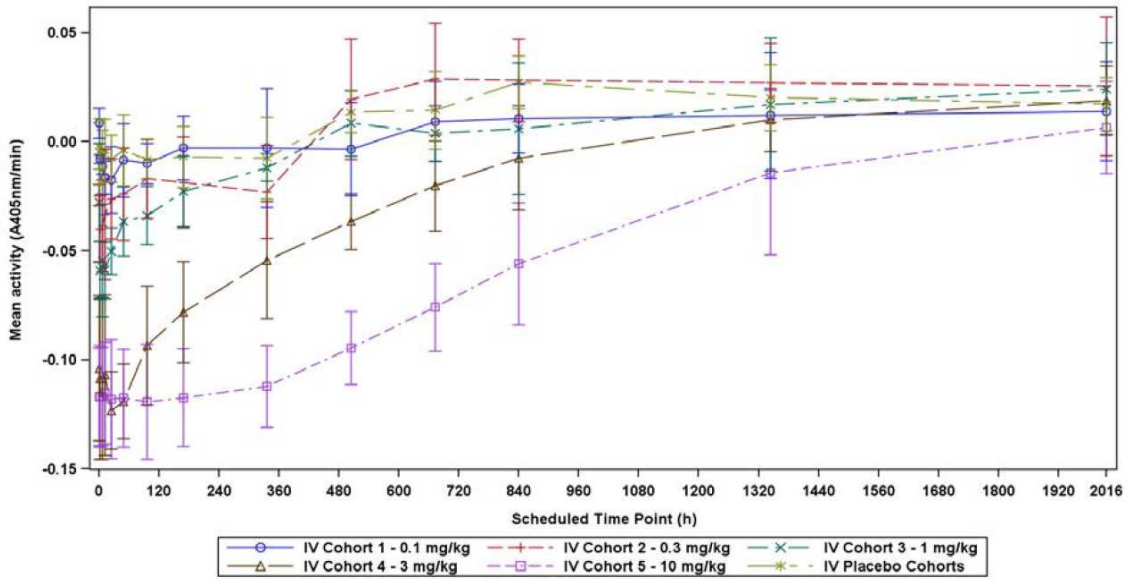
Parameter	SC versus IV Dose	N	Geometric Mean Ratio (%)[a]	90% CI (%)[a]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg•h/mL)	1 mg/kg	8	63.3	40.96, 97.91
	3 mg/kg	8	54.3	34.63, 85.04
	10 mg/kg	8	42.4	31.69, 56.80
	Overall (1 to 10 mg/kg)	24	49.7	41.18, 59.91

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; IV = intravenous; SC = subcutaneous.
[a] Estimates of the mean and CI limits for the natural logarithm values were exponentiated and multiplied by 100.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Table 11-4

PD

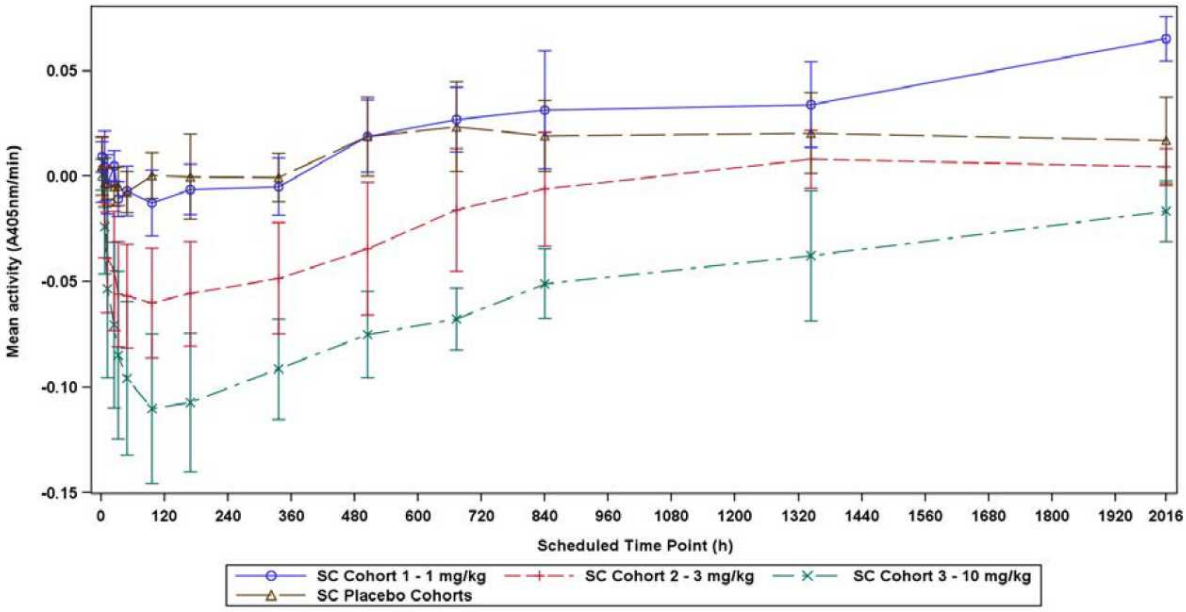
CSL312 は、FXIIa が介在するカリクレイン活性を濃度依存的に阻害した。CSL312 3 mg/kg を静脈内投与又は皮下投与したときの血漿中濃度でほぼ完全な阻害が認められ、CSL312 10 mg/kg を静脈内投与又は皮下投与したときの血漿中濃度で完全な阻害が認められた。CSL312 3 mg/kg 及び 10 mg/kg の静脈内投与又は皮下投与後の阻害は他の用量に比べて長時間持続した（図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2）。

図 2.7.2-1　FXIIa が介在するカリクレイン活性（ベースラインからの変化量）の投与量別の平均値（標準偏差）の推移図－静脈内投与コホート（Pharmacodynamic Population、1001 試験）



CSR = clinical study report; FXIIa = activated factor XII; h = hour; IV = intravenous.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Figure 11-2

図 2.7.2-2　FXIIa が介在するカリクレイン活性（ベースラインからの変化量）の投与量別の平均値（標準偏差）の推移図－皮下投与コホート（Pharmacodynamic Population、1001 試験）



CSR = clinical study report; FXIIa = activated factor XII; h = hour; SC = subcutaneous.
Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR, Figure 11-3

免疫原性

本試験期間中、いずれの被験者においても抗ガラダシマブ抗体は検出されなかった。

CSL312 の免疫原性の包括的な要約を 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。

結論

単回静脈内投与後及び単回皮下投与後の CSL312 の曝露は、用量の増加に伴って増加した。静脈内投与したときの CSL312 の曝露（$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max}）の増加は、用量に比例した。皮下投与したときの CSL312 $AUC_{0\text{-}inf}$の増加は、用量に比例した。皮下投与したときの CSL312 のバイオアベイラビリティは 49.7%と推定された。

CSL312 は、FXIIa が介在するカリクレイン活性を濃度依存的に阻害した。

2.7.2.2.1.2 1003 試験

試験名：A 2-Part, Phase 1, Single-Center, Open-label, Single Ascending Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Subcutaneous and Intravenous CSL312 in Healthy Adult Japanese and Caucasian Subjects（5.3.4.1, 1003 CSR）

目的

本試験の主要目的は、日本人被験者に対して CSL312 を皮下投与したときの PK 特性を明らかにすること、及び日本人被験者及び白人被験者に対して CSL312 200 mg を皮下投与したときの PK を比較することである。

副次目的は、日本人被験者及び白人被験者に CSL312 を皮下投与したときの PK 特性をさらに明らかにすること、日本人被験者に CSL312 を静脈内投与したときの PK 特性を明らかにすること、日本人被験者及び白人被験者において FXIIa が介在するカリクレイン活性に対する CSL312 の効果を明らかにすること、並びに CSL312 を皮下投与及び静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討することである。

試験デザイン

本試験は、日本人及び白人の健康成人被験者 37 例を対象とした 2 パートからなる第 1 相、非盲検、単施設、単回投与用量漸増試験である。

本試験のパート A では、日本人被験者 12 例及び体重を一致させた白人被験者 13 例に CSL312 200 mg を単回皮下投与し（コホート 1a 及び 1b）、日本人被験者 4 例に CSL312 600 mg を単回皮下投与した（コホート 2）。

本試験のパート B では、日本人被験者 4 例に CSL312 3 mg/kg を単回静脈内投与し（コホート 3）、日本人被験者 4 例に CSL312 10 mg/kg を単回静脈内投与した（コホート 4）。

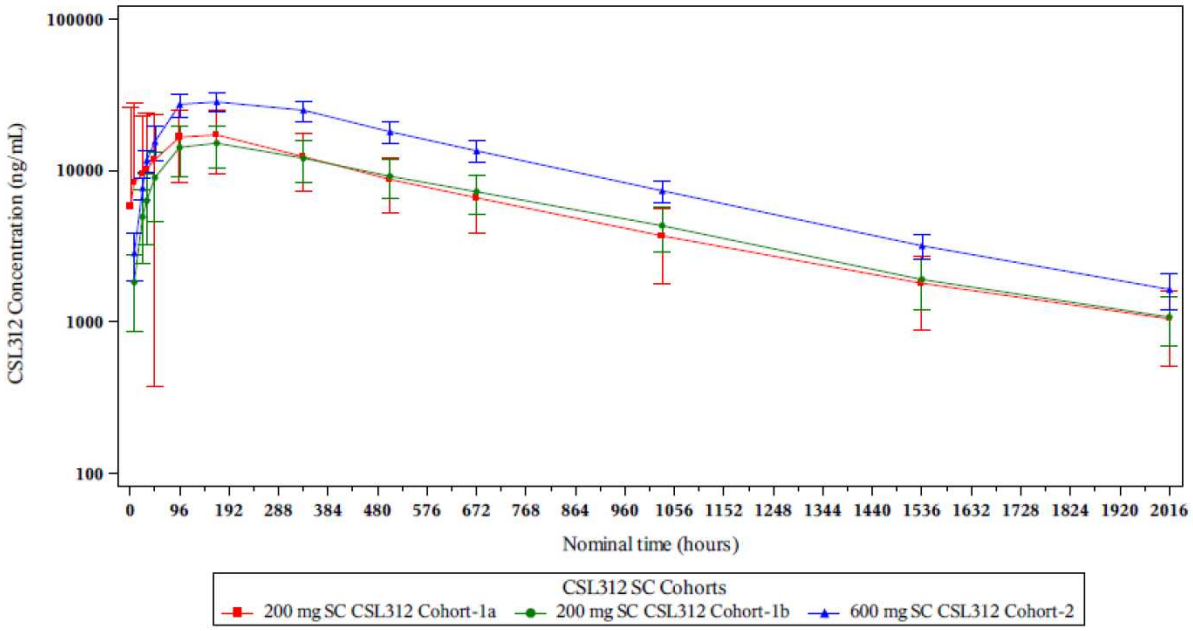
PK、PD 及び免疫原性を検討するため、投与前及び投与後 85 日まで血液検体を採取した。

結果

PK

単回皮下投与後の CSL312 の濃度推移を図 2.7.2-3 に、ノンコンパートメント解析で得られた PK パラメータを表 2.7.2-12 に示す。

図 2.7.2-3 単回皮下投与後の CSL312 濃度（ng/mL）のコホート別の平均値（標準偏差）の推移図（PK Analysis Set、1003 試験）



CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous.
Notes: Cohort 1a was comprised of 12 Japanese subjects; Cohort 1b was comprised of 13 White subjects; Cohort 2 was comprised of 4 Japanese subjects.
Source: Module 5.3.4.1, Study 1003 CSR, Figure 11-1

パート A で CSL312 を単回皮下投与したとき、投与後 7 日で C_{max} に達した。$t_{1/2}$ の平均値は各コホートで同程度であり、投与後約 424～457 時間（約 18～19 日）であった。C_{max} 及び AUC は、用量の増加に伴い増加したが、用量比に比べて小さかった。

CSL312 200 mg を皮下投与したときの日本人被験者と白人被験者の比較では、日本人被験者間に大きな変動が認められたものの、PK プロファイルは類似していた（表 2.7.2-3）。著しく高い CSL312 濃度が認められた日本人被験者 1 例のデータを除外した場合も、CSL312 200 mg 皮下投与時の PK は類似していた（表 2.7.2-4）。

表 2.7.2-3　日本人被験者と白人被験者の CSL312 の PK の比較（PK Analysis Set、1003 試験）

Parameter	Geometric LSM		Geometric LSM Ratio[a]	90% CI (%)[a]
	Japanese Subjects N = 12	White Subjects N = 13		
C_{max} (μg/mL)	17.1	14.6	1.17	0.82, 1.67
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg•h/mL)	10,567	11,346[a]	0.93	0.68, 1.28

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CSR = clinical study report; LSM = least squares mean; PK = pharmacokinetic.
[a] n = 12; pharmacokinetic parameter not calculated for 1 subject due to insufficient pharmacokinetic timepoints in terminal phase because subject was lost to follow-up.
Source: Module 5.3.4.1, Study 1003 CSR, Table 11-6

表 2.7.2-4　日本人被験者と白人被験者との CSL312 の PK の比較（PK Analysis Set［著しく高い CSL312 濃度が得られた 1 例を除外］、1003 試験）

Parameter	Geometric LSM		Geometric LSM Ratio[a]	90% CI (%)[a]
	Japanese Subjects N = 11	White Subjects N = 13		
C_{max} (μg/mL)	15.1	14.6	1.03	0.76, 1.39
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg•h/mL)	9797	11,346[a]	0.86	0.64, 1.17

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CSR = clinical study report; LSM = least squares mean; PK = pharmacokinetic.
[a] n = 12; pharmacokinetic parameter not calculated for 1 subject due to insufficient pharmacokinetic timepoints in terminal phase because subject was lost to follow-up.
Source: Module 5.3.4.1, Study 1003 CSR, Table 11-7

CSL312 を静脈内投与したとき（コホート 3、4）、投与開始 1 時間後の投与終了時に C_{max} に達し、その後血漿中濃度は継続的に低下した。$t_{1/2}$ の平均値は、3 mg/kg の静脈内投与後で 417 時間（約 17 日）、10 mg/kg の静脈内投与後で 449 時間（約 19 日）であった。一方、C_{max} 及び AUC は用量比例的に増加した。

PD

皮下投与コホート及び静脈内投与コホートのいずれにおいても、CSL312 投与後に検討した用量で FXIIa が介在するカリクレイン活性の濃度依存的阻害が認められた。CSL312 200 mg を皮下投与した日本人コホートでは、CSL312 の 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。CSL312 200 mg を皮下投与した白人コホートでは、CSL312 の 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。CSL312 600 mg を皮下投与した日本人コホートでは、CSL312 の C_{max} 到達時にほぼ完全な阻害が認められた。静脈内投与コホートでは、いずれの用量（3 及び 10 mg/kg、日本人被験者）でも完全な阻害が認められ、10 mg/kg では阻害がより長時間持続した。

免疫原性

本試験期間中、いずれの被験者においても抗ガラダシマブ抗体は検出されなかった。

CSL312 の免疫原性の包括的な要約を 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。

結論

日本人被験者及び体重を一致させた白人被験者に CSL312 200 mg を皮下投与したときの CSL312 の PK は類似していた。皮下投与後、日本人被験者では高用量（600 mg）で曝露が増加したが、その増加は用量比に比べて小さかった。

日本人被験者に CSL312 を静脈内投与したときの曝露は用量（3 及び 10 mg/kg）とともに増加し、その増加は用量に比例した。

FXIIa が介在するカリクレイン活性の CSL312 濃度依存的な阻害がすべての被験者で認められた。日本人被験者及び白人被験者に CSL312 200 mg を皮下投与したときの C_{max} における阻害率は、それぞれ約 60%及び 40%であった。日本人被験者に CSL312 600 mg を皮下投与したときの C_{max} 到達時にほぼ完全な阻害が認められ、CSL312 3 mg/kg 及び 10 mg/kg を静脈内投与したときの C_{max} 到達時に完全な阻害が認められた。

2.7.2.2.1.3 1004 試験

試験名：A Phase 1, Randomized, Open-label, Parallel-group Study to Compare the Pharmacokinetic Properties of CSL312 Administered by Subcutaneous Prefilled Syringe Assembled to Autoinjector to Prefilled Syringe Assembled to Needle Safety Device in Healthy Adult Subjects（5.3.1.2, 1004 CSR）

目的

本試験の主要目的は、CSL312 AI 又は CSL312 NSD により CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの PK 特性を明らかにすること、及び CSL312 AI 又は CSL312 NSD により CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの PK を比較することである。

副次目的は、CSL312 AI 又は CSL312 NSD により CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討すること、並びに CSL312 AI 又は CSL312 NSD により CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの PK 特性をさらに評価することである。

試験デザイン

本試験は、健康成人被験者 132 例（各機器 66 例）を対象とした単施設、非盲検、並行群間比較、第 1 相試験である。

以下の CSL312 200 mg 皮下投与に被験者を 1：1：1：1：1：1 の比で 6 群にランダム化した。

- NSD で腹部に投与
- NSD で大腿部に投与
- NSD で上腕部に投与
- AI で腹部に投与
- AI で大腿部に投与
- AI で上腕部に投与

PK 及び免疫原性を検討するため、投与前及び投与後 85 日まで血液検体を採取した。

結果

PK

ノンコンパートメント解析で得られた CSL312 の PK パラメータを表 2.7.2-12 に示す。

CSL312 の PK パラメータは NSD と AI とで類似していた。NSD に対する AI の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の 90% CI はすべて 0.8～1.25 の範囲内であった（表 2.7.2-5）。これは、NSD 又は AI を用いて CSL312 200 mg を皮下投与したときの曝露が生物学的同等性の基準を満たしたことを示す。

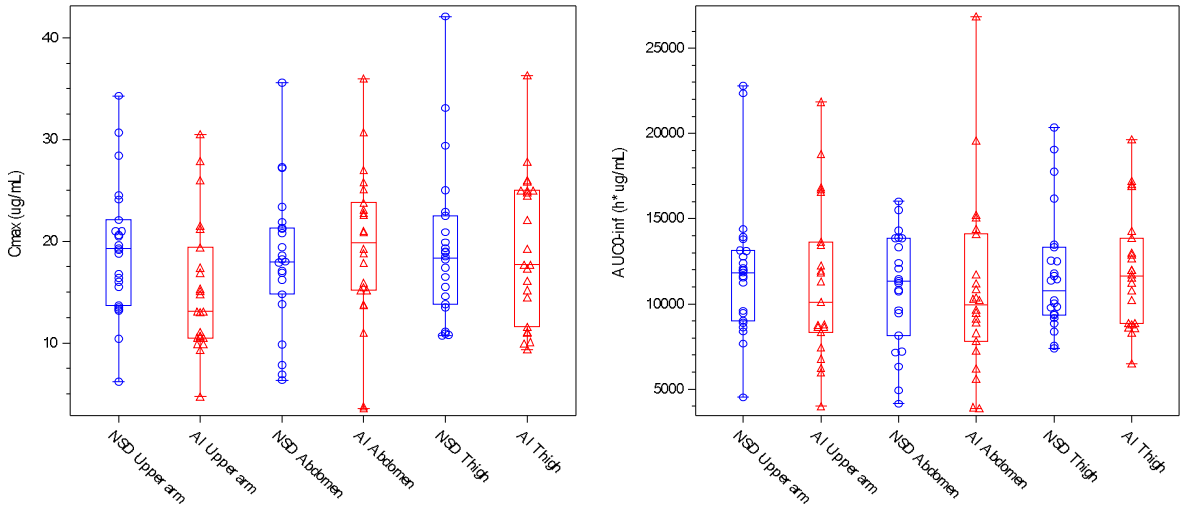
表 2.7.2-5　CSL312 の AI 投与と NSD 投与の PK の比較（PK Analysis Set、1004 試験）

Parameter	Geometric Mean				Geometric Mean Ratio	90% CI (%)
	AI	n	NSD	n		
C_{max} (μg/mL)	16.2	66	17.6	66	0.923	0.813, 1.05
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg•h/mL)	10,556	65	10,957	66	0.963	0.866, 1.07

AI = autoinjector; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CSR = clinical study report; NSD = needle safety device; PK = pharmacokinetic.
Source: Module 5.3.1.2, 1004 CSR, Table 11-3

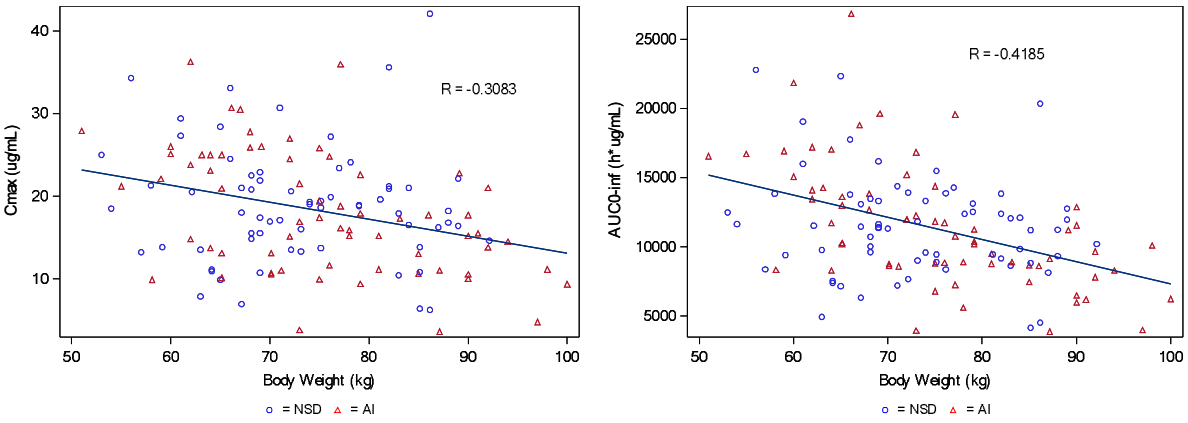
CSL312 を腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与したときの曝露も同程度であった（図 2.7.2-4）。体重が増加するとわずかに曝露が低下する傾向が認められ、体重と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のピアソンの相関係数はそれぞれ−0.31 及び−0.42 であった（図 2.7.2-5）。これは体重がモノクローナル抗体の PK に及ぼす影響に関する一般的な知見と一致している［Thomas and Balthasar, 2019］。

図 2.7.2-4　機器（AI、NSD）別及び注射部位（上腕部、腹部、大腿部）別の CSL312 の曝露の箱ひげ図（PK Analysis Set、1004 試験）



AI = autoinjector; $AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; CSR = clinical study report; NSD = needle safety device; PK = pharmacokinetic.
Notes: The box represents the 2nd and 3rd quartiles; the horizontal line within the box represents the median; the whiskers represent the minimum and maximum; and the open symbols represent individual observed data.
Source: Module 5.3.1.2, Study 1004 CSR, Figure 11-3

図 2.7.2-5　体重と CSL312 の曝露の散布図（PK Analysis Set、1004 試験）



AI = autoinjector; $AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; CSR = clinical study report; NSD = needle safety device; PK = pharmacokinetic; R = Pearson's correlation coefficient.
Source: Module 5.3.1.2, Study 1004 CSR, Figure 11-4

免疫原性

本試験期間中、いずれの被験者においても抗ガラダシマブ抗体は検出されなかった。

CSL312 の免疫原性の包括的な要約を 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。

結論

AI 又は NSD により CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの CSL312 の PK は類似しており、生物学的同等性の基準を満たした。注射部位（腹部、大腿部又は上腕部）及び機器にかかわらず、CSL312 の曝露は同程度であった。機器を問わず、体重の増加に伴いとわずかに曝露が低下する傾向が認められたが、これは体重がモノクローナル抗体の PK に及ぼす影響に関する一般的な知見と一致している。

2.7.2.2.1.4　2001 試験

試験名：A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-arm Study to Investigate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of CSL312 in Subjects with Hereditary Angioedema（5.3.5.1, 2001 CSR）

目的

本試験の主要目的は、C1-INH HAE 被験者における HAE 発作の予防における CSL312 の有効性を評価することである。

副次目的は、C1-INH HAE 被験者における CSL312 の有効性をさらに詳細に評価すること、CSL312 の PK を評価すること、及び CSL312 の安全性及び忍容性を評価することである。

探索的目的は、FXII/PLG HAE 被験者における CSL312 の PK、PD、安全性、忍容性及び有効性を評価することである。

試験デザイン

本試験は、C1-INH HAE 被験者 38 例及び FXII/PLG HAE 被験者 6 例を対象とした多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、第 2 相試験である。

治療期 1（約 13 週間）では、C1-INH HAE 被験者を以下の投与群に割り付けた。

- CSL312 40 mg を静脈内投与（初回用量）後、CSL312 75 mg を 4 週に 1 回皮下投与する群に 9 例を盲検下でランダム化した。
- CSL312 100 mg を静脈内投与（初回用量）後、CSL312 200 mg を 4 週に 1 回皮下投与する群に 8 例を盲検下でランダム化した。
- CSL312 300 mg を静脈内投与（初回用量）後、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与する群に 7 例を盲検下でランダム化した。
- CSL312 400 mg を 2 週に 1 回非盲検で皮下投与する群に 6 例を組み入れた。
- プラセボを静脈内投与（初回用量）後、プラセボを 4 週に 1 回皮下投与する群に 8 例を盲検下でランダム化した。

さらに、治療期 1 では、FXII/PLG HAE 被験者 6 例を CSL312 300 mg を静脈内投与（初回用量）した後、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与する群に組み入れた。

治療期 2 では、本試験を継続した C1-INH HAE 被験者に CSL312 200 mg 又は 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与した。治験実施計画書の改訂後、CSL312 600 mg を投与されていた被験者の用量を 200 mg を 4 週に 1 回の皮下投与に変更した。

さらに、治療期 2 では FXII/PLG HAE 被験者に CSL312 600 mg の 4 週に 1 回の皮下投与を継続した。

治療期 1 では、CSL312 又はプラセボを 4 週に 1 回投与した被験者から、投与前、投与後 91 日まで及び追跡調査時に、PK、PD 及び免疫原性検討用の血液検体を採取した。

治療期 1 では、CSL312 を 2 週に 1 回投与した被験者から、投与前、投与後 85 日まで及び追跡調査時に、PK、PD 及び免疫原性検討用の血液検体をスパースサンプリングにより採取した。

治療期 2 を通じ、PK、PD 及び免疫原性検討用の追加の血液検体を採取した。

結果

PK

C1-INH HAE 被験者：

ノンコンパートメント解析で得られた CSL312 の PK パラメータを表 2.7.2-12 に示す。

治療期 1 において、CSL312 は皮下投与後に用量依存的な PK を示し、75 mg から 600 mg への用量増加に伴う CSL312 の曝露（C_{max} 及び AUC_{tau}）の増加は、用量比に比べて小さかった。

治療期 2 における定常状態における $C_{trorugh}$ として、治療期 1 と同程度の CSL312 濃度が得られ、PK パラメータは用量依存的であった。また、両治療期に同じ用量（CSL312 200 mg 又は 600 mg）が投与された被験者では、定常状態で一定した CSL312 の C_{trough} が認められた。

FXII/PLG HAE 被験者：

ノンコンパートメント解析で得られた CSL312 の PK パラメータを表 2.7.2-12 に示す。

FXII/PLG HAE 被験者における治療期 1 の CSL312 の PK プロファイル特性を明らかにした。

治療期 2 の定常状態における $C_{trorugh}$ として CSL312 濃度は治療期 1 と同程度であった。

PD

C1-INH HAE 被験者では、CSL312 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。CSL312 600 mg 皮下投与後の C_{max} 到達時に、FXIIa が介在するカリクレイン活性のほぼ完全な阻害（Day 70 に約 90%の阻害）が認められた。CSL312 200 mg 皮下投与後にも、FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害（Day 70 に約 40%の阻害）が認められた。治療期 2 では、CSL312 600 mg を投与した被験者では、前回投与から 4 週間後も、FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害が持続していた（約 30%の阻害）が、CSL312 200 mg を投与した被験者では、FXIIa が介在するカリクレイン活性が投与前にはベースラインに回復していた。

FXII/PLG HAE 被験者においても、CSL312 600 mg 皮下投与後に 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た。

免疫原性

治療期 1 終了時の Week 13 来院時に、プラセボ群の 1 例が抗ガラダシマブ抗体陽性（抗体価 10）と判定された。本被験者は非盲検治療期 2 で CSL312 200 mg 皮下投与にランダム化され、その後のいずれの試験来院でも抗ガラダシマブ抗体は検出されなかった。

CSL312 の免疫原性の包括的な要約を 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。

結論

CSL312 皮下投与後の PK は用量依存的であり、曝露の増加は用量比に比べて小さかった。

CSL312 投与後、FXIIa が介在するカリクレイン活性の濃度依存的な阻害が認められた。

2.7.2.2.1.5　3001 試験

試験名：A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema（5.3.5.1, 3001 CSR）

目的

本試験の主要目的は、HAE 被験者における、HAE 発作予防としての CSL312 皮下投与の有効性を評価することである。

副次目的は、HAE の予防における CSL312 皮下投与の有効性の特性を明らかにすること、及び HAE の予防における CSL312 皮下投与の安全性を評価することである。

探索的目的として、CSL312 の PK/PD の評価を含めた。

試験デザイン

本試験は、青少年（12～17 歳）及び成人 HAE 被験者を対象とした多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、第 3 相試験である。

被験者を、CSL312 200 mg を月 1 回 6 ヵ月間皮下投与する群（CSL312 群）又はプラセボを月 1 回 6 ヵ月間皮下投与する群（プラセボ群）のいずれかに 3：2 の比でランダム化した。CSL312 群の被験者には初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）を投与し、プラセボ群の被験者には初回用量と同用量のプラセボを 2 回投与した。年齢（17 歳以下、18 歳以上）及び成人の場合はベースライン（観察期）の月間 HAE 発作回数（1～3 回未満／月、3 回以上／月）で層別化した。

本試験期間を通じ、血漿中 CSL312 濃度及び FXII 濃度並びに FXIIa が介在するカリクレイン活性測定用の血液検体をスパースサンプリングにより採取した。

結果

本試験では、PK 用検体はスパースサンプリングにより採取したため、ノンコンパートメント PK 解析は実施しなかった。PK 及び PD 用検体のデータは母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析に含め、PK 及び有効性データは ER 解析に用いた。

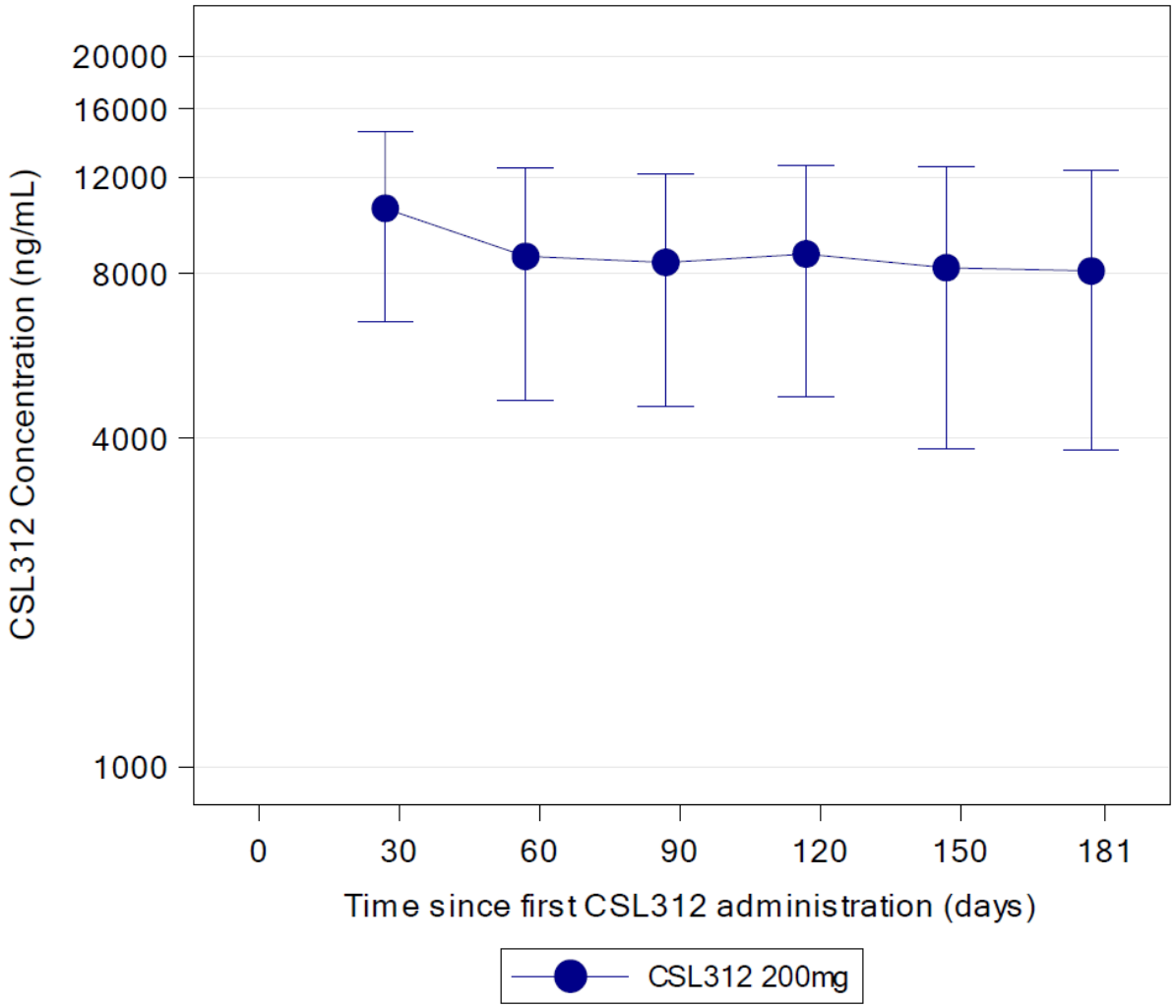
PK

CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与したときの定常状態における CSL312 の C_{trough} は、概ね一定であった（図 2.7.2-6 及び表 2.7.2-24）。

CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与したときの青少年被験者における CSL312 の C_{trough} は、成人被験者の値と同程度であった（図 2.7.2-7）。

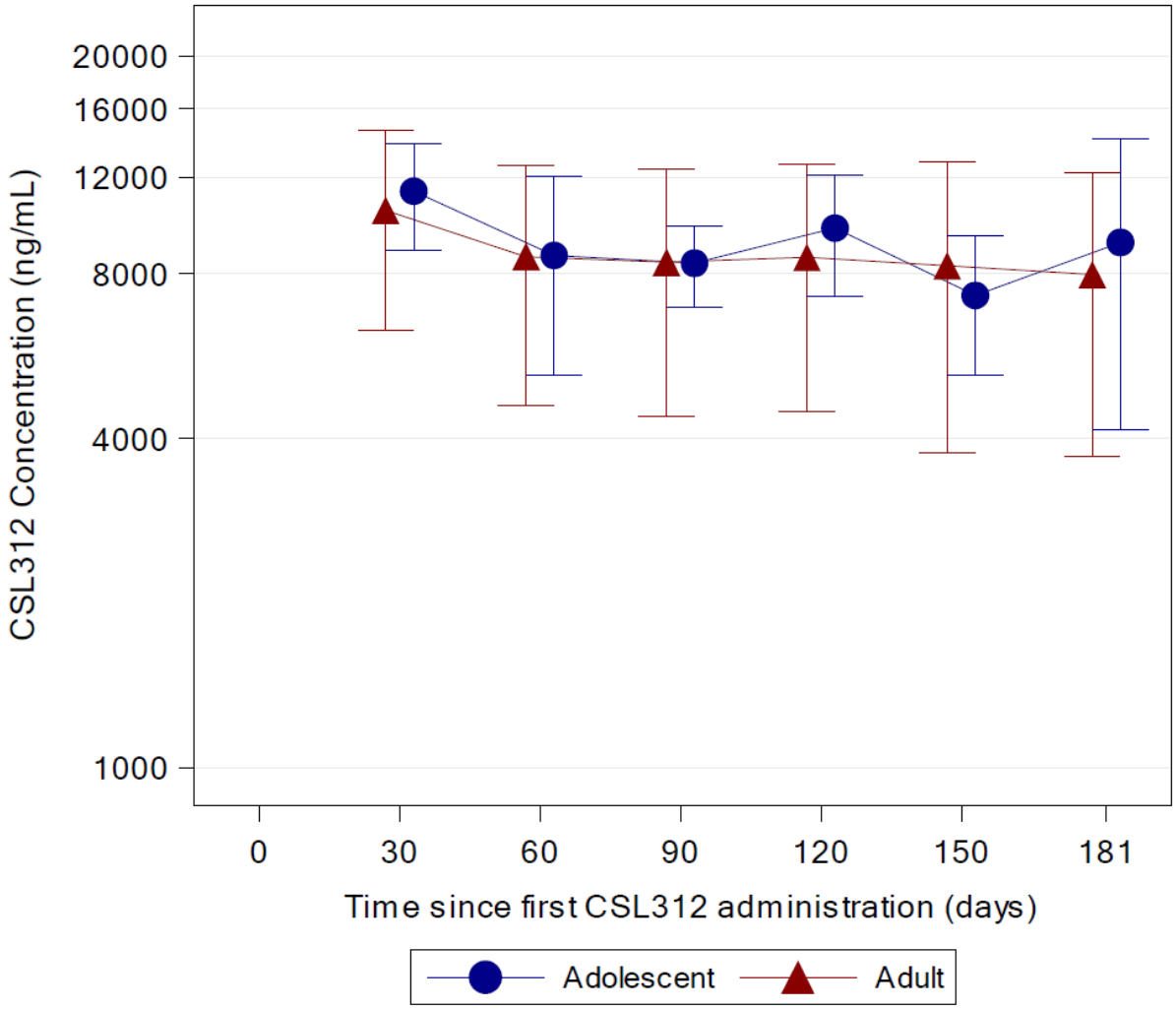
日本人被験者 4 例における CSL312 の C_{trough} の経時的プロファイルは、外国人被験者 35 例と概ね同様であった（表 2.7.2-24 及び 5.3.5.1, 3001 CSR, Table 14.2.5.1.1 及び Figure 14.2.5.2.2）

図 2.7.2-6　CSL312 濃度（ng/mL）の平均値（標準偏差）の推移－全被験者（PK Analysis Set、3001 試験）



CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Figure 11-4

図 2.7.2-7　青少年被験者及び成人被験者別の CSL312 濃度（ng/mL）の平均値（標準偏差）の推移（PK Analysis Set、3001 試験）



CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Figure 11-5

併合データによる母集団 PK 解析の最終モデル（2.7.2.3.3.3.1）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 2.7.2-6）。

表 2.7.2-6　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; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; HAE = hereditary angioedema; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_C/F = apparent volume of the central compartment.
Notes: N = 39 subjects from Study 3001.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Table S11

PD

全般的に、CSL312 皮下投与後に FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害が認められた。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。

免疫原性

CSL312 群の 2 例が抗ガラダシマブ抗体陽性であった。このうち 1 例はベースラインで陽性であり（Day 1、抗体価 10）、その後の来院時に抗ガラダシマブ抗体は検出されなかった。別の 1 例の被験者は Day 182 に陽性であった（抗体価 10）。

CSL312 の免疫原性の包括的な要約を 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。

結論

CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与したときの定常状態における CSL312 の C_{trough} は概ね一定であり、青少年被験者と成人被験者で同程度であった。

FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害が認められた。

2.7.2.2.1.6　3002 試験

試験名：An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema（5.3.5.2, 3002 iCSR2）

本項では、実施中の 3002 試験の中間データ（データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日［全被験者］）を示す。

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。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。

被験者 1 例は、3001 試験のスクリーニング時には青少年（17 歳）であったが、3002 試験への移行時には成人（18 歳）であった。当該被験者は 3002 試験に成人として組み入れ、成人被験者として解析した（5.3.5.2, 3002 iCSR2, Listing 16.2.1.1）。

目的

本試験の主要目的は、C1-INH HAE 被験者の予防治療における CSL312 を皮下投与したときの長期安全性を評価することである。

副次目的は、CSL312 皮下投与の長期有効性（被験者による治療反応性の評価を含む）及び長期安全性を評価することである。

探索的目的として、CSL312 の PK/PD の評価を含めた。

試験デザイン

本試験は、多施設共同、非盲検、第 3b 相試験である。本試験では以下の被験者を適格とした。

- 3001 試験に参加した被験者
- 2001 試験に参加した被験者
- CSL312 投与歴のない C1-INH HAE 1 型又は 2 型の新規登録被験者（以下、「新規登録被験者」）

2001 試験又は 3001 試験から本試験に移行した被験者には、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した。新規登録被験者には、初回用量として CSL312 400 mg を皮下投与し、その 1 ヵ月後から CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した。

治療期を通じ、CSL312 濃度及び FXIIa が介在するカリクレイン活性測定用の血液検体をスパースサンプリングにより採取した。初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）皮下投与の特性を明らか

にするため、新規登録被験者の一部の被験者から、追加の PK/PD 用検体を採取した。また、青少年被験者において、定常状態時に PK 及び PD 用の投与後検体を採取した。

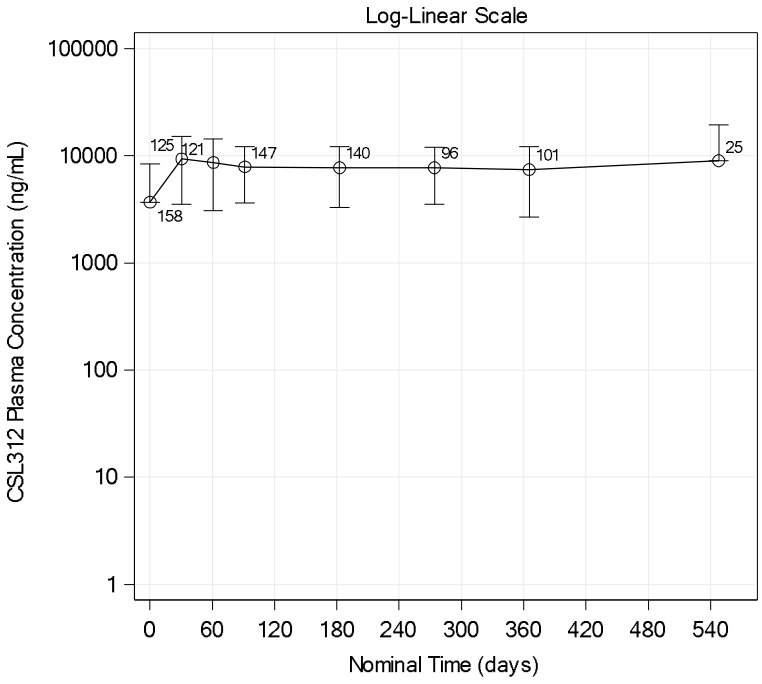
結果

PK

新規登録被験者 15 例の部分集団で、初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与したときの CSL312 の PK パラメータを算出した。ノンコンパートメント解析で得られたこの部分集団における CSL312 の PK パラメータを表 2.7.2-12 に示す。

データカットオフ時点で、161 例中 101 例から 12 ヵ月までの血漿中 CSL312 濃度データが得られており、140 例から 6 ヵ月までのデータが得られていた。PK Analysis Set の被験者における CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与後の定常状態時の C_{trough} は概ね一定であった（図 2.7.2-8）。

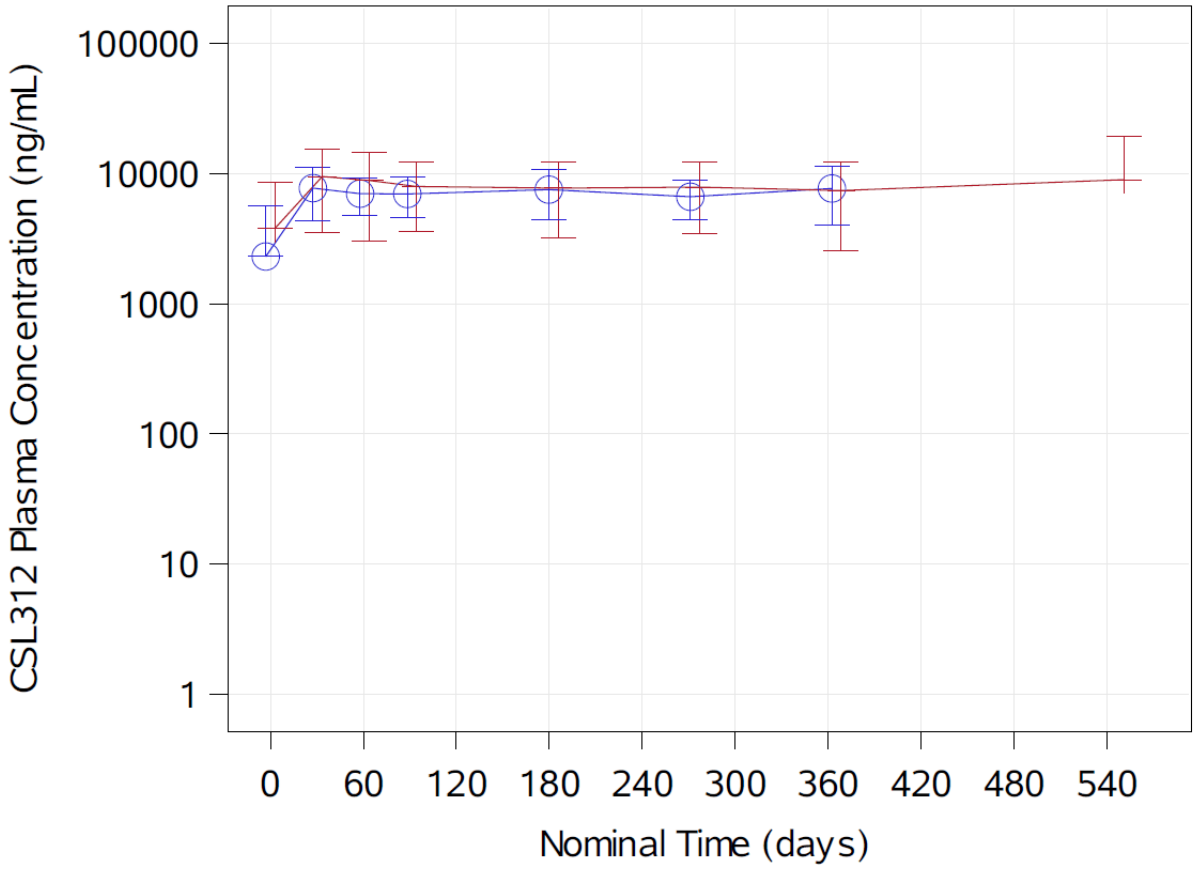
図 2.7.2-8　CSL312 の血漿中トラフ濃度（ng/mL）の平均値（標準偏差）の推移（PK Analysis Set、3002 試験）



CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic.
Source: Module 5.3.5.2 Study 3002 iCSR2, Figure 11-1

部分集団解析において、C_{trough} の推移は青少年被験者と成人被験者で同様であった（図 2.7.2-9）。C_{trough} の推移は日本人被験者と外国人被験者で同様であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2, Figure 14.2.7.2）。また、アジア人、非アジア人及び中国人被験者間でも C_{trough} の推移は同様であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2, Figure 14.2.7.2）。

図 2.7.2-9　青少年被験者及び成人被験者別の CSL312 の血漿中トラフ濃度（ng/mL）の平均値の推移（PK Analysis Set、3002 試験）



CSR = clinical study report; C_{trough} = trough plasma concentration; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
Notes: The blue circles represent the mean garadacimab C_{trough} for adult subjects with whiskers of ± SD; the red bars represent the mean garadacimab C_{trough} for adolescent subjects with whiskers of ± SD.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2, Figure 14.2.7.2

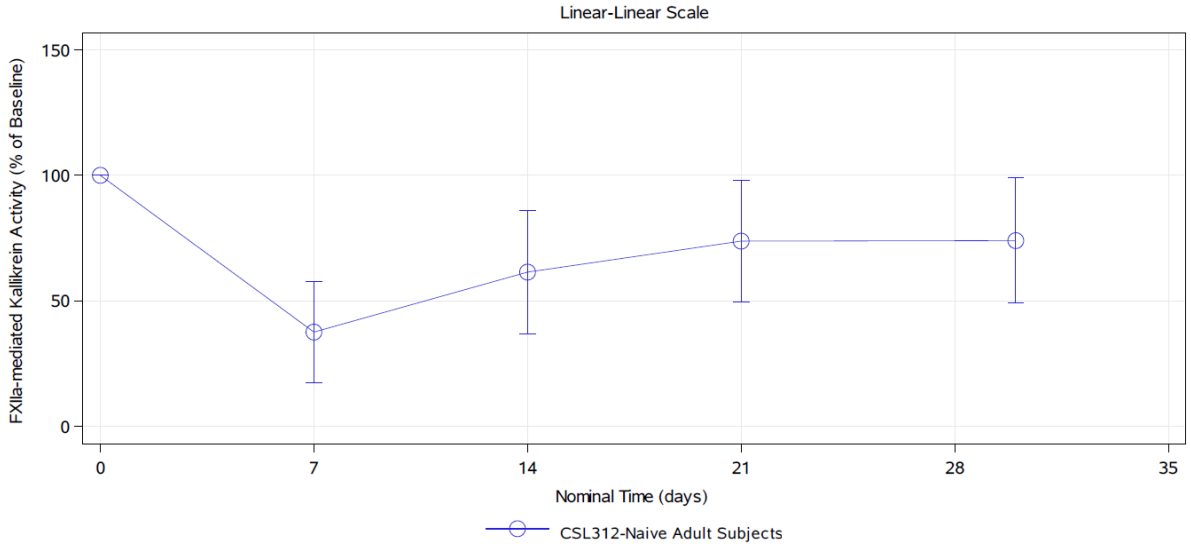
PD

FXIIa が介在するカリクレイン活性の分析用検体の採取時点は PK 評価時点と一致させた。中間解析時点で、被験者の大半（161 例中 120 例以上）で Month 6 来院までのデータが得られており、Month 9 来院では 94 例、Month 12 来院では 100 例のデータが得られた。

新規登録被験者では 3002 試験の Day 1 をベースラインとし、先行試験から移行した継続被験者では先行試験のベースラインをベースラインとした。

概して、FXIIa が介在するカリクレイン活性の濃度依存的な阻害が認められた（図 2.7.2-10）。

図 2.7.2-10　CSL312 投与歴のない新規登録被験者における 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（%）の平均値の推移（PK Analysis Set、3002 試験）



CSR = clinical study report; FXIIa = activated factor XII; PK = pharmacokinetic.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2, Figure 14.2.9.2

部分集団解析において、FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害は青少年被験者及び成人被験者間、日本人被験者及び外国人被験者間、並びにアジア人被験者、非アジア人被験者及び中国人被験者間でも同様であった。

免疫原性

3002 試験（データカットオフ時点）では、全体で、CSL312 を投与された 5 例が抗ガラダシマブ抗体陽性と判定された。3001 試験（CSL312 群）から移行した 1 例は、3002 試験の Month 6 来院時に抗ガラダシマブ抗体陽性（抗体価 160）であった。本被験者は、3001 試験でも CSL312 投与後の治療期終了来院時（Day 182）に抗ガラダシマブ抗体陽性（抗体価 10）と判定された。Month 12 来院時に 3 例が抗ガラダシマブ抗体陽性（抗体価 10）であった。もう 1 例は、初回用量 400 mg に続き 200 mg の月 1 回皮下投与を 4 回受けた後に注入部位反応により本試験を中止した新規登録被験者で、治療期終了来院時（CSL312 最終投与から約 40 日後）に抗ガラダシマブ抗体陽性（抗体価 320）と判定された。

CSL312 の免疫原性の包括的な要約を 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。

結論

CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与したときの定常状態における C_{trough} は概ね一定であった。概して、FXIIa が介在するカリクレイン活性の濃度依存的な阻害が認められた。C_{trough} 及び FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害は青少

年被験者及び成人被験者で一貫しており、また、日本人被験者、中国人被験者及び非アジア人被験者でも同様であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 単回投与及び反復投与時の PK

2.7.2.3.1.1 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（表 2.7.2-12）。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いずれでも 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）。

2.7.2.3.1.2 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）。

2.7.2.3.1.3 吸収、分布、代謝及び排泄

2.7.2.3.1.3.1 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（表 2.7.2-12）。

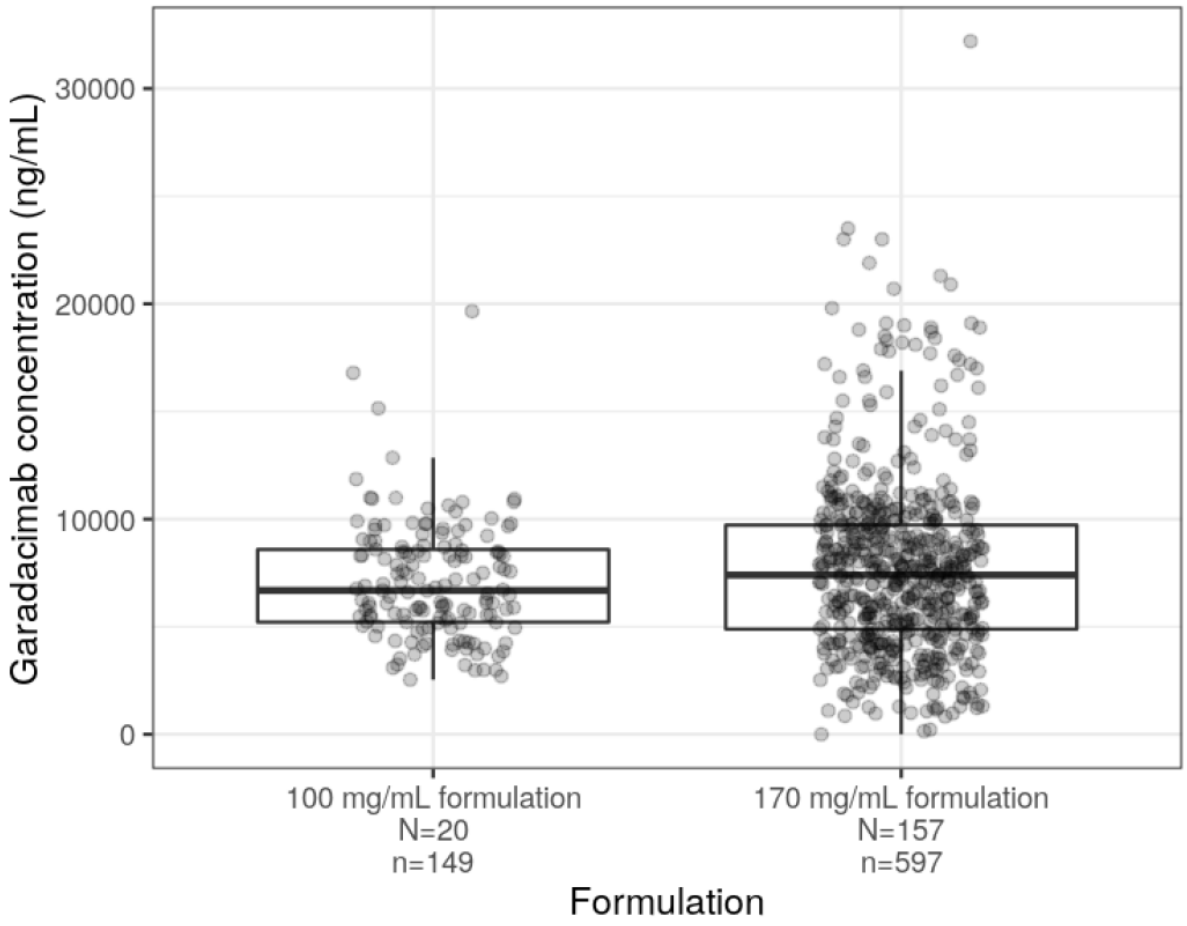
1001 試験において、CSL312 皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティを 1～10 mg/kg の用量範囲で算出したところ、49.7%（範囲：42.4%～63.3%）であった（表 2.7.2-2）。

母集団 PK 解析（2.7.2.3.3.3.1）で、実測値と同程度の t_{max}が推定された（表 2.7.2-6）。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）。

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）による曝露は同程度であった（図 2.7.2-4）。

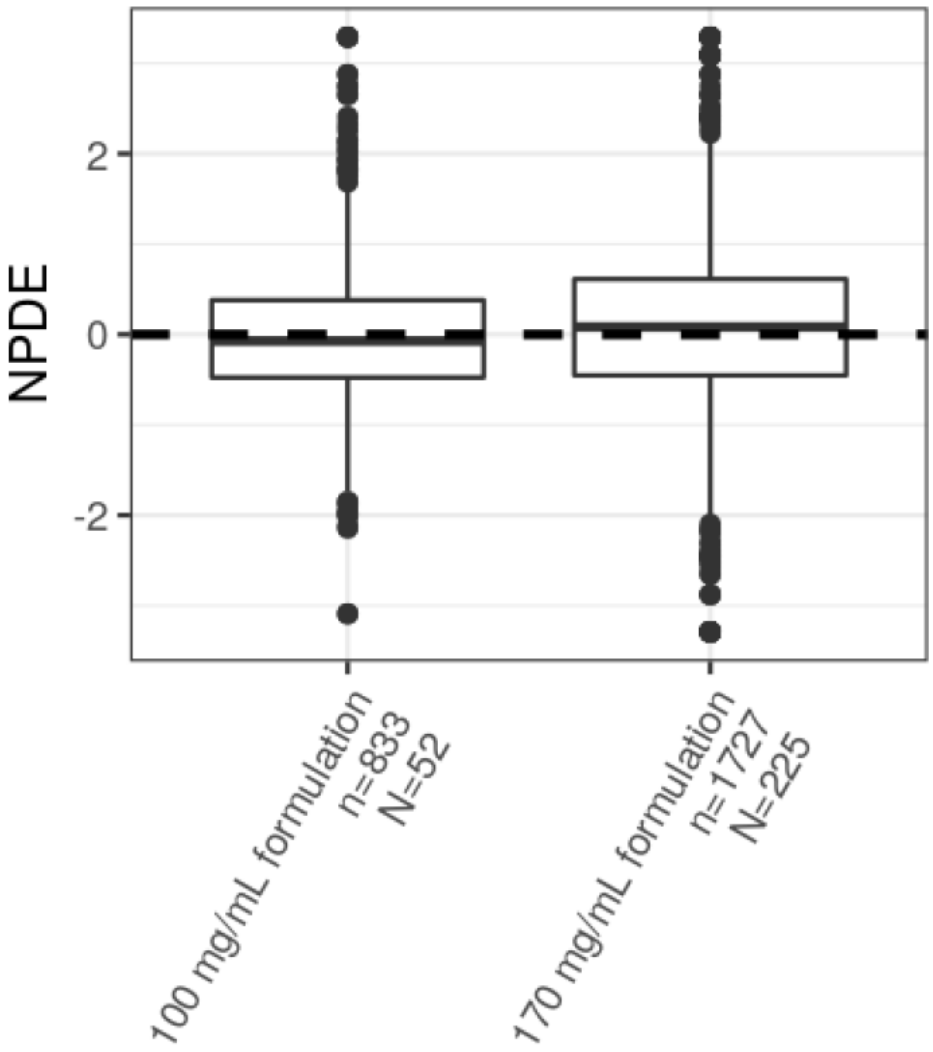
母集団 PK 解析を用いて、2001 試験で使用した製剤と第 3 相試験（3001 試験及び 3002 試験）で使用した製剤を比較した（2.7.2.3.3.3.1）。100 mg/mL 製剤（2001 試験で使用）及び 170 mg/mL 製剤（3001 試験及び 3002 試験で使用）の定常状態における C_{trough} は同程度であった（図 2.7.2-11）。さらに、製剤ごとの予測血漿中濃度の実測値に対する標準化残差のプロットから、製剤は CSL312 の PK に影響を及ぼさないことが示唆された（図 2.7.2-12）。

図 2.7.2-11　製剤別の CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与後の定常状態における血漿中トラフ濃度



IQR = interquartile range; Q1M = once monthly; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous.
Notes: The 100 mg/mL formulation was used in Study 2001 and the 170 mg/mL formulation was used in Studies 3001 and 3002. All observations were taken at steady state (following 3 months of dosing) and between 24 days and 34 days after the previous dose (200 mg SC Q1M or Q4W only). The box represents the IQR; the horizontal line within the box represents the median; the whiskers represent 1.5 × the IQR; and the circles represent individual observed data.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S28

図 2.7.2-12　製剤別の CSL312 濃度の予測血漿中濃度の実測値に対する標準化残差



IQR = interquartile range; IV = intravenous; NPDE = normalized prediction distribution error; SC = subcutaneous.
Notes: The 100 mg/mL formulation was used in Studies 1001, 1003 (IV), and 2001 and the 170 mg/mL formulation was used in Studies 1003 (SC), 3001 and 3002. The box represents the IQR; the horizontal line within the box represents the median; the whiskers represent 1.5 × the IQR.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S59

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）。

CSL312 はモノクローナル抗体医薬品であり、血漿タンパクへの結合は予想されない。

2.7.2.3.1.3.2 代謝及び排泄

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。

ノンコンパートメント解析で得られた CSL312 の PK から、静脈内投与時の CL は約 8.5 mL/h、皮下投与時の CL/F は約 23 mL/h であった（表 2.7.2-12）。CSL312 の $t_{1/2}$ は、いずれの投与経路でも約 420 時間と同程度であった。

母集団 PK 解析から推定した CL、CL/F 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 6.64 mL/h、21.7 mL/h 及び 445 時間で、ノンコンパートメント解析の結果と一致した（2.7.2.3.3.3.1、表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-16）。

2.7.2.3.2 PD

すべての試験において、CSL312 の静脈内投与又は皮下投与後に、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。

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（1001 試験［2.7.2.2.1.1］及び 1003 試験［2.7.2.2.1.2］）。CSL312 3 mg/kg 及び 10 mg/kg 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）。

皮下投与では、CSL312 3 mg/kg 若しくは 10 mg/kg 投与後（1001 試験［2.7.2.2.1.1］）又は 600 mg 投与後（1003 試験［2.7.2.2.1.2］及び 2001 試験［2.7.2.2.1.4］）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 及び 10 mg/kg 投与後の阻害は他の用量に比べて長時間持続した（図 2.7.2-2）。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）。2001 試験治療期 2 の投与前検体により、CSL312 600 mg 用量では前回投与から 4 週間後も、FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害が続くことが示された。

1003 試験では、日本人コホートで、CSL312 200 mg 単回皮下投与後の 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 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 及び 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Figure 14.2.9.2）。

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 回の皮下投与により、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）。

2.7.2.3.3 ファーマコメトリクス試験

2.7.2.3.3.1 第 2 相試験検討のためのファーマコメトリクス解析

標題：Population Pharmacokinetic Analysis of CSL312 in Healthy Subjects（5.3.3.5, CSL-032）

目的

これらの解析の目的は以下のとおりである。

- 母集団 PK モデリングを用いて健康被験者における CSL312 の PK 特性を明らかにする。
- PK/PD モデリングを用いて、FXIIa が介在するカリクレイン活性に対する CSL312 の効果（PD）の特性を明らかにする。
- CSL312 の PK 及び PD の変動要因を特定する。
- 第 2 相試験のために、HAE 被験者における CSL312 の適切な投与戦略の根拠として、シミュレーションによる FXIIa が介在するカリクレイン活性の目標阻害率を提示する。

方法

第 1 相試験である 1001 試験（2.7.2.2.1.1）から、PK データ及び FXIIa が介在するカリクレイン活性のデータを得た。PK 及び PD データを同時にモデルに当てはめ、データに基づきモデルを構築した。

方法の詳細を解析結果報告書（5.3.3.5, CSL-032）に示す。

結果

投与後の評価が可能であったすべての健康被験者を本解析の対象とした。447 の PK 用検体採取ポイント及び 701 の PD 用検体採取ポイントを含む 1,418 の測定値を解析に含めた。

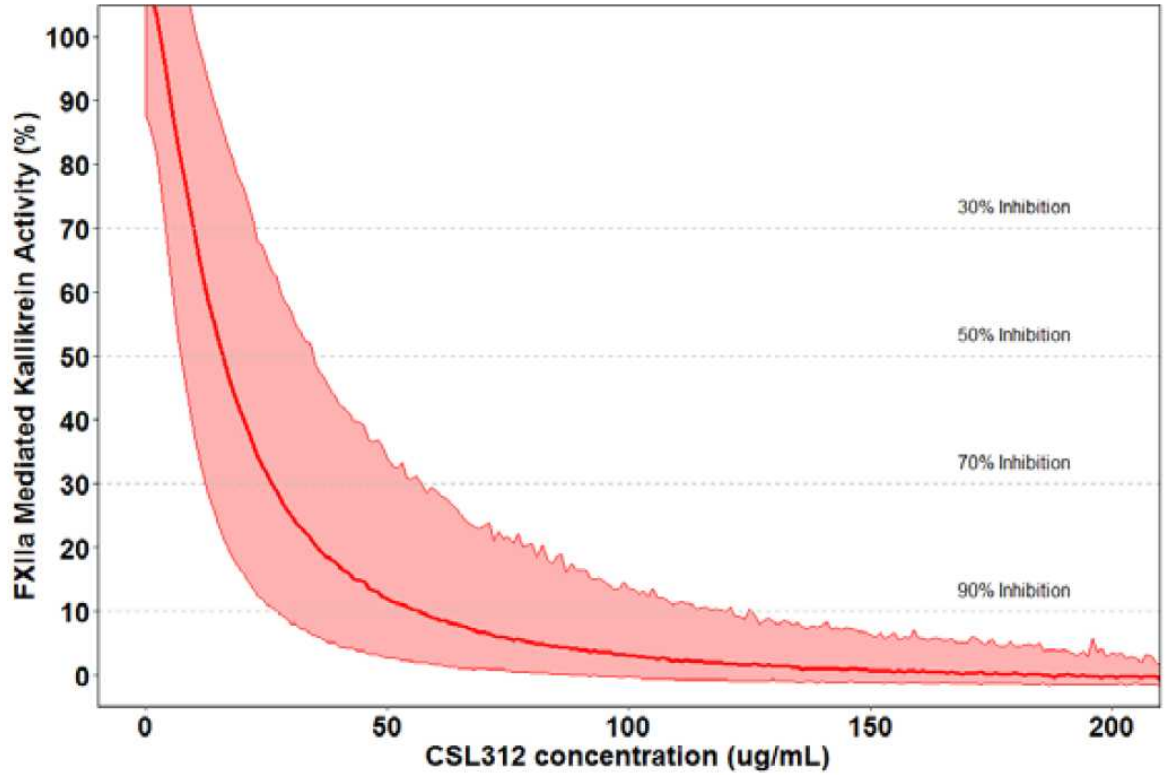
PK は比例誤差を含む 2 コンパートメントモデルで適切に説明され、PD は加法誤差を含む直接反応シグモイド E_{max} モデルで説明された。有意な共変量は認められなかった。母集団 PK/PD 最終モデルのパラメータの推定値を表 2.7.2-13 に示す。次に、第 2 相試験の用量設定のため、この母集団 PK/PD 最終モデルを用いて、CSL312 の PK プロファイル及び FXIIa が介在するカリクレイン活性の経時的変化をシミュレーションした。

共変量として体重、投与経路及び用量を検討した。年齢、体格指数、クレアチニンクリアランス及びアルブミン量は PK 及び PD の変動要因には該当しないと考えられたため、共変量として検討しなかった。有意な共変量は認められなかった。

この母集団 PK/PD 最終モデルを用いて、CSL312 の PK プロファイル及び FXIIa が介在するカリクレイン活性の経時的変化をシミュレーションした。シミュレーションした被験者の体重

は、1001 試験の被験者の体重分布からランダムに選択した。CSL312 濃度と FXIIa が介在するカリクレイン活性との関係を図 2.7.2-13 に示す。これにより、CSL312 濃度の上昇に伴って FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害が亢進することが示された。EC_{50} は 14.9 µg/mL と推定された。

図 2.7.2-13　母集団 PK/PD 最終モデルから予測された FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害と CSL312 濃度との関係



FXIIa = activated factor XII; PKPD = pharmacokinetic / pharmacodynamic.
Notes: Solid line represents the median prediction; shaded area represents the 90% prediction interval.
Source: Module 5.3.3.5, Report CSL-032, Figure 22

血漿中 CSL312 濃度と FXIIa が介在するカリクレイン活性との関係に基づき、目標阻害率として 30%以上、50%以上及び 90%以上を選択した（これらは、曲線のそれぞれ EC_{50} 未満、変曲点及び E_{max} における阻害が生じると予想される用量に対応する）。これにより、曲線の範囲全体にわたる情報が得られ、本試験における用量の頑健な評価が可能となると考えた。母集団 PK/PD 最終モデルを用いたシミュレーションの結果、固定用量 75、200 及び 600 mg の月 1 回投与により、75%以上の被験者で FXIIa が介在するカリクレイン活性の目標阻害率 30%以上、50%以上及び 90%以上がそれぞれ達成されると予想された。

結論

CSL312 の PK 及び FXIIa が介在するカリクレイン活性は、直接反応母集団 PK/PD モデルで適切に説明された。これには、直接反応シグモイド E_{max} モデルを含む 2 コンパートメント PK モデルを用いた。シミュレーションの結果、CSL312 濃度の上昇に伴って FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害が亢進することが示された。

モデルに有意な影響を及ぼす共変量は認められなかった。

2.7.2.3.3.2 第 3 相試験検討のためのファーマコメトリクス解析

2.7.2.3.3.2.1 第 3 相試験検討のための母集団 PK/PD 解析

標題：Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of CSL312 in Subjects with Hereditary Angioedema（5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Appendix 7, CSL-037）

目的

これらの解析の目的は以下のとおりである。

- 母集団 PK モデリングを用いて HAE 被験者における CSL312 の PK 特性を明らかにする。
- 母集団 PK/PD モデリングを用いて、FXIIa が介在するカリクレイン活性に対する CSL312 の曝露の効果（PD）の特性を明らかにする。
- CSL312 の PK 及び PD の変動要因を特定する。
- 第 3 相試験のために、HAE 被験者における CSL312 の適切な投与戦略の根拠を示す。

方法

第 1 相試験である 1001 試験（2.7.2.2.1.1）及び第 2 相試験である 2001 試験（2.7.2.2.1.4）から、PK 及び PD データを得た。

母集団 PK/PD モデルの構築を同時に実施した。モデル選択はデータに基づき行い、適合度、収束性、パラメータの推定値のもっともらしさ（plausibility）及び精度、並びに最小目的関数の評価に基づいた。

方法の詳細を解析結果報告書（5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Appendix 7, CSL-037）に示す。

結果

被験者 56 例から 683 の PK 用検体採取ポイントと 653 の PD 用検体採取ポイントを含む 1,336 の測定値を解析に含めた。

CSL312 の静脈内又は皮下投与後の PK は、CL 及び V_C の個体間変動を含めた一次吸収及び一次消失を含む線形 2 コンパートメントモデルにより適切に説明された。有意な共変量は認められなかった。FXIIa が介在するカリクレイン活性の CSL312 による阻害は、EC_{50} の個体間変動、FXIIa が介在するカリクレイン活性の E_0（CSL312 非存在下）及び γ を含む直接反応阻害 E_{max} モデルで適切に説明された。母集団 PK/PD モデルパラメータの推定値を表 2.7.2-14 に示す。

結論

静脈内又は皮下投与後の CSL312 の母集団 PK/PD は、一次吸収及び一次消失を含む線形 2 コンパートメントモデル及び直接反応シグモイド E_{max} モデルにより適切に説明された。有意な共変量は認められなかった。

2.7.2.3.3.2.2 第 3 相試験検討のための ER 解析

標題：Analysis of a Phase 2 Dose-Escalation and Dose-Confirmation Study of CSL312 in Subjects with Hereditary Angioedema（5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Appendix 4, CSL0503H-Report）

目的

本解析の目的は、CSL312 の曝露と HAE 発作を関連付けるモデル（RTTE モデル）を構築することである。最終的な予測モデルを用いて、複数の用法及び用量に基づく HAE 発作回数の予測から最適な第 3 相試験用量設定を検討した。

方法

第 2 相試験である 2001 試験（2.7.2.2.1.4）から、PK データ及び FXIIa が介在するカリクレイン活性のデータを得た。

CSL312 の体内動態は、過去に構築された 2 コンパートメント母集団 PK モデルを用いた（2.7.2.3.3.2.1）。このモデルから得られた個々の PK パラメータの推定値を用いて、個々の CSL312 濃度－時間プロファイルを得た。HAE 発作の RTTE モデルには、非同次ポアソン過程を用いた。経時的な PK と CSL312 の効果の関係の特定には、定数関数、E_{max} 関数及びシグモイド E_{max} 関数を検討した。

方法の詳細を解析結果報告書（5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Appendix 4, CSL0503H-Report）に示す。

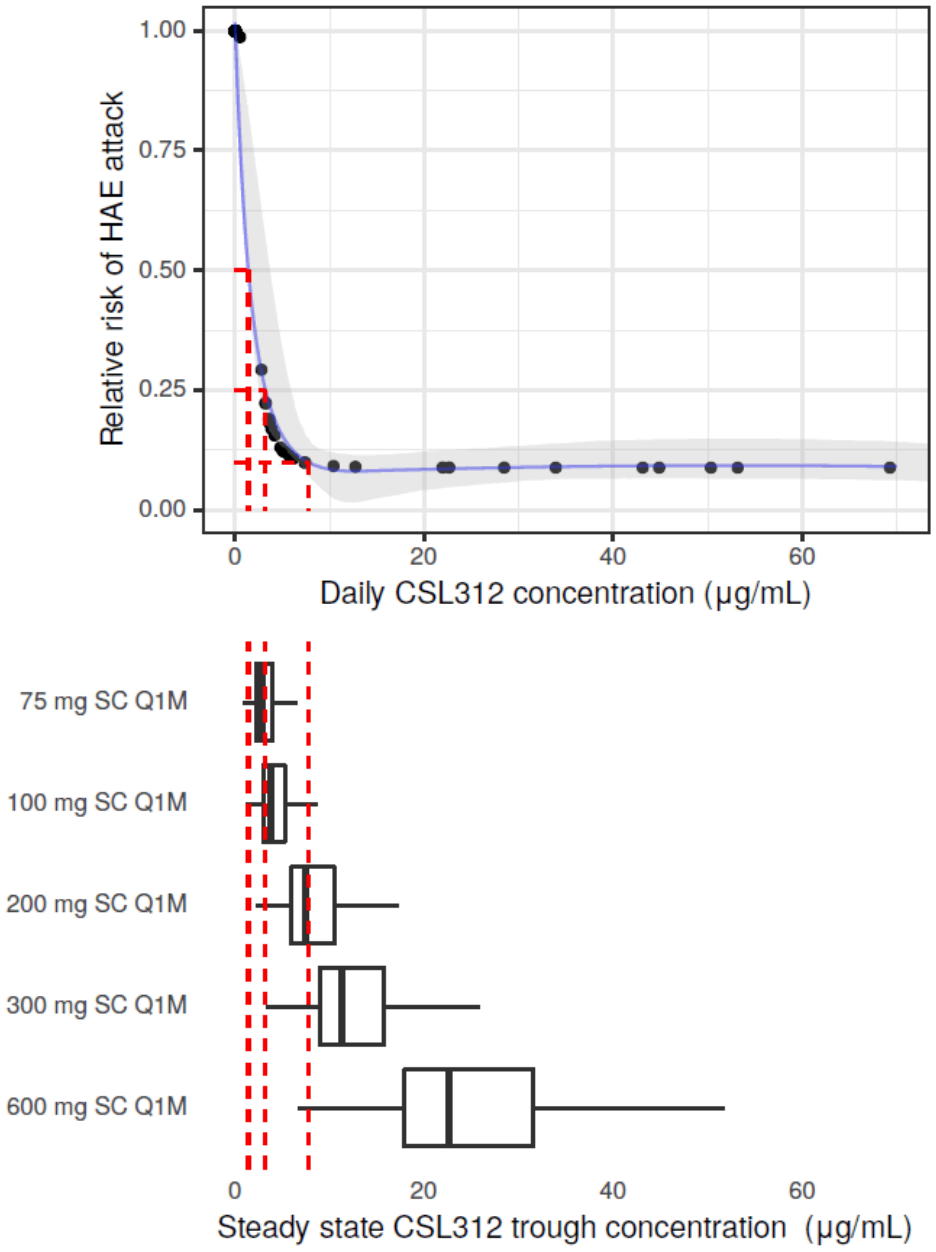
結果

プラセボを投与された被験者では個々の HAE 発作回数が比較的一定していたが、CSL312 を投与された被験者では発作回数が急速に減少した。CSL312 濃度－効果関係の検討では、赤池情報量規準及びベイズ情報量規準の両方に基づき、ベースラインハザードの個体間変動を組み込んだシグモイド E_{max} 関数が選択された。このモデルの残差診断はモデルの不適切性を示さず、視覚的事後予測性能評価で観測データとシミュレーションデータとの一致がみられた。したがって、このモデルを最終的な予測モデルとして選択した。最終モデルのパラメータの推定値を表 2.7.2-15 に示す。第 3 相試験の用量設定を検討するため、ER モデルに基づくシミュレーションを実施した。

CSL312 濃度データ及び定常状態時の CSL312 の C_{trough} の関数としてモデルから予測された HAE 発作の相対リスクの評価により、200 mg（又はそれ以上）を月 1 回 6 ヵ月間皮下投与する

用法及び用量（初回用量は月 1 回の投与量の 2 倍）で、プラセボ投与被験者と比較して HAE 発作回数が平均で 90%以上減少することが示された（図 2.7.2-14 及び表 2.7.2-7）。

図 2.7.2-14　CSL312 濃度の関数としての HAE 発作の相対リスク



CI = confidence interval; C_{trough} = trough plasma concentration; HAE = hereditary angioedema; IQR = interquartile range; Q1M = once monthly; SC = subcutaneous.
Notes: In the top panel, the blue line is the model prediction and the gray ribbon is the approximate 95% CI. In the bottom panel, the box plots indicate distribution of steady state garadacimab C_{trough}; the box represents the IQR, the line in the box represents the median, and the whiskers represent 1.5 × IQR. Red dash lines in both panels correspond to relative risk of HAE attacks of 0.50, 0.25, and 0.10.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Appendix 4, CSL0503H-Report, Figure SYN2

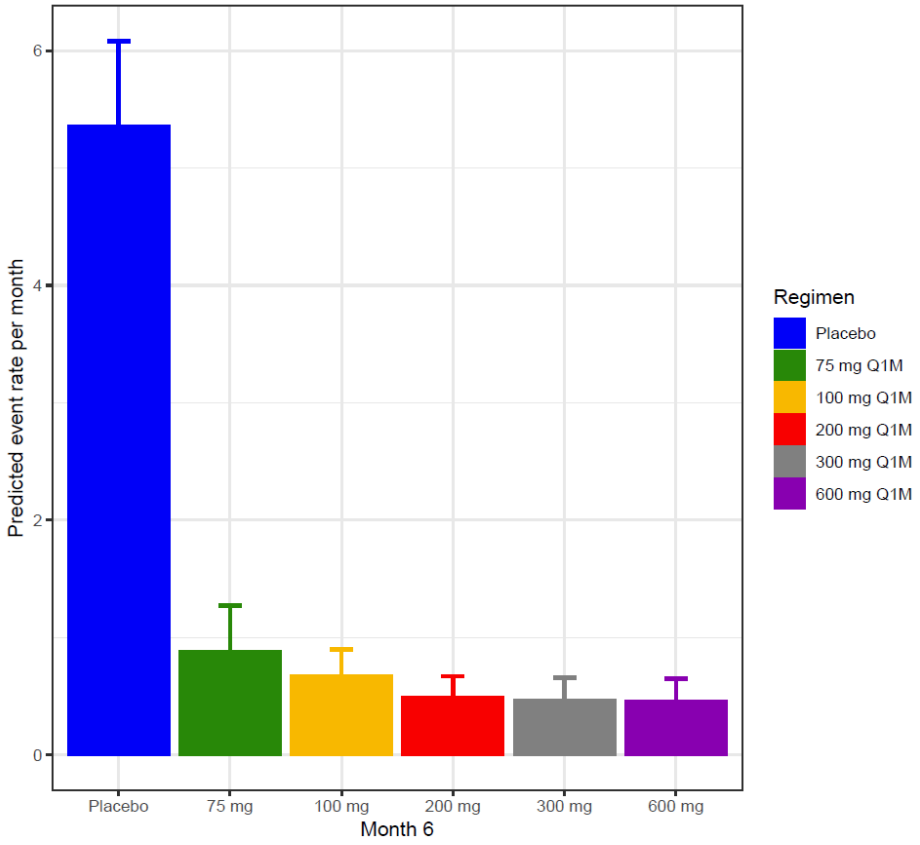
表 2.7.2-7　6 ヵ月間の HAE 発作回数の平均値及びプラセボと比較した減少率

Dose Regimen	Mean HAE Attack Rate / Month (90% CI)	Percent Reduction from Placebo
Placebo	5.4 (4.7, 6.1)	0
75 mg SC Q1M	0.88 (0.64, 1.3)	83.5
100 mg SC Q1M	0.67 (0.50, 0.90)	87.5
200 mg SC Q1M	0.49 (0.34, 0.67)	90.8
300 mg SC Q1M	0.47 (0.31, 0.66)	91.3
600 mg SC Q1M	0.46 (0.29, 0.65)	91.5

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; Q1M = once monthly; SC = subcutaneous.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Appendix 4, CSL0503H-Report, Table SYN1

CSL312 200 mg を月 1 回 6 ヵ月間皮下投与された被験者では、モデルから予測された月間 HAE 発作回数は、Month 6 に 0.49（90% CI：[0.34. 0.67]）回まで減少した（図 2.7.2-15）。このモデルでは、70.3%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。200 mg を超える用量に増量しても、HAE 発作回数がさらに著しく減少するとは予測されなかった（図 2.7.2-15 及び表 2.7.2-8）。

図 2.7.2-15　CSL312 皮下投与で予測された Month 6 における月間 HAE 発作回数



HAE = hereditary angioedema; Q1M = once monthly.
Notes: Error bar represents the 90% upper confidence interval.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Appendix 4, CSL0503H-Report, Figure SYN3

表 2.7.2-8　HAE 発作回数が 90%以上減少すると予測される被験者の割合（%）

Dose Regimen	Month 6
Placebo	0
75 mg SC Q1M	15.5
100 mg SC Q1M	31.3
170 mg SC Q1M	64.2
200 mg SC Q1M	70.3
300 mg SC Q1M	77.8
600 mg SC Q1M	80.4

HAE = hereditary angioedema; Q1M = once monthly; SC = subcutaneous.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Appendix 4, CSL0503H-Report, Table SYN2

結論

- 個々の HAE 発作は、阻害シグモイド E_{max} モデルにより発作回数を CSL312 濃度の直接作用に関連づける非同次ポアソン過程を用いた RTTE モデルを用いて適切に特徴づけられた。
- モデルに含める共変量はなかった。
- 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、70%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。
- 200 mg を超える用量に増量しても、HAE 発作回数がさらに著しく減少するとは予測されなかった。

2.7.2.3.3.3　CSL312 臨床開発プログラムに参加した被験者の併合データによる CSL312 の母集団 PK 解析及び ER 解析（最終モデル）

2.7.2.3.3.3.1　併合データによる母集団 PK/PD 解析（最終モデル）

標題：Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Garadacimab in Subjects with Hereditary Angioedema（5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD）

目的

これらの解析の目的は以下のとおりである。

- 1001 試験、1003 試験、2001 試験、3001 試験及び 3002 試験の併合データを用いて母集団 PK モデルを構築する。
  - PK の基本モデルを確立する。
  - PK に対する特定の共変量の影響を評価し、特定の部分集団に対する用量調節の必要性を評価する。
- 1001 試験、1003 試験、2001 試験、3001 試験及び 3002 試験のデータを用いて FXIIa が介在するカリクレイン活性の母集団 PK/PD モデルを構築する。
  - PK 及び FXIIa が介在するカリクレイン活性の基本モデルを確立する。
  - PD に対する特定の共変量の影響を評価する。
- 用量設定確認のためのシミュレーションを実施する。

方法

第 1 相試験である 1001 試験（2.7.2.2.1.1）及び 1003 試験（2.7.2.2.1.2）、第 2 相試験である 2001 試験（2.7.2.2.1.4）、並びに第 3 相試験である 3001 試験（2.7.2.2.1.5）及び 3002 試験（2.7.2.2.1.6）から、PK データ及び FXIIa が介在するカリクレイン活性のデータを得た。なお、3002 試験には、2001 試験及び 3001 試験から移行した継続被験者に加え、新規登録被験者も含む。

CSL312 及び FXIIa が介在するカリクレイン活性に関する母集団 PK/PD を説明する予備的なモデルを 1001 試験及び 2001 試験のデータを用いて既に構築している。5 試験すべての併合データを用いて、既存モデルの再推定、再評価、構築を行った。母集団 PK/PD モデル構築では逐次的なモデリングアプローチを適用し、まず母集団 PK モデルを構築してから、個々のポストホック PK 推定値（経験的ベイズ推定値）を得た。本解析については、段階的な仮説検定ではなく、パラメータ推定を重視する共変量モデリングアプローチを適用した。

方法の詳細を解析結果報告書（5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD）に示す。

結果

母集団 PK 解析

モデル構築のための PK Analysis Set には、CSL312 を投与された被験者 242 例が含まれ、2,623 の PK 用検体が得られた。そのうち 2,560 検体で CSL312 濃度が定量可能であり、定量下限値を下回ったのは 63 検体（2.4%）であった。ベースラインの連続変数の共変量の分布は試験間で類似していた。

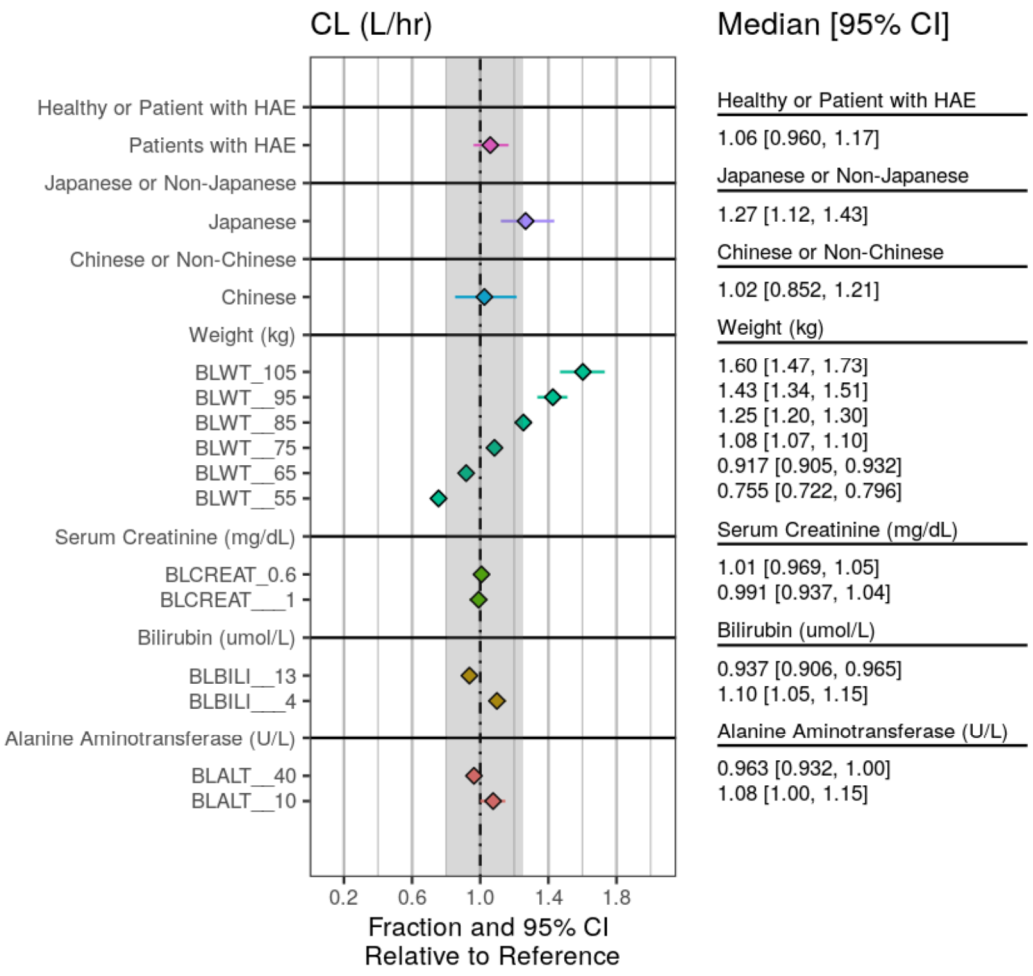
皮下投与後の一次吸収及び一次消失を含む 2 コンパートメントモデルでデータが適切に説明された。CL、V_C 及び皮下投与部位における絶対的バイオアベイラビリティについて個体間変動の項を含めた。PK の実測値の残差の説明には比例誤差モデルを用いた。最終モデルには、体重がクリアランス及び分布容積の項に及ぼす推定効果を含めた。また、日本人（日本人 vs 外国人）、中国人（中国人 vs 非中国人）、被験者の状態（健康被験者 vs HAE 被験者）、並びにベースラインの血清クレアチニン、ALT 及びビリルビンの効果を含めた。母集団 PK 最終モデルの残差診断及びモデル予測で実測値を補正した視覚的事後予測性能評価から、モデルから推定された CSL312 濃度は実測値と同程度であることが示された（皮下投与及び静脈内投与の両方）。薬効分類の異なる併用薬及びレスキュー薬のいずれとも、薬物相互作用のエビデンスは認められなかった。

最終モデルのパラメータの推定値を表 2.7.2-16 及び表 2.7.2-17 に示す。共変量評価のための参照被験者は、ベースラインの体重が 70 kg、血清クレアチニンが 0.75 mg/dL、ALT が 25 U/L、ビリルビンが 8 µmol/L である非アジア人健康被験者とした。CL 及び $AUC_{tau,ss}$ に対する共変量の効果をフォレストプロットを用いて示した（図 2.7.2-16 及び図 2.7.2-17）。中国人、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 の共変量は、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。日本人の点推定値はいずれのパラメータについてもわずかに基準

範囲外であったが、経験的ベイズ推定値によるシミュレーションを用いた詳細な解析で、日本人 HAE 被験者と外国人 HAE 被験者の間に差はないことが示された。これは、日本人の民族的要因が臨床的に意義のある共変量でなかったことを示唆する。体重が CL 及び $AUC_{tau,ss}$ に最も大きく影響し、低体重では CL 推定値が低く $AUC_{tau,ss}$ が高い一方、高体重では CL 推定値が高く $AUC_{tau,ss}$ が低かった。

母集団 PK モデルを用いて、HAE 被験者（2001 試験、3001 試験及び 3002 試験の被験者）に初回用量 400 mg を皮下投与した後、200 mg を月 1 回皮下投与したときの定常状態における PK パラメータを推定した。(表 2.7.2-18).

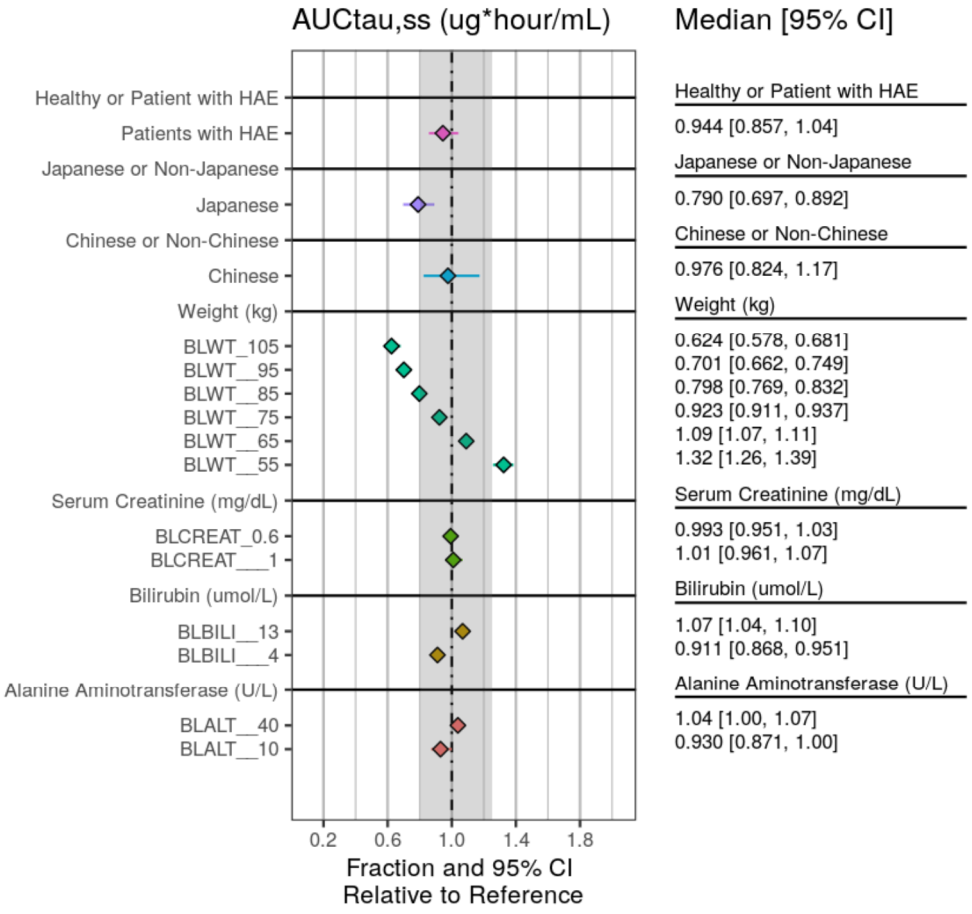
図 2.7.2-16　CSL312 のクリアランスに対する共変量の影響を参照被験者と比較した単変量フォレストプロット



Source code: pk-forest-plots.R
Source graphic: 001-018-covplot-cl.png

BLALT = baseline alanine aminotransferase; BLBILI = baseline bilirubin; BLCREAT = baseline serum creatinine; BLWT = baseline body weight; CI = confidence interval; CL = systemic clearance; HAE = hereditary angioedema.
Notes: The covariates in the model were visualized by varying single covariates individually while keeping all other conditions constant. Results are presented relative to a reference subject of a non-Asian healthy subject, with BLWT of 70 kg, BLCREAT of 0.75 mg/dL, BLALT of 25 U/L, and BLBILI of 8 µmol/L. The colored diamonds represent the median and the solid horizontal lines represent the 95% CI. The gray-shaded reference range of 80% to 125% is analogous to the region of practical equivalence.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S81

図 2.7.2-17　CSL312 の $AUC_{tau,ss}$ に対する共変量の影響を参照被験者と比較した単変量フォレストプロット



Source code: pk-forest-plots.R
Source graphic: 001-018-covplot-aucss.png

$AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval at steady state; BLALT = baseline alanine aminotransferase; BLBILI = baseline bilirubin; BLCREAT = baseline serum creatinine; BLWT = baseline body weight; CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema.
Notes: The covariates in the model were visualized by varying single covariates individually while keeping all other conditions constant. Results are presented relative to a reference subject of a non-Asian healthy subject, with BLWT of 70 kg, BLCREAT of 0.75 mg/dL, BLALT of 25 U/L, and BLBILI of 8 µmol/L. The colored diamonds represent the median and the solid horizontal lines represent the 95% CI. The gray-shaded reference range of 80% to 125% is analogous to the region of practical equivalence.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S82

母集団 PK/PD 解析

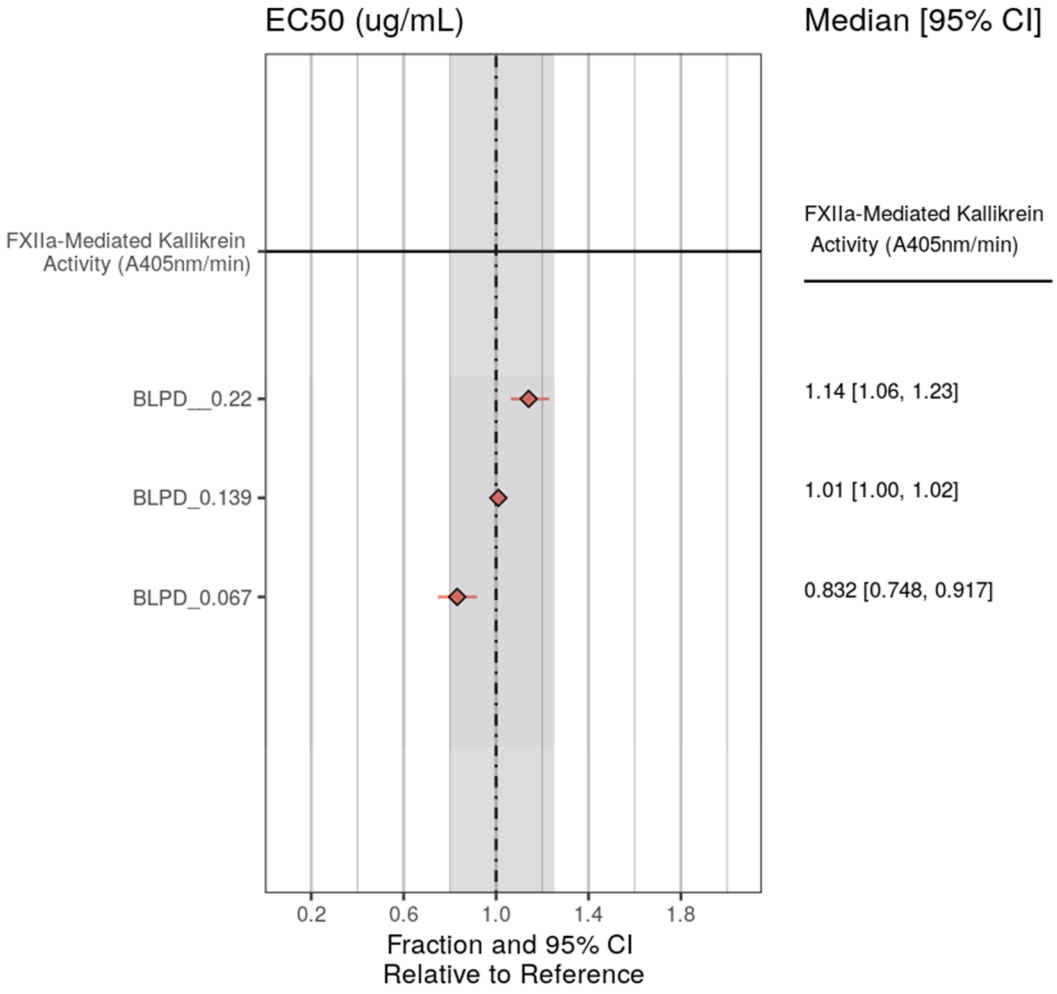
モデル構築のための PD Analysis Set には被験者 262 例が含まれ、FXIIa が介在するカリクレイン活性測定用の 3,184 検体が得られた。そのうち 3,163 検体が定量可能であった。PD の最大効果（FXIIa が介在するカリクレイン活性のベースラインに対する比率を指標とした減少率の最大値）は一貫して CSL312 の t_{max} 付近で認められ、直接的な用量反応関係が示された。

母集団 PK/PD モデルでは、E_{max}、EC_{50}、E_0 及び γ をパラメータ化し、E_{max}、EC_{50}、E_0 及び γ に個体間変動を組み込んだ直接反応シグモイド E_{max} モデルを用いて、CSL312 による阻害活性を 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を用いて説明した（表 2.7.2-19 及び表 2.7.2-20）。モデルから予測された PK パラメータ、曝露及び PD 反応を表 2.7.2-21 に示す。

最終モデルは、モデル診断プロットの視覚的評価で判断されるように、ベースラインに対する比率を指標とした FXIIa が介在するカリクレイン活性を合理的に説明した。日本人 vs 外国人及び中国人 vs 非中国人の共変量で、EC_{50}、E_0 及び γ の個体間変動の変量効果に傾向が認められた。しかし、これらの共変量は CSL312 の作用機序から影響がないと考えられたためモデルに含めなかった。

ベースラインの FXIIa が介在するカリクレイン活性が 0.134 A405 nm/min である被験者を参照被験者とし、EC_{50} のシミュレーションにより、共変量の影響の度合いを詳細に評価した（図 2.7.2-18）。FXIIa が介在するカリクレイン活性の EC_{50} は、ベースラインの FXIIa が介在するカリクレイン活性の上昇に伴い上昇した。しかし、この効果の点推定値及び 95% CI は基準範囲内（80%～125%）にほぼ完全に含まれており、ベースラインの FXIIa が介在するカリクレイン活性が EC_{50} に対して臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いことが示された。

図 2.7.2-18　ベースラインの FXIIa が介在するカリクレイン活性の共変量が EC_{50} に及ぼす影響を参照被験者と比較した単変量フォレストプロット



Source code: pd-forest-plots.R
Source graphic: 012-002-covplot-ec50.png

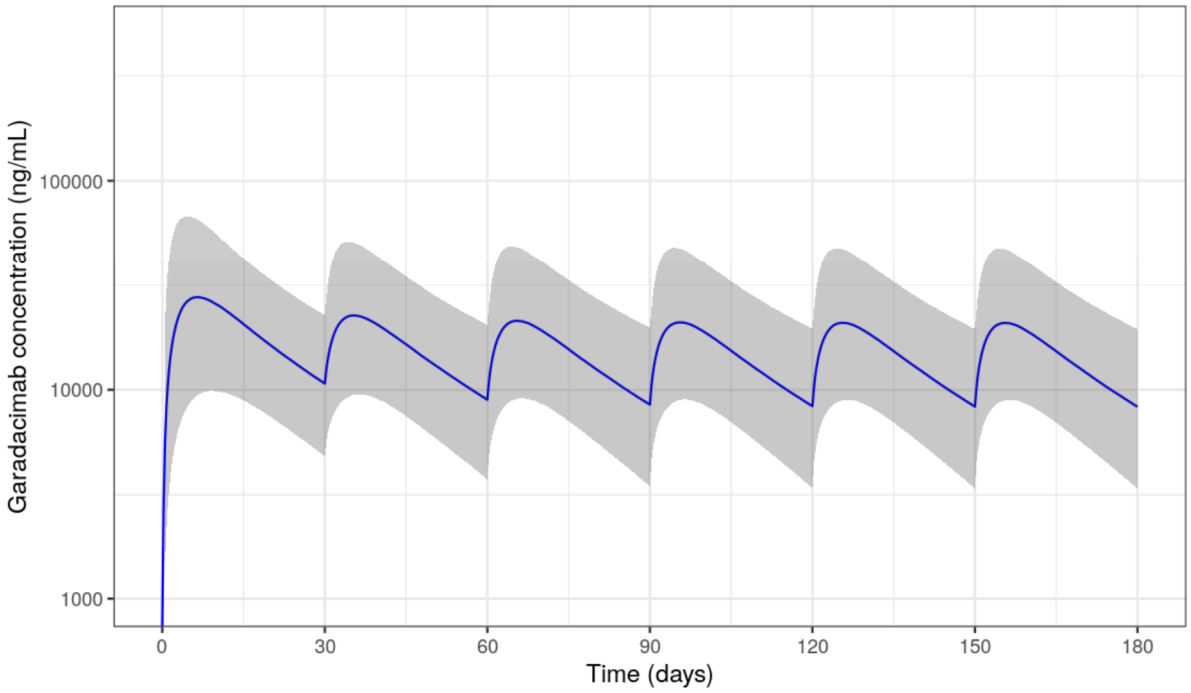
BLPD = baseline pharmacodynamic activity (baseline FXIIa-mediated kallikrein activity); CI = confidence interval; EC_{50} = concentration achieving half-maximal effect; FXIIa = activated factor XII.
Notes: The covariates in the model were visualized by varying single covariates individually while keeping all other conditions constant. Results are presented relative to a reference subject with baseline FXIIa-mediated kallikrein activity of 0.134 A405nm/min. The colored diamonds represent the median and the solid horizontal lines represent the 95% CI. The gray-shaded reference range of 80% to 125% is analogous to the region of practical equivalence.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S165

シミュレーション

青少年及び成人 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 回皮下投与するシミュレーションを実施した。青少年被験者と成人被験者における曝露（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $AUC_{tau,ss}$）は一貫していた。よって、PD 指標である定常状態に

おける最低値も、成人被験者と青少年被験者で一貫していた。CL/F、V_C/F、t_{max} 及び $t_{1/2}$ 等のシミュレーションによる PK パラメータの推定値は、青少年被験者と成人被験者で概ね同程度であった（表 2.7.2-21、図 2.7.2-19 及び図 2.7.2-20）。

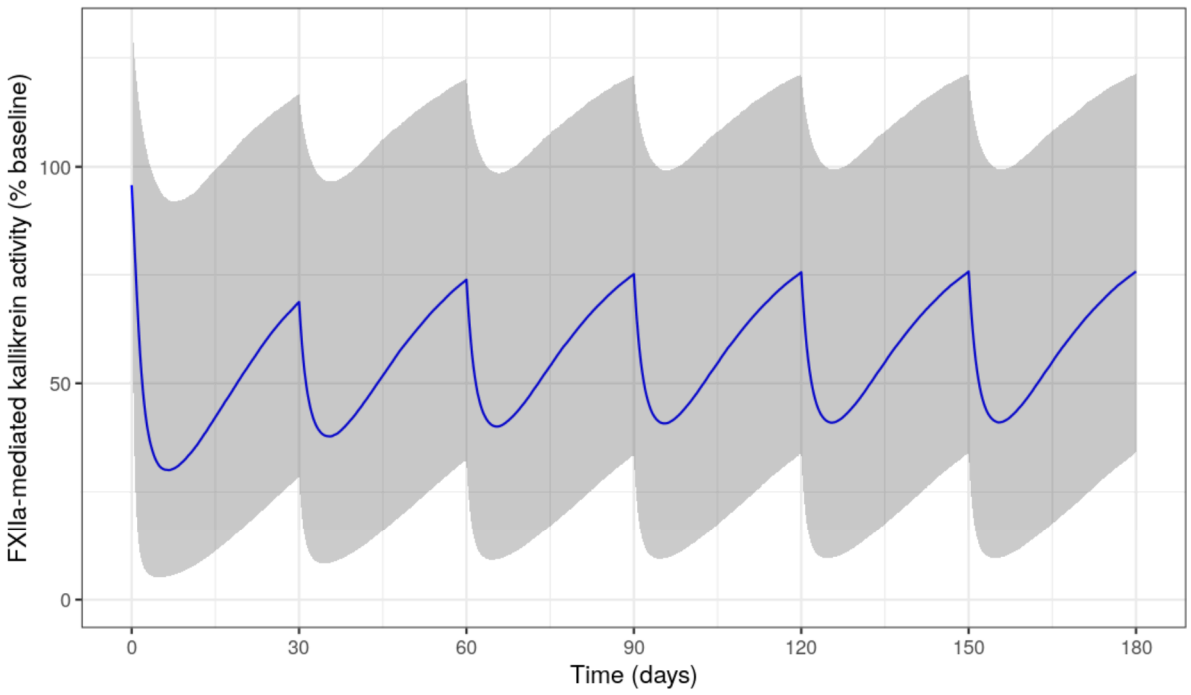
図 2.7.2-19　青少年及び成人被験者における CSL312 濃度の推移のシミュレーション



Source code: dose-justification-sim.R
Source graphic: dose-sim-pk-sub004.png

Q1M = once monthly; SC = subcutaneous.
Notes: Dosing regimen: 400 mg SC loading dose and 200 mg SC Q1M. N = 20,000. Blue lines represent the simulated median. Gray-shaded areas represent areas between the simulated 5th and 95th percentiles.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S166

図 2.7.2-20　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の推移のシミュレーション



Source code: dose-justification-sim.R
Source graphic: dose-sim-pd-sub004.png

FXIIa = activated factor XII; Q1M = once monthly; SC = subcutaneous.
Notes: Dosing regimen: 400 mg SC loading dose and 200 mg SC Q1M. N = 20,000. Blue lines represent the simulated median. Gray-shaded areas represent areas between the simulated 5th and 95th percentiles.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S169

結論

母集団 PK 解析の結論は以下のとおりであった。

- 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、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 解析の結論は以下のとおりであった。

- 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、臨床的な意義がないことが示された。

シミュレーションの結論は以下のとおりであった。

- 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。

2.7.2.3.3.3.2　ER 解析（最終モデル）

標題：Population Exposure-response Modeling and Simulation of Garadacimab in Subjects with Hereditary Angioedema（5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER）

目的

本解析の目的は以下のとおりである。

- 2001 試験、3001 試験及び 3002 試験のデータを用いて CSL312 及び HAE 発作の ER モデルを構築する。
  - HAE 発作回数及び／又は薬剤活性に対する共変量の影響を探索する。
  - レスキュー薬の使用が HAE 発作回数に及ぼす影響を探索する。
- 用量設定確認のためのシミュレーションを実施する。

これらの解析には、母集団 PK モデルパラメータ及び母集団 PK/PD モデリングから推定された CSL312 の曝露を用いた（2.7.2.3.3.3.1 及び 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD）。

方法

HAE 被験者を対象とした第 2 相試験である 2001 試験（2.7.2.2.1.4）及び HAE 被験者を対象とした第 3 相試験である 3001 試験（2.7.2.2.1.5）及び 3002 試験（2.7.2.2.1.6）のデータを統合し、モデリング用のデータセットとした。なお、3002 試験には、2001 試験及び 3001 試験から移行した継続被験者に加え新規登録被験者も含む。

解析における主要変数は、HAE（再）発作までの期間とした。RTTE のフレームワークを用いて HAE 発作をモデル化した。HAE 発作のハザードは、観察期中の発作リスクを示すベースラインハザード、プラセボ効果、及び I_{max} 構造を用いた CSL312 の効果（HAE 発作のベースラインハザードの改善）の 3 要素で構成された。母集団 PK 最終モデルから得られた被験者固有の PK パラメータの推定値及び実際の投与履歴から得た経時的な CSL312 の濃度推移を用いて、

CSL312 の阻害作用をモデル化した。所定の時間間隔における HAE 発作の回数を、非同次ポアソン過程としてモデル化した。

方法の詳細を解析結果報告書（5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER）に示す。

結果

Full Analysis Set には、CSL312 又はプラセボのいずれかを投与された被験者 177 例を含めた。このうち CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与されたのは 165 例（93%）であった。177 例中 18 例が試験を中止したが、治療効果の欠如又は有害事象を理由とする中止は 3 例のみであった。

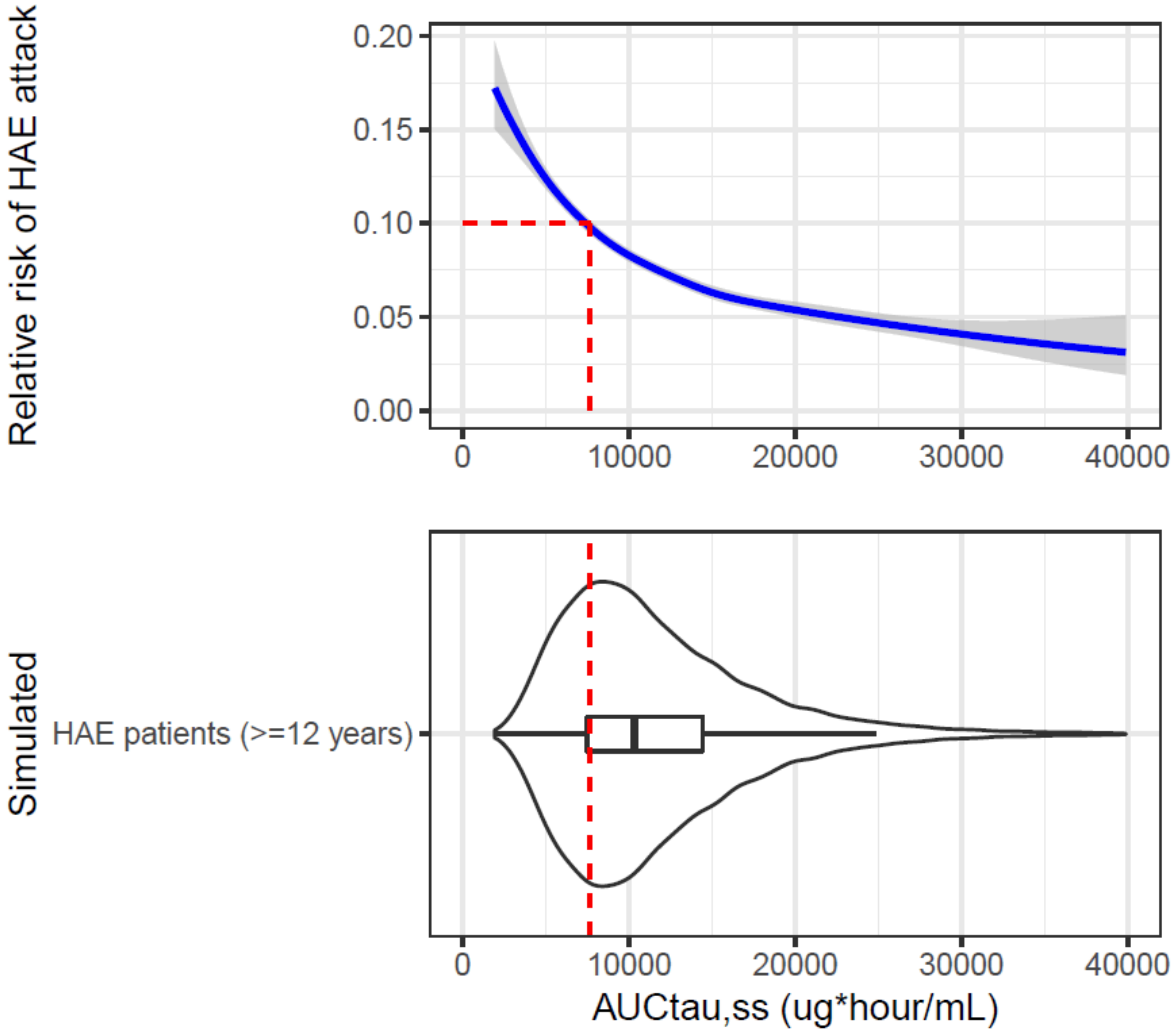
ベースラインハザードの個体間変動及び EC_{50} の個体間変動を組み込み、γ を 1、I_{max} を 1 とし、完全な Ω 共分散構造を含むモデルは、データを適切に説明した。Sampling importance-resampling を用いた信頼区間から、ベースラインの体重がいずれの PD パラメータに対しても効果のない唯一の共変量であることが確認されたため、これを予測因子から除外した。どちらの PD パラメータについても、他のすべての共変量はモデルに組み込んだままにした。共変量として年齢、民族、性別、前治療及び HAE の病型をモデルに含めると、ベースラインハザードの個体間変動が 7%、EC_{50} の個体間変動が 28%低下した。全体として、ER 関係の視覚的事後予測性能評価では、観察された値とモデル予測との良好な一致が認められた。最終パラメータの推定値を表 2.7.2-22 及び表 2.7.2-23 に示す。

モデルから予測された有効性の結果から、日本人被験者は外国人被験者及び非中国人被験者と同様であると考えられた。成人集団及び青少年集団の両方を対象としたシミュレーションから、CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与したときに、ER 曲線の変曲点付近（漸近線付近）の有効性が得られる曝露が達成されることが示された（図 2.7.2-21）。母集団予測では、200 mg を月 1 回皮下投与でほとんどの被験者で目標治療閾値の曝露が得られ、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）。さらに、減少率が 90%のレスポンダーとなる確率は、曝露が 5 パーセンタイル以下の被験者では 0.628 であったが、95 パーセンタイル超の被験者では 0.873 に高まった。

HAE 発作の相対リスクを 90%低下させる閾値は、$AUC_{tau,ss}$ 7,640 µg•h/mL、$C_{max,ss}$ 14.5 µg/mL 及び $C_{min,ss}$ 6.00 µg/mL であった。CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与でこの閾値を上回る確率は、$AUC_{tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ でそれぞれ 0.737、0.754 及び 0.731 であった。ER 解析のシミュレーションの結果、HAE 被験者の大半が治療閾値を上回る曝露を得ると予測された（表 2.7.2-10）。

初回用量投与後、約 85%の被験者で曝露が HAE 発作相対リスクの 90%以上低下に相当する目標治療閾値を上回った（表 2.7.2-11）。

図 2.7.2-21　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: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Figure S162

表 2.7.2-9　母集団シミュレーション：成人集団及び青少年集団における $AUC_{tau, ss}$ による HAE 相対リスク

$AUC_{tau,ss}$		HAE Attack Relative Risk		Responder Probability		
Percentile	**Median (Minimum, Maximum) (µg•h/mL)**	**Mean (SD)**	**Median (50% PI) [90% PI]**	**50%**	**70%**	**90%**
≤ 5%	4000 (1910, 4650)	0.136 (0.192)	0.0500 (0.0140, 0.167) [0.00255, 0.585]	0.901	0.842	0.628
5% to 25%	6250 (4650, 7490)	0.113 (0.179)	0.0355 (0.00978, 0.126) [0.00213, 0.550]	0.914	0.857	0.684
25% to 50%	8900 (7490, 10,400)	0.0875 (0.149)	0.0250 (0.00708, 0.0905) [0.00183, 0.425]	0.935	0.886	0.734
50% to 75%	12,100 (10,400, 14,500)	0.0748 (0.131)	0.0214 (0.00615, 0.0774) [0.00172, 0.348]	0.948	0.907	0.764
75% to 95%	17,300 (14,500, 23,300)	0.0565 (0.112)	0.0148 (0.00452, 0.0493) [0.00143, 0.269]	0.965	0.937	0.824
> 95%	27,200 (23,300, 73,700)	0.0443 (0.0949)	0.00953 (0.00327, 0.0353) [0.00130, 0.212]	0.964	0.952	0.873
Total	10,400 (1910, 73,700)	0.0835 (0.147)	0.0225 (0.00641, 0.0843) [0.00170, 0.406]	0.940	0.897	0.751

$AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval at steady state; HAE = hereditary angioedema; PI = prediction interval; SD = standard deviation.
Notes: Exposure bins correspond to intervals at the 5th, 25th, 50th, 75th, and 95th percentiles of $AUC_{tau,ss}$. Within each of these exposure bins, the population-predicted mean, SD, median, 50%, and 90% PIs are provided. Population predictions of the proportion of subjects that would be classified as responders at 50%, 70%, and 90% are also included.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Table S31

表 2.7.2-10　HAE 発作の相対リスクが 90%低下する曝露閾値

Exposure		Probability (Exposure ≥ Threshold)
Metric	Threshold	
$AUC_{tau,ss}$ (μg•h/mL)	7640	0.737
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	14.5	0.754
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	6.00	0.731

$AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum plasma concentration at steady state; HAE = hereditary angioedema; Q1M = once monthly; SC = subcutaneous.
Notes: The value for each of $AUC_{tau,ss}$, $C_{max,ss}$, and $C_{min,ss}$ that corresponds to a 90% reduction in relative risk of HAE attack is shown, along with the probability of exceeding that threshold with a 200 mg SC Q1M dose at steady state.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Table S37

表 2.7.2-11　初回用量投与後に HAE 発作回数が 90%以上減少する曝露に達する確率

Regimen	Probability (Exposure ≥ 90% Responder Threshold)		
	AUC_{tau}	C_{max}	C_{min}
With loading dose	0.853	0.854	0.889
Without loading dose	0.397	0.472	0.414

AUC_{tau} = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; HAE = hereditary angioedema.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Table S38

結論

- I_{max} での 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 の型を除く）、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 による発作抑制を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。

2.7.2.3.4　Thorough QT

CSL312 の thorough QT 試験は実施していない。CSL312 はモノクローナル抗体であり、イオンチャネルと直接相互に作用する可能性は低い。また、CSL312 の作用機序、臨床試験及び非臨床試験の成績から、催不整脈リスクの可能性は示唆されていない。

1001 試験、1003 試験及び 3001 試験で心電図検査を実施した。心拍数、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び心拍数で補正した QT 間隔について、臨床的に意義のある経時的傾向並びに CSL312 投与間（静脈内投与内、皮下投与内及び静脈内投与と皮下投与の間）及び CSL312 とプラセボ間の臨床的に意義のある差は認められなかった。

カニクイザルを用いた心電図評価では、100 mg/kg までの静脈内投与及び 200 mg/kg までの皮下投与で QT/QTc 延長は認められなかった（2.6.2.4）。

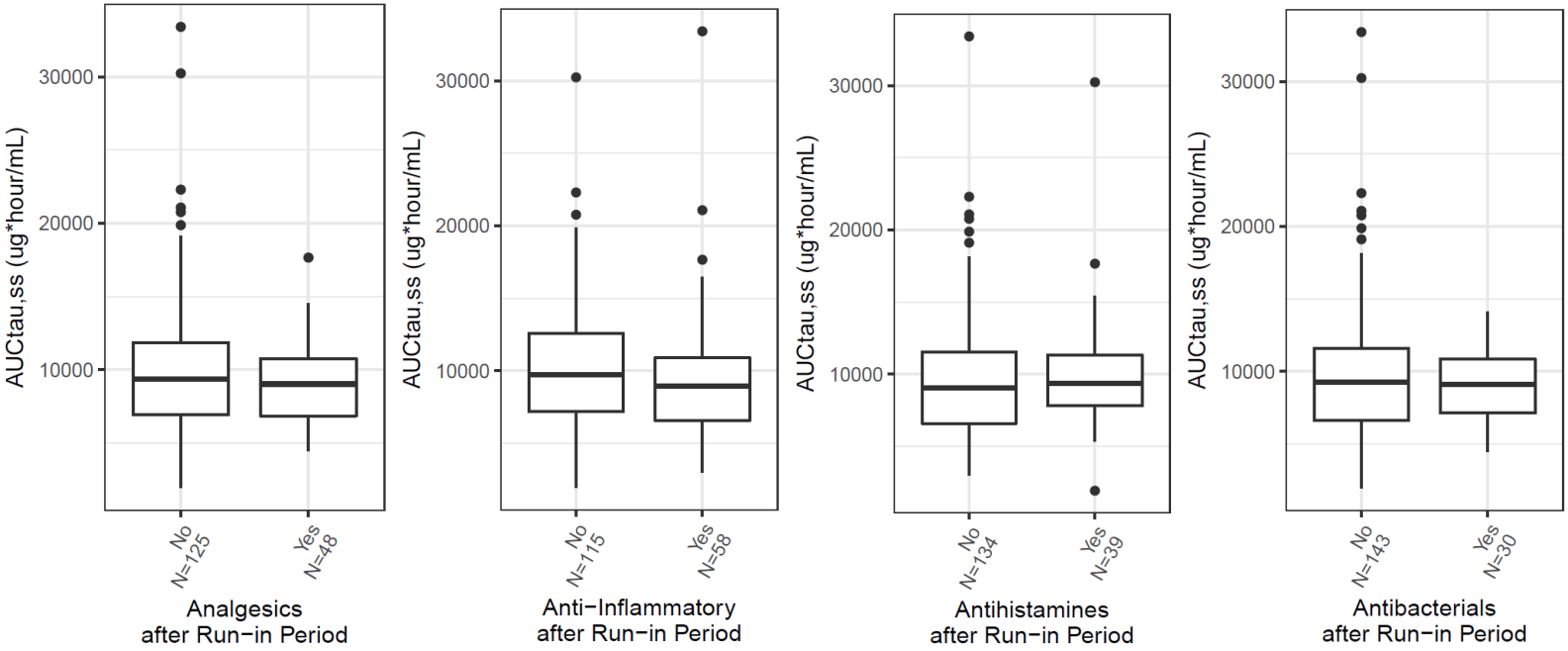
2.7.2.3.5 内因性及び外因性要因を評価する試験

2.7.2.3.5.1 薬物相互作用

CSL312 の薬物相互作用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はなく、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。

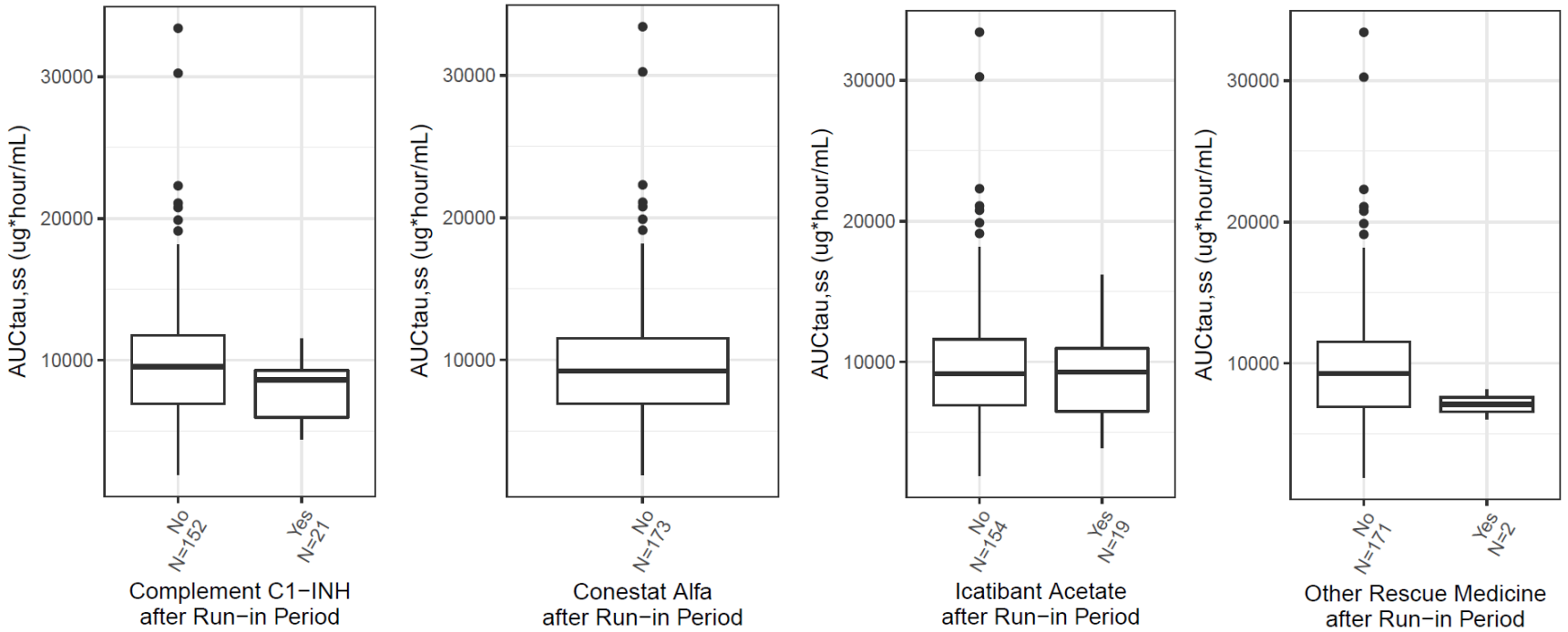
母集団 PK/PD 解析（2.7.2.3.3.3.1）では、併用薬（例：鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、抗菌薬、抗炎症薬及び抗リウマチ薬）（図 2.7.2-22）及びレスキュー薬（図 2.7.2-23）の使用は、CSL312 の PK に影響を及ぼさなかった。

図 2.7.2-22　経験的ベイズ推定値を用いた HAE 被験者における併用薬の有無別 CSL312 の曝露のシミュレーション



$AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing period at steady state; HAE = hereditary angioedema; IQR = interquartile range.
Notes: The box represents the IQR; the horizontal line within the box represents the median; the whiskers represent 1.5 × IQR; and the circles represent individual data outside of 1.5 × IQR.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S96, Figure S97, Figure S98, and Figure S99

図 2.7.2-23　経験的ベイズ推定値を用いた HAE 被験者におけるレスキュー薬の有無別 CSL312 の曝露のシミュレーション



$AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing period at steady state; C1-INH = C1-esterase inhibitor; HAE = hereditary angioedema; IQR = interquartile range.
Notes: The box represents the IQR; the horizontal line within the box represents the median; the whiskers represent 1.5 × IQR; and the circles represent individual data outside of 1.5 × IQR.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S100, Figure S101, Figure S102, and Figure S103

2.7.2.3.5.2　体重の影響

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（5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Figure S157）。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。

2.7.2.3.5.3　年齢の影響

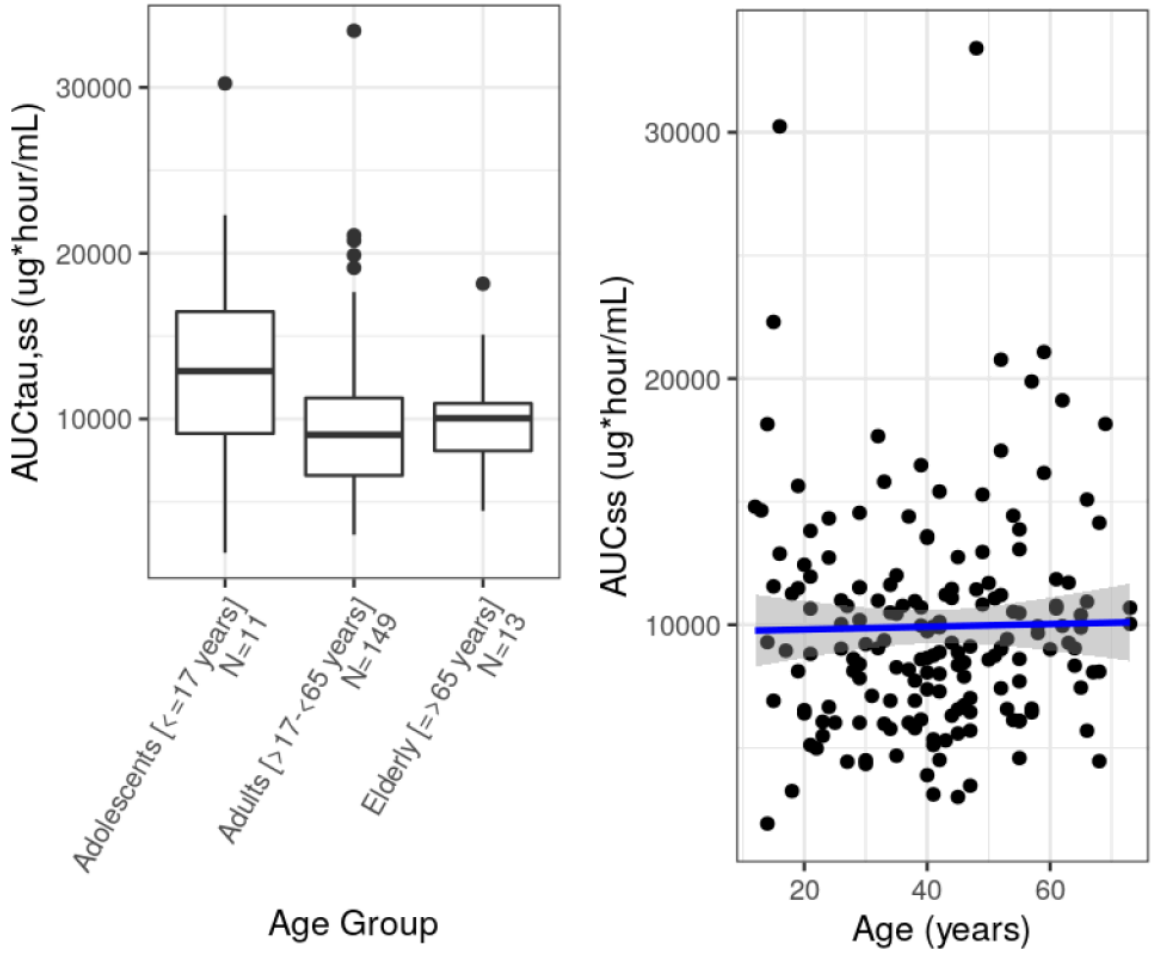
高齢被験者又は青少年被験者を対象とした第 1 相 PK 試験は実施しなかった。試験併合データの母集団 PK/PD 及び ER 解析を用いて年齢の影響を検討した（2.7.2.3.3.3.1 及び 2.7.2.3.3.3.2）。

第 3 相試験（3001 試験及び 3002 試験）において、CSL312 の C_{trough} 値及び FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害は、青少年被験者と成人被験者で同程度であった（2.7.2.2.1.6）。

母集団 PK 解析において、最終モデルからの経験的ベイズ推定値を用いたシミュレーションにより年齢の影響を検討した。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。モデルを用いて年齢の影響を検討した結果、青少年、成人及び高齢者における CSL312 の PK に臨床的に意義のある差は認められなかった。第 2 相及び第 3 相試験の HAE 被験者を対象とした母集団 PK/PD 解析において、年齢は、解析した年齢範囲（12～73 歳）内で、CSL312 の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2-24）。

ER モデルの共変量に年齢を含めたが、モデルで予測される HAE 発作回数に顕著な変動は認められず（2.7.2.3.3.3.2）、その影響に臨床的な意義はなかった。

図 2.7.2-24　経験的ベイズ推定値を用いた HAE 被験者におけるベースライン年齢区分別 CSL312 の曝露のシミュレーション



AUC_{ss} = area under the plasma concentration-time curve at steady state; $AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing period at steady state; CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; IQR = interquartile range.
Notes: In the left panel, the box represents the IQR; the horizontal line within the box represents the median; the whiskers represent 1.5 × IQR; and the circles represent individual data outside of 1.5 × IQR. In the right panel, simulated values are indicated by solid black circles; the solid blue line represents a linear regressor through the data; and the gray-shaded areas represent the 95% CIs.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S94 and Figure S112

2.7.2.3.5.4　性別の影響

併合 PK データセットには、男性 HAE 被験者 62 例及び女性 HAE 被験者 111 例が含まれた。HAE 被験者の PK の比較では、CSL312 の PK に性差は認められなかった（5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S92）。

ER モデルの共変量に性別を含めたが、モデルで予測される HAE 発作回数に顕著な変動は認められず（2.7.2.3.3.3.2）、その影響に臨床的な意義はなかった。

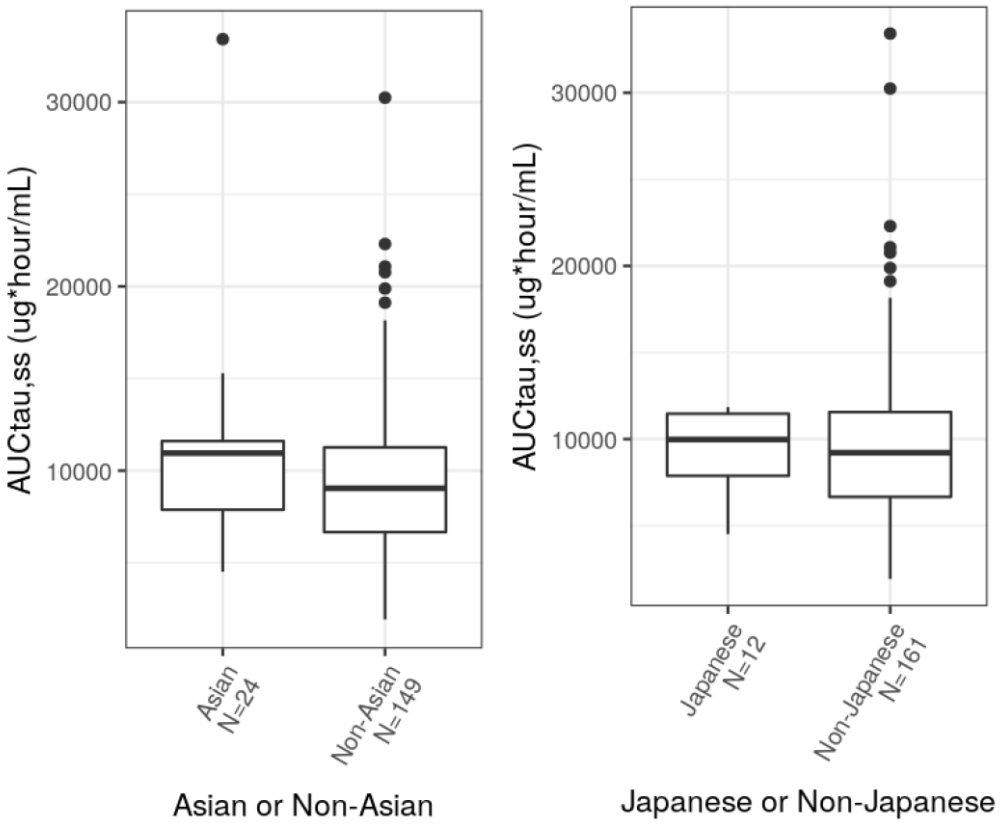
2.7.2.3.5.5 人種及び民族の影響

1003 試験（2.7.2.2.1.2）では、日本人被験者及び白人被験者に CSL312 200 mg を皮下投与したときの CSL312 の PK は類似していた。3001 試験では、CSL312 の C_{trough} 及び FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害は、日本人被験者と外国人被験者で同程度であった（2.7.2.2.1.5）。3002 試験において、CSL312 の C_{trough} 及び FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害は、日本人被験者、中国人被験者及び非アジア人被験者で同程度であった（2.7.2.2.1.6）。

母集団 PK/PD 解析では、被験者の大半がアジア人以外の成人であり、アジア人被験者 52 例のうち、36 例が日本人、10 例が中国人であった。連続共変量の分布は、すべての人種及び民族集団で類似していた（2.7.2.3.3.3.1）。試験データを併合した母集団 PK/PD 最終モデルに日本人（日本人 vs 外国人）及び中国人（中国人 vs 非中国人）の民族の効果を含めたが、CSL312 の CL 及び $AUC_{tau,ss}$ に臨床的に意義のある影響は認められなかった（図 2.7.2-16 及び図 2.7.2-17）。さらに、HAE 被験者の PK の比較では、CSL312 の PK に対して意義のある人種（アジア人 vs 非アジア人として分類）及び民族の影響は認められなかった（図 2.7.2-25、5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S87）。

ER モデルの共変量に民族を含めたが、モデルで予測される HAE 発作回数に顕著な変動は認められず（2.7.2.3.3.3.2）、その影響に臨床的な意義はなかった。

図 2.7.2-25　経験的ベイズ推定値を用いた HAE 被験者における民族別 CSL312 の曝露のシミュレーション



$AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing period at steady state; HAE = hereditary angioedema; IQR = interquartile range.
Notes: The box represents the IQR; the horizontal line within the box represents the median; the whiskers represent 1.5 × IQR; and the circles represent individual data outside of 1.5 × IQR.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S85 and Figure S86

2.7.2.3.5.6 特別な集団における PK

モノクローナル抗体である CSL312 の主な消失経路は肝臓や腎臓ではない。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、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 CSL312 の臨床試験は実施していない。

母集団 PK/PD 解析では、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（2.7.2.3.3.3.1、図 2.7.2-16 及び図 2.7.2-17 並びに 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Figure S95, Figure S106, Figure S107 及び Figure S108）。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。

2.7.2.3.6 臨床用量の根拠

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 を月 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 の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 及び図 2.7.2-20）。

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 解析のシミュレーションにより、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）皮下投与後、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、患者にとって効果が早期に発現することが望ましい。したがって、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。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 歳以上の被験者を対象とした母集団 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、母集団 PK モデルにおける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、長期投与を含め、HAE の治療は青少年と成人で類似している［Wahn et al, 2012；MacGinnitie, 2014］。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、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 データ及び ER データを総合すると、12 歳以上の患者における HAE 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。

2.7.2.4 特別な試験

臨床開発プログラム全体を通じ、HAE 被験者における CSL312 投与後の抗ガラダシマブ抗体の累積発現割合は 2.9%（172 例中 5 例）であった。青少年被験者 11 例では CSL312 投与後の抗ガラダシマブ抗体は発現しなかった。PK、PD、有効性及び安全性に対する抗ガラダシマブ抗体の明らかな影響は認められなかった。

CSL312 の免疫原性の包括的な要約を 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。

2.7.2.5 付録

ノンコンパートメント解析で得られた主な PK パラメータを表 2.7.2-12 に、ファーマコメトリクス解析で得られた主な PK パラメータを表 2.7.2-13～表 2.7.2-21 に示す。

表 2.7.2-12 CSL312 の臨床薬理試験の主な血漿中 PK パラメータの要約

Location in CTD Study No.	Study Objective Design	Subjects: Number (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Treatment N	PK Parameters						
				Median (Min, Max)	Arithmetic Mean (SD)					
				t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} (µg·h/mL)	CL or CL/F (mL/h)	V_Z or V_Z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Module 5.3.3.1 Study 1001	Assess the safety and tolerability of escalating doses of garadacimab after a single IV infusion or SC injection. Randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose.	20 (20/0) Healthy subjects 25.1 (19, 34)	Garadacimab IV 0.1 mg/kg N = 4	3.50 (1.00, 12.00)	2.73 (0.447)	762 (217)	967 (252)	9.83 (3.19)	4.82 (1.12)	353 (64.2)
			Garadacimab IV 0.3 mg/kg N = 4	1.00 (1.00, 12.00)	11.0 (1.69)	4060 (1030)	4350 (1260)	5.64 (0.978)	3.79 (1.23)	490 (206)
			Garadacimab IV 1 mg/kg N = 4	1.03 (1.00, 6.00)	32.5 (6.30)	9480 (1860)	9770 (1940)	6.98 (1.45)	4.04 (0.418)	408 (47.5)
			Garadacimab IV 3 mg/kg N = 4	1.00 (1.00, 1.00)	110 (27.1)	31,300 (7170)	32,100 (7440)	7.05 (1.82)	4.02 (1.10)	393 (12.2)
			Garadacimab IV 10 mg/kg N = 4	1.00 (1.00, 6.02)	410 (17.5)	100,000 (24,600)	102,000 (24,200)	8.65 (2.02)	4.22 (1.33)	344 (116)
		12 (12/0) Healthy subjects 30.6 (20, 41)	Garadacimab SC 1 mg/kg N = 4	168 (94.5, 170)	9.40 (2.17)	6010 (2250)	6470 (2610)	13.3 (3.41)	8.15 (1.17)	440 (102)
			Garadacimab SC 3 mg/kg N = 4	133 (48.0, 170)	24.7 (8.02)	17,100 (6300)	18,100 (7150)	14.6 (5.00)	8.73 (1.60)	437 (94.7)
			Garadacimab SC 10 mg/kg N = 4	169 (122, 169)	59.0 (20.6)	40,700 (8780)	42,900 (7910)	18.5 (4.30)	12.9 (5.69)	470 (104)

表 2.7.2-12 CSL312 の臨床薬理試験の主な血漿中 PK パラメータの要約（続き）

Location in CTD Study No.	Study Objective Design	Subjects: Number (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Treatment N	PK Parameters						
				Median (Min, Max)	Arithmetic Mean (SD)					
				t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	CL or CL/F (L/h)	V_d or V_Z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Module 5.3.4.1 Study 1003	Characterize the PK of garadacimab in Japanese subjects after SC dosing and compare the PK of garadacimab in Japanese and White subjects at the 200 mg SC dose. 2-part, open-label, single ascending dose.	12 (5/7) Healthy Japanese subjects 39.5 (27, 55)	Garadacimab SC 200 mg N = 12	169 (8, 171)	21.2 (17.0)	11,300 (5510)	11,900 (5840)	0.022 (0.014)	12.5 (5.8)	424 (72)
		13 (4/9) Healthy White subjects 36.1 (18, 52)	Garadacimab SC 200 mg N = 13	168 (96, 340)	15.4 (4.7)	10,600 (4020)	11,900 (3610)	0.019 (0.007)	12.1 (4.3)	457 (56)
		4 (2/2) Healthy Japanese subjects 42.8 (27, 49)	Garadacimab SC 600 mg N = 4	145 (96, 145)	29.5 (4.8)	20,800 (2680)	21,800 (2940)	0.028 (0.004)	17.2 (2.6)	427 (38)
		8 (5/3) Healthy Japanese subjects 37.8 (23, 52)	Garadacimab IV 3 mg/kg N = 4	4.51 (1.02, 8.00)	72.5 (7.42)	19,800 (2800)	20,400 (2910)	0.010 (0.002)	6.10 (0.62)	417 (37.7)
			Garadacimab IV 10 mg/kg N = 4	1.02 (1.02, 1.02)	233 (29.9)	58,400 (3760)	61,100 (3790)	0.011 (0.002)	6.81 (0.75)	449 (80.2)

表 2.7.2-12　CSL312 の臨床薬理試験の主な血漿中 PK パラメータの要約（続き）

Location in CTD Study No.	Study Objective Design	Subjects: Number (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Treatment Presentation N	PK Parameters						
				Median (Min, Max)	Arithmetic Mean (SD)					
				t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	CL or CL/F (L/h)	V_d or V_Z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Module 5.3.1.2 Study 1004	Characterize and compare the PK of a single SC injection of garadacimab administered via garadacimab AI or garadacimab NSD. Randomized, open-label, parallel-group.	66 (38/28) Healthy subjects 35.9 (18, 54)	Garadacimab SC 200 mg NSD N = 66	145 (48.0, 314)	18.9 (7.05)	11,100 (3510)	11,500 (3720)	0.0193 (0.00731)	11.6 (4.18)	422 (69.5)
		66 (36/30) Healthy subjects 35.8 (20, 55)	Garadacimab SC 200 mg AI N = 66	145 (48.0, 361)	17.9 (7.43)	10,700 (4330)	11,400 (4480)	0.0206 (0.00919)	12.1 (6.04)	414 (81.1)

表 2.7.2-12　CSL312 の臨床薬理試験の主な血漿中 PK パラメータの要約（続き）

Location in CTD Study No.	Study Objective Design	Subjects: Number (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Treatment Day N	PK Parameters					
				Median (Min, Max)	Arithmetic Mean (SD)				
				t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (µg·h/mL)	CL/F (L/h)	V_Z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Module 5.3.5.1 Study 2001	Evaluate the efficacy of garadacimab in the prevention of HAE attacks in subjects with C1-INH HAE. Randomized, placebo-controlled, parallel-arm	Period 1 Blinded: 32 (14/18) Subjects with C1-INH HAE 40.3 (20, 65)	Garadacimab SC 75 mg Q4W Day 63 N = 9	143 (45.4, 196)	10.6 (6.09)	4510 (2420)	0.0198 (0.0079)	10.6 (5.10)	412 (97.0)
			Garadacimab SC 200 mg Q4W Day 63 N = 8	166 (116, 218)	15.9 (5.22)	7170 (2410)	0.0303 (0.0084)	17.0 (4.78)	394 (85.6)
			Garadacimab SC 600 mg Q4W Day 63 N = 7	166 (72.4, 188)	56.4 (15.9)	26,500 (8150)	0.0246 (0.0079)	17.1 (6.67)	444 (44.0)
		Period 1 Open-label: 6 (0/6) Subjects with FXII / PLG HAE 41.5 (SD = 7.71)	Garadacimab SC 600 mg Q4W Day 63 N = 6	146 (70.4, 334)	43.0 (17.9)	18,800 (8380)	0.0375 (0.0171)	16.8 (7.83)	348 (106)

表 2.7.2-12　CSL312 の臨床薬理試験の主な血漿中 PK パラメータの要約（続き）

Location in CTD Study No.	Study Objective Design	Subjects: Number (M/F) Type Age (y) Mean (Range)	Treatment N	PK Parameters		
				Median (Min, Max)	Arithmetic Mean (SD)	
				t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}30d}$ (µg·h/mL)
Module 5.3.5.2 Study 3002	To evaluate the long-term safety of SC administration of garadacimab in the prophylactic treatment of subjects with C1-INH HAE. Open-label	15 (NR/NR) Subjects with C1-INH HAE NR (NR, NR)	Garadacimab SC 400 mg N = 15	168 (119, 335)	24.5 (11.0)	10,700 (5060)

AI = autoinjector; $AUC_{0\text{-}30d}$ = area under the plasma concentration-time curve from time of dosing to 30 days postdose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time of dosing up to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time of dosing to collection time t; C1-INH HAE = hereditary angioedema with C1-esterase inhibitor deficiency; CL = systemic clearance; CL/F = apparent systemic clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; FXII / PLG HAE = hereditary angioedema with factor XII or plasminogen gene mutation; HAE = hereditary angioedema; IV = intravenous; M = male; max = maximum; min = minimum; NR = not reported; NSD = needle safety device; PK = pharmacokinetic; Q4W = once every 4 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_d = apparent volume of distribution; V_Z = volume of distribution during the elimination phase; V_Z/F = apparent volume of distribution during the elimination phase.
Sources: Clinical study reports as detailed in the table.

表 2.7.2-13　健康被験者における CSL312 直接反応モデルのパラメータの推定値の要約

Parameter (Units)	NONMEM Estimates		Bootstrap Estimates	
	Point Estimate	%RSE (%Shrinkage)	Point Estimate	95% CI
CL (L/h)	0.00384	12.4	0.00381	0.00329–0.00444
V_C (L)	2.33	26.1	2.37	1.10–2.90
Q (L/h)	0.00777	30.5	0.0066	0.0026–0.0161
V_P (L)	1.72	7	1.65	1.24–2.09
K_a (1/h)	0.00725	12.7	0.00758	0.00130–0.0146
F	0.43	12.1	0.429	0.323–0.540
E_{max}	1.02	8.3	1.02	0.988–1.06
EC_{50} (µg/mL)	14.9	23.9	15.4	11.5–18.7
E_0 (% baseline)	109	4.7	109	104–115
Gamma	1.56	13.8	1.6	1.36–1.86
ω^2_{CL}	0.202	42 (21)	0.067	0.0313–0.116
ω^2_{Vc}	0.0742	47 (20)	0.173	0.0426–1.14
ω^2_{EC50}	0.201	56 (27)	0.121	0.0250–0.428
ω^2_{E0}	0.018	44 (9)	0.018	0.00942–0.0282
PK proportional error (%)	33.9	3.1 (5)	33.1	28.6–37.6
PD additive error (% baseline)	17.7	1.5 (5)	17.5	13.7–21.5

ω^2_{CL} = variance of random effect of CL; ω^2_{E0} = variance of random effect of E_0; ω^2_{EC50} = variance of random effect of EC_{50}; ω^2_{Vc} = variance of random effect of V_c; %RSE = percentage relative standard error; CI = confidence interval; CL = clearance; E_0 = baseline effect; EC_{50} = concentration achieving half-maximal effect; E_{max} = maximum effect; F = bioavailability; FXIIa = activated factor XII; Gamma = Hill coefficient; K_a = absorption rate constant; NONMEM = nonlinear mixed-effects modeling; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; Q = intercompartmental clearance; V_C = volume of the central compartment; V_P = volume of the peripheral compartment.
Notes: The maximum effect model refers to the reduction in FXIIa-mediated kallikrein activity due to garadacimab. There were 500 bootstrapped replications of the original data set run with the final model. The 95% CIs were derived by computing the 2.5th, 50th (median), and 97.5th percentiles of the parameter estimates from bootstrap runs.
Source: Module 5.3.3.5, Report CSL-032, Table 6

表 2.7.2-14　第 1 相及び第 2 相試験のデータを用いた CSL312 母集団 PK/PD モデルのパラメータの推定値の要約

Parameter [Units]	NONMEM Estimates	
	Point Estimate	%RSE
CL [L/h]	0.00781	6.8
V_C [L]	2.55	6.8
Q [L/h]	0.0144	26.7
V_P [L]	1.51	9.7
K_a [1/h]	0.0106	16.2
F	0.404	7.4
E_{max}	0.985	0.4
EC_{50} [µg/mL]	17.8	10.2
E_0 [%]	99.9	2.7
γ	2.70	19.2
Interindividual variability		
ω^2_{CL}	0.352	11.1
ω^2_{Vc}	0.483	14.7
ω^2_{EC50}	0.428	9.9
ω^2_{γ}	0.199	24.7
ω^2_{E0}	0.385	51.7
Residual variability		
$\sigma^2_{PK,prop}$	0.184	10.5
$\sigma^2_{PD,prop}$	0.214	7.4
$\sigma^2_{PD,add}$	1.60	15.6

γ = Hill coefficient; ω^2_{CL} = variance of random effect of CL; ω^2_{E0} = variance of random effect of E_0; ω^2_{EC50} = variance of random effect of EC_{50}; ω^2_{γ} = variance of random effect of γ; ω^2_{Vc} = variance of random effect of V_c; σ^2_{add} = additive component of the residual error model; σ^2_{prop} = proportional component of the residual error model; %RSE = percentage relative standard error; CL = systemic clearance; E_0 = baseline effect; EC_{50} = concentration achieving half-maximal effect; E_{max} = maximum effect; F = bioavailability; K_a = absorption rate constant; NONMEM = nonlinear mixed-effects modeling; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; Q = intercompartmental clearance; V_C = volume of the central compartment; V_P = volume of the peripheral compartment.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Appendix 7, Report CSL-037, Table 2

表 2.7.2-15　2001 試験のデータを用いた Repeat time-to-effect モデルのパラメータの推定値の要約

Structural Parameter	Estimate	95% CI
Baseline Hazard	5.21	5.15, 5.27
E_{max}	0.918	0.910, 0.926
EC_{50} (µg/mL)	1.87	1.62, 2.17
Hill Coefficient	1.18	0.939, 1.42
Variance of Baseline Hazard	0.0559	0.521, 0.0596

CI = confidence interval; EC_{50} = concentration achieving half-maximal effect; E_{max} = maximum effect; SE = standard error.
Notes: CIs = estimate ± 1.96 × SE. Parameters estimated in the log domain were back-transformed for clarity.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Appendix 4, CSL0503H Report, Table S4

表 2.7.2-16　CSL312 母集団 PK 解析の最終モデル（併合データ）における固定効果パラメータの推定値の要約

Parameter	Estimate	95% CI
Structural Model Parameters		
CL (L/h)	0.00664	0.00573, 0.00769
V_C (L)	2.37	1.77, 3.17
Absolute bioavailability	0.387	0.344, 0.431
Q (L/h)	0.00685	0.00588, 0.00799
V_P (L)	1.41	1.34, 1.50
K_a (1/h)	0.00824	0.00763, 0.00889
Covariate Effect Parameters		
Weight effect on CL and Q	1.16	0.963, 1.36
Weight effect on V_C and V_P	0.843	0.657, 1.03
Japanese effect on CL	1.27	1.11, 1.44
Chinese effect on CL	1.02	0.861, 1.21
Patient with HAE effect on CL	1.05	0.952, 1.17
Serum creatinine effect on CL	-0.0343	-0.214, 0.146
Alanine aminotransferase effect on CL	-0.0773	-0.148, -0.00670
Bilirubin effect on CL	-0.136	-0.203, -0.0692

CI = confidence interval; CL = systemic clearance; HAE = hereditary angioedema; Ka = absorption rate constant; PK = pharmacokinetics; Q = intercompartmental clearance; SE = standard error; V_C = volume of the central compartment; V_P = volume of the peripheral compartment.
Notes: CIs = estimate ± 1.96 × SE. Parameters estimated in the log domain were back-transformed for clarity.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Table S9

表 2.7.2-17　CSL312 母集団 PK 解析の最終モデル（併合データ）における変量効果パラメータの推定値の要約

Parameter		Estimate	95% CI	Shrinkage (%)
Interindividual Variance Parameters				
IIV-CL	$\Omega_{(1,1)}$	0.175 [CV = 43.8%]	0.0980, 0.253	28.7
IIV-V_C	$\Omega_{(2,2)}$	0.717 [CV = 102%]	0.442, 0.991	25.2
IIV-F1	$\Omega_{(3,3)}$	0.359 [SD = 0.135]	0.209, 0.510	43.3
Interindividual Covariance Parameters				
V_C-CL	$\Omega_{(2,1)}$	0.263 [Corr = 0.743]	0.0961, 0.430	—
F1-CL	$\Omega_{(3,1)}$	0.154 [Corr = 0.614]	0.0578, 0.251	—
F1-V_C	$\Omega_{(3,2)}$	0.174 [Corr = 0.342]	-0.0970, 0.444	—
Residual Variance				
Proportional	$\Sigma_{(1,1)}$	0.0395 [CV = 19.9%]	0.0383, 0.0407	8.27

CI = confidence interval; CL = systemic clearance; Corr = correlation coefficient; CV = coefficient of variation; F1 = absolute bioavailability; IIV = interindividual variability; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; SE = standard error; V_C = volume of the central compartment.
Notes: CIs = estimate ± 1.96 × SE; CV% of log-normal omegas = sqrt(exp(estimate) -1) × 100; CV% of sigma = sqrt(estimate) × 100
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Table S10

表 2.7.2-18　HAE 被験者に CSL312 の初回用量 400 mg 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定常状態の PK パラメータの要約

Metric	**All Subjects** (N=173)			**Japanese Subjects** (N=12)			**Non-Japanese Subjects** (N=161)		
	Mean (SD)	**Geometric Mean (%CV)**	**Median (Range)**	**Mean (SD)**	**Geometric Mean (%CV)**	**Median (Range)**	**Mean (SD)**	**Geometric Mean (%CV)**	**Median (Range)**
$AUC_{tau,ss}$ (µg•h/mL)	9920 (4470)	9060 (54.0)	9210 (1920, 33400)	9420 (2310)	9110 (33.0)	9970 (4510, 11800)	9960 (4590)	9060 (55.4)	9210 (1920,33400)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	20.5 (9.66)	18.7 (53.8)	19.2 (3.96, 89.3)	20.1 (5.34)	19.3 (37.3)	21.5 (9.01, 26.1)	20.6 (9.92)	18.7 (55.0)	19.1 (3.96, 89.3)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	8.94 (4.64)	7.93 (64.2)	8.55 (1.62, 34.0)	7.80 (1.90)	7.55 (32.2)	8.32 (4.01, 10.4)	9.02 (4.77)	7.96 (66.3)	8.55 (1.62, 34.0)
t_{max} (hours)	—	—	140 (30.0, 185)	—	—	136 (126, 170)	—	—	141 (30.0, 185)
CL/F (L/hr)	0.0243 (0.0122)	0.0221 (54.0)	0.0217 (0.00598, 0.104)	0.0229 (0.00777)	0.0220 (33.0)	0.0202 (0.0169, 0.0443)	0.0244 (0.0124)	0.0221 (55.4)	0.0217 (0.00598, 0.104)
V_C/F (L)	8.36 (5. 55)	7.10 (79.6)	6.84 (0.215, 43.1)	7.46 (4.51)	6.59 (61.9)	5.50 (3.97, 17.0)	8.43 (5. 62)	7.14 (81.0)	7.11 (0.215, 43.1)
$t_{1/2}$ (hours)	442 (120)	430 (26.3)	421 (244, 1280)	394 (61.6)	390 (15.4)	390 (316, 561)	446 (123)	433 (26.8)	431 (244, 1280)

$AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval at steady state; CL/F = apparent systemic clearance; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; HAE = hereditary angioedema; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half life; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_C/F = apparent volume of the central compartment.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Table S13, Table S15, and Table S16

表 2.7.2-19　CSL312 母集団 PK/PD 解析（併合データ）の最終モデルにおける固定効果パラメータの推定値の要約

Parameter	Estimate	95% CI
Structural Model Parameters		
Maximal inhibitory effect of drug, E_{max}	0.988	0.981, 0.996
Concentration that causes half-maximal effect, EC_{50} (ng/mL)	17,600	16,400, 18,800
Initial level of FXIIa-mediated kallikrein activity, E_0 (% baseline)	98.8	94.9, 103
Shape parameter, γ	2.05	1.88, 2.23
Covariate Effect Parameters		
Baseline FXIIa-mediated kallikrein activity effect on E_0	-0.262	-0.308, -0.217
Baseline FXIIa-mediated kallikrein activity effect on EC_{50}	0.269	0.124, 0.413

γ = Hill coefficient; CI = confidence interval; E_0 = baseline effect; EC_{50} = concentration achieving half-maximal effect; E_{max} = maximum effect; FXIIa = activated factor XII; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SE = standard error.
Notes: CIs = estimate ± 1.96 × SE. Parameters estimated in the log domain were back-transformed for clarity.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Table S23

表 2.7.2-20　CSL312 母集団 PK/PD 解析（併合データ）の最終モデルにおける変量効果パラメータの推定値の要約

Parameter		Estimate	95% CI	Shrinkage (%)
Interindividual Variance Parameters				
IIV-EC_{50}	$\Omega_{(2,2)}$	0.168 [CV = 42.8%]	0.119, 0.217	20.2
IIV-E_0	$\Omega_{(3,3)}$	0.0268 [CV = 16.5%]	0.0219, 0.0317	14.7
IIV-GAMMA	$\Omega_{(4,4)}$	0.150 [CV = 40.2%]	0.0876, 0.212	27.0
Interindividual Covariance Parameters				
EC_{50}-E_0	$\Omega_{(3,2)}$	0.0148 [Corr = 0.221]	0.00160, 0.0280	—
GAMMA-E_0	$\Omega_{(4,2)}$	0.0846 [Corr = 0.533]	0.0441, 0.125	—
GAMMA-EC_{50}	$\Omega_{(4,3)}$	0.0254 [Corr = 0.400]	0.00647, 0.0442	—
Residual Variance				
Proportional	$\Sigma_{(1,1)}$	0.0577 [CV = 24.0%]	0.0556, 0.0597	6.15
Additive	$\Sigma_{(2,2)}$	6.01 [SD = 2.45]	4.42, 7.61	6.15

CI = confidence interval; Corr = correlation coefficient; CV = coefficient of variation; E_0 = baseline effect; EC_{50} = concentration achieving half-maximal effect; GAMMA = Hill coefficient; IIV = interindividual variability; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; SE = standard error.
Notes: CIs = estimate ± 1.96 × SE; CV% of log-normal omegas = sqrt(exp(estimate) -1) × 100; CV% of sigma = sqrt(estimate) × 100
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Table S24

表 2.7.2-21　CSL312 の初回用量 400 mg を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与のシミュレーションに基づき算出された被験者の PK 及び PD の要約

Metric	Mean (SD)	Geometric Mean (%CV)	Median (90% CI)
Adolescents (12 to 17 years) and Adults (> 17 years), N = 20,000			
$AUC_{tau,ss}$ (μg•h/mL)	11,900 (5940)	10,600 (60.9)	10,700 (4810, 23,100)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	23.9 (12.9)	21.0 (66.5)	21.1 (9.02, 48.4)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	9.80 (5.37)	8.56 (69.0)	8.61 (3.56, 20.1)
t_{max} (hours)	—	—	144 (84.0, 186)
CL/F (L/hr)	0.0211 (0.0106)	0.0188 (60.9)	0.0188 (0.00865, 0.0416)
V_C/F (L)	8.94 (8.90)	6.33 (130)	6.36 (1.61, 25.1)
$t_{1/2}$ (hours)	501 (170)	478 (34.7)	466 (308, 810)
Nadir of FXIIa-mediated kallikrein activity (% baseline)	45.8 (28.0)	36.6 (110)	40.4 (9.24, 98.9)

$AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval at steady state; CI = confidence interval; CL/F = apparent systemic clearance; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; FXIIa = activated factor XII; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_C/F = apparent volume of the central compartment.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-PKPD, Table S25

表 2.7.2-22　CSL312 最終 ER モデル（併合データ）の固定効果パラメータの推定値の要約

Parameter	Estimate	95% CI
Structural Model Parameters		
Baseline HAE attack hazard, (1/h)	0.00440	0.00381, 0.00510
EC_{50} (ng/mL)	303	160, 533
Placebo effect	0.728	0.621, 0.849
I_{max}	1	FIXED
γ	1.00	FIXED
Covariate Effect Parameters		
Age effect on baseline HAE attack hazard (years)	1.01	1.00, 1.01
Age effect on EC_{50} (years)	0.987	0.961, 1.01
Japanese ethnicity effect on baseline HAE attack hazard	0.789	0.486, 1.21
Japanese ethnicity effect on EC_{50}	4.26	0.781, 19.5
Chinese ethnicity effect on baseline HAE attack hazard	0.487	0.285, 0.868
Chinese ethnicity effect on EC_{50}	1.05	0.125, 6.29
Male effect on baseline HAE attack hazard	1.05	0.861, 1.29
Male effect on EC_{50}	0.479	0.191, 1.25
Prior treatment effect on baseline HAE attack hazard	1.28	0.967, 1.66
Prior treatment effect on EC_{50}	1.53	0.464, 4.69
FXII HAE type effect on baseline HAE attack hazard	0.946	0.593, 1.51
FXII HAE type effect on EC_{50}	451	56.2, 5020

γ = Hill coefficient; CI = confidence interval; EC_{50} = concentration achieving half-maximal effect; ER = exposure-response; FXII = factor XII; HAE = hereditary angioedema; I_{max} = maximum inhibition.
Notes: Parameters estimated in the log domain were back-transformed for clarity. Cis based on the 2.5^{th} and 97.5^{th} percentiles of sampling importance resample.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Table S29

表 2.7.2-23 CSL312 最終 ER モデル（併合データ）の変量効果パラメータの推定値の要約

Parameter		Estimate	95% CI	Shrinkage (%)
Interindividual Variance Parameters				
IIV-baseline HAE attack hazard	$\Omega_{(1,1)}$	0.206 [CV = 47.9%]	0.142, 0.289	28.6
IIV-EC_{50}	$\Omega_{(2,2)}$	4.95 [CV = 1180%]	3.20, 7.37	22.7
Interindividual Covariance Parameters				
Baseline HAE attack hazard – EC_{50}	$\Omega_{(2,1)}$	0.0445 [Corr = 0.0407]	-0.228, 0.327	—

CI = confidence interval; Corr = correlation coefficient; CV = coefficient of variation; EC_{50} = concentration achieving half-maximal effect; ER = exposure-response; HAE = hereditary angioedema; IIV = interindividual variability.
Notes: CV% of log-normal omegas = sqrt(exp(estimate) -1) × 100.
Source: Module 5.3.3.5, CSL0507F-Report-ER, Table S30

表 2.7.2-24　来院時点別の CSL312 の血漿中濃度－日本人被験者及び外国人被験者（PK Analysis Set、3001 試験）

	Garadacimab 200 mg (N = 39)		
Visit	Overall (N = 39)	Non-Japanese (N = 35)	Japanese (N = 4)
Day 1 [a]			
Number observed	38	34	4
Mean (SD)	ND	ND	ND
Median	ND	ND	ND
Min, Max	ND	ND	ND
1st Quartile, 3rd Quartile	ND	ND	ND
Day 31 [a]			
Number observed	39	35	4
Mean (SD)	10533.3 (4003.89)	10570.0 (4158.50)	10212.5 (2630.40)
Median	10100.0	10200.0	9570.0
Min, Max	2180, 18300	2180, 18300	7810, 13900
1st Quartile, 3rd Quartile	7490.0, 14200.0	6580.0, 14200.0	8425.0, 12000.0
Day 61 [a]			
Number observed	39	35	4
Mean (SD)	8597.9 (3910.09)	8767.4 (4074.51)	7115.0 (1496.32)
Median	8040.0	8190.0	7645.0
Min, Max	1800, 19800	1800, 19800	4960, 8210
1st Quartile, 3rd Quartile	5950.0, 10900.0	5950.0, 11300.0	6105.0, 8125.0
Day 91 [a]			
Number observed	39	35	4
Mean (SD)	8387.9 (3810.22)	8630.0 (3851.18)	6270.0 (3022.47)
Median	8270.0	8340.0	5760.0
Min, Max	1750, 17900	1750, 17900	3160, 10400
1st Quartile, 3rd Quartile	6040.0, 10400.0	6600.0, 10900.0	4320.0, 8220.0
Day 121 [a]			
Number observed	38	35	3
Mean (SD)	8692.4 (3934.18)	9078.9 (3839.14)	4183.3 (1632.68)
Median	8220.0	8560.0	4460.0
Min, Max	1240, 18500	1240, 18500	2430, 5660
1st Quartile, 3rd Quartile	6050.0, 10800.0	7350.0, 11100.0	2430.0, 5660.0
Day 151 [a]			
Number observed	39	35	4
Mean (SD)	8199.7 (4368.94)	8344.4 (4556.60)	6970.0 (2184.49)
Median	7210.0	7210.0	6660.0
Min, Max	1260, 21300	1260, 21300	4850, 9710
1st Quartile, 3rd Quartile	5630.0, 9800.0	5760.0, 10100.0	5240.0, 8700.0
Day 182 [a]			
Number observed	39	35	4
Mean (SD)	8087.2 (4276.67)	8262.6 (4441.37)	6552.5 (2148.20)
Median	7730.0	7920.0	6125.0
Min, Max	1130, 18200	1130, 18200	4420, 9540
1st Quartile, 3rd Quartile	5100.0, 10800.0	5100.0, 10900.0	5245.0, 7860.0

BLQ = below limit of quantification; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the Pharmacokinetic Analysis Set; ND = not done; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.

a Pre-dose BLQ results (prior to first study treatment administration) are treated as zero and all other post-dose BLQ results are set to missing.

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR, Table 14.2.5.1.1.

目次

略語・略号一覧 5
2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 背景 7
2.7.3.1.2 臨床有効性試験の概要 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 3001 試験 13
2.7.3.2.2 3002 試験（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］、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］） 20
2.7.3.2.3 2001 試験 27
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.3.3.1 対象集団 30
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 30
2.7.3.3.1.2 既往歴 34
2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 38
2.7.3.3.1.4 曝露状況 40
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 43
2.7.3.3.2.1 月間 HAE 発作回数 43
2.7.3.3.2.2 観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率 46
2.7.3.3.2.3 レスポンダーの割合 49
2.7.3.3.2.4 要時治療を要した月間 HAE 発作回数 53
2.7.3.3.2.5 中等度又は重度の月間 HAE 発作回数 53
2.7.3.3.2.6 HAE の初回発作までの期間及び最長無発作期間 54
2.7.3.3.2.7 SGART 及び IGART 56
2.7.3.3.2.8 被験者報告アウトカム 57
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 65
2.7.3.3.3.1 年齢 66
2.7.3.3.3.2 日本人被験者及びアジア人被験者 68
2.7.3.3.3.3 曝露状況別の部分集団 83
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 84
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 85
2.7.3.6 有効性の結論 86
2.7.3.7 付録 88

表　目次

表 2.7.3-1　CSL312 の有効性評価に使用した臨床試験の概要.....10
表 2.7.3-2　人口統計学的特性（ITT Analysis Set、3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、3001 試験及び 3002 試験の併合解析並びに 2001 試験）.....32
表 2.7.3-3　HAE の既往歴（ITT Analysis Set、3001 試験［ピボタル試験］、3002 試験［2 回目の中間解析］、3001 試験及び 3002 試験の併合解析並びに 2001 試験）.....36
表 2.7.3-4　曝露状況（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、3001 試験及び 3002 試験の併合解析並びに 2001 試験）（Safety Analysis Set）.....42
表 2.7.3-5　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）.44
表 2.7.3-6　月間 HAE 発作回数（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）.....44
表 2.7.3-7　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）.....45
表 2.7.3-8　C1-INH HAE 被験者における月間 HAE 発作回数（回／月）、治療期 1（ITT Analysis Set、2001 試験）.....46
表 2.7.3-9　観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率（ITT Analysis Set、3001 試験）.....47
表 2.7.3-10　観察期に対する治療期の HAE 発作回数の減少率（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）.....48
表 2.7.3-11　レスポンダーの解析（ITT Analysis Set、3001 試験）.....50
表 2.7.3-12　レスポンダーの解析（All Treated Subjects Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）.....51
表 2.7.3-13　レスポンダーの解析（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）.....52
表 2.7.3-14　来院時点別の AE-QoL スコアの推移（ITT Analysis Set、3001 試験）.....58
表 2.7.3-15　ドメイン別 WPAI:GH スコアの推移（ITT Analysis Set、3001 試験）.....61
表 2.7.3-16　AE-QoL スコアの MCID（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析、3001 試験から 3002 試験への移行例のみ）.....65
表 2.7.3-17　年齢区分別部分集団（12～17 歳 vs18 歳以上）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）.....67
表 2.7.3-18　高齢被験者（65 歳以上）の月間（及び年間）HAE 発作回数（ITT Analysis Set、3001 試験［ピボタル試験］及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）.....68
表 2.7.3-19　人口統計学的特性－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験）.....69
表 2.7.3-20　6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験）.....70

表 2.7.3-21　6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数の日本人被験者別一覧（ITT Analysis Set、3001 試験）.....70
表 2.7.3-22　観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験）.....71
表 2.7.3-23　観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の日本人被験者別一覧（ITT Analysis Set、3001 試験）.....72
表 2.7.3-24　要時治療を要した月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験）.....73
表 2.7.3-25　中等度又は重度の月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験）.....74
表 2.7.3-26　来院時点別の AE-QoL スコアの推移－日本人被験者（Screened Analysis Set、3001 試験）.....75
表 2.7.3-27　人口統計学的特性－日本人被験者（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）.....76
表 2.7.3-28　月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）.....77
表 2.7.3-29　月間 HAE 発作回数の日本人被験者別一覧（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）.....77
表 2.7.3-30　レスポンダーの解析－日本人被験者（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）.....78
表 2.7.3-31　中等度又は重度の月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）.....79
表 2.7.3-32　来院時点別の AE-QoL スコアの推移－日本人被験者（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）.....80
表 2.7.3-33　月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）.....81
表 2.7.3-34　観察期に対する治療期の月間 HAE 発作の回数の減少率－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）.....82
表 2.7.3-35　レスポンダーの解析－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）.....83
表 2.7.3-36　AE-QoL スコア（合計スコア及び各領域スコア）の推移（ITT Analysis Set、3001 試験）.....88

図　目次

図 2.7.3-1　試験デザイン（3001 試験［ピボタル試験］）.....13
図 2.7.3-2　試験デザイン（3002 試験）.....20

図 2.7.3-3　被験者の内訳（3001 試験［ピボタル試験］、3002 試験［2 回目の中間解析］）
..... 39
図 2.7.3-4　HAE 発作の初回発現までの期間（起点 : Day 1）―Kaplan-Meier 曲線と 95%信頼区間（Safety Analysis Set、3001 試験） 55

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）
BMI	Body mass index	体格指数
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
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
EQ-5D-5L	EuroQoL-Group 5-Dimension 5-Level	－
FXI	Factor XI	第 XI 因子
FXII	Factor XII	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
FXII/PLG HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII or plasminogen gene mutation	C1-インアクチベーターが正常で第 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
FXIIa	Activated Factor XII	活性化第 XII 因子
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HSV	Health state utility value	各健康状態の QOL 値
IA2	interim analysis 2	2 回目の中間解析
iCSR2	Interim clinical study report 2	－
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
ISE	Integrated summary of efficacy	有効性の統合解析
ITT	Intention-to-treat	－
IV	Intravenous(ly)	静脈内（の）
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
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PLG	Plasminogen	プラスミノーゲン
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
QoL	Quality of Life	生活の質
SC	Subcutaneous(ly)	皮下（の）
SE	Standard error	標準誤差

略語・略号	英語	日本語
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
TSQM	Treatment Satisfaction for Medication Questionnaire	投薬治療の満足度に関する質問票
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
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。

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。

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

HAE は稀な遺伝性疾患であり、3 つの病型に分類される［Bork et al, 2000；Rosen et al, 1965］。HAE 1 型及び 2 型の特徴は、C1-INH の血漿中濃度が低下すること（1 型）又は正常な血漿中濃度では機能しない C1-INH が存在すること（2 型）であり［Cicardi et al, 2014；Zuraw et al, 2010］、補体成分 C1 インヒビター遺伝子の変異により生じる［Donaldson and Evans, 1963］。HAE 1 型及び 2 型は、いずれも C1-INH HAE として分類される。第 3 の型である nC1-INH HAE は、C1-INH の正常レベル及び機能と関連しており、4 つの異なる変異に関する報告が度々されているが、その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的エビデンスが存在する 2 つの変異は、FXII 及びプラスミノーゲン遺伝子の変異である［Bork et al, 2018；Cicardi and Zuraw, 2018；Dewald, 2018］。

FXII は血漿接触系の主要イニシエーターである［Renné et al, 2012］。接触系は、FXII、FXI、血漿プレカリクレイン及び非酵素的補因子である高分子キニノーゲンを含むプロテアーゼカスケードである。FXII の活性化は、FXI の活性化を介してフィブリン形成を誘発し、カリクレインーキニン系を介して炎症性メディエーターブラジキニンの産生にもつながる。このように、FXII の活性化は炎症誘発活性及び凝固促進活性を有する。

ブラジキニンは、急性 HAE 発作中に生産量が増加し、HAE における腫脹のメディエーターである［Nussberger et al, 1998；Nussberger et al, 1999］。さらに、急性 HAE 発作を発症中の患者では、FXIIa の血漿中濃度が寛解中の濃度に比べて上昇することが示されている［Cugno et al, 1996；Cuska et al, 2015］。

C1-INH は、血漿接触系によってブラジキニンの産生を調節するセリンプロテアーゼインヒビターであり、多くの血漿接触系のプロテアーゼ（FXII、カリクレインなど）の主要なインヒビターである［Davis et al, 2010］。C1-INH HAE 患者では、C1-INH の機能低下又は欠損により、ブラジキニンが過剰に産生され、コントロール不良の腫脹が発現する。前述のように、nC1-INH HAE の原因と考えられる病態生理は十分に解明されていないが、ブラジキニン介在性の腫脹を引き起こす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 の推定有病率は一般的に 50,000 人に 1 人と報告されているが、nC1-INH HAE の有病率は不明である［Cicardi et al, 2010；Nasr et al, 2016］。

臨床的には、すべての HAE 発作の特徴は皮膚の局所腫脹（四肢の浮腫、顔面浮腫、陰部浮腫）、動けないほどの痛み（消化管）及び生命を脅かす可能性のある喉頭浮腫発作［Bork, 2008］である。これらの発作は、頻度、強度及び持続時間が予測不能で再発する。無治療の場合、腫脹は自然に軽快し、通常 2～5 日で自然に消失するが、喉頭浮腫は窒息による死亡リスクをもたらす［Bork et al, 2016］。リスク因子には、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。急性腫脹は、偶発的又は歯科処置による外

傷、内科的介入、外科的処置によって誘発されることがある。リスク因子及び多くの外傷は予測不能であるため、散発的な発作に苦しむ患者は、発作のない期間でさえ次の発作を恐れる［Valerieva et al, 2021］。

HAE の治療選択肢には、個々の発作に対する要時治療（急性期治療）、長期的な発作予防、潜在的な発作誘発イベント前の短期的な予防（内科的、外科的又は歯科的処置）、又はこれらの治療の併用がある［Maurer et al, 2022］。予防のための日常的な治療は、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を目的としている［Cicardi et al, 2012；Craig et al, 2012；Fijen et al, 2021］。急性 HAE 発作が発現した場合の最適な治療は、C1-INH 製剤の急速静脈内投与である［Bork, 2008；Gompels et al, 2005；Longhurst, 2005］。血漿カリクレイン阻害薬及びブラジキニン受容体拮抗薬を含む化合物が、急性 HAE 発作の治療に利用可能な薬剤に追加されている［Cicardi et al, 2014］。これらの治療薬の投与経路は、経口投与及び皮下投与である。

急性 HAE 発作には多くの治療選択肢があるのに対し、HAE の予防治療は、依然としてアンメット・メディカル・ニーズの領域である。現在の予防治療の限界は、好ましくない副作用プロファイル（作用の弱いアンドロゲン）、治療効果の欠如（抗線維素溶解薬）又は頻回の静脈内投与（C1-INH 製剤、Cinryze［国内未承認］）である。したがって、承認された治療法はあるが（オラデオ［1 日 1 回経口投与］、ベリナート皮下注用［皮下投与製剤］及びタクザイロ［皮下投与製剤］）、すべてのタイプの HAE の予防管理における新たな治療法に対するアンメット・ニーズは依然として存在しており、これには CSL312 のような新規の薬理学的経路を標的とする治療法も含まれる［Craig et al, 2023］。

新たな標的であるカリクレインーキニン系を阻害する CSL312 は、HAE 患者を対象とした臨床プログラムで得られた十分な臨床的エビデンスに裏付けられているように、有効かつ安全で、忍容性が良好で、利便性の高い新しい治療法を提供すると考えられる。CSL312 は、HAE 発作の早期発症及び持続的な予防効果をもたらし、疾患負荷を軽減し、利便性及び QoL を改善することが期待される（2.7.3.2～2.7.3.5）。

2.7.3.1.2　臨床有効性試験の概要

本臨床的有効性の概要では、HAE 患者を対象とした個々の臨床試験 3 試験（3001 試験、3002 試験及び 2001 試験）のデータ及び第 3 相試験 2 試験（3001 試験及び 3002 試験）の併合解析データを示す。CSL312 の申請適応症は、3001 試験（ピボタル試験）の有効性の結果に基づいている。CSL312 の有効性及び効果の持続性は、非盲検継続投与試験（3002 試験）、併合解析（3001 試験及び 3002 試験）、及び第 2 相試験（2001 試験）の結果からも支持される。
個々の臨床試験は以下のとおりである。

- 3001 試験（ピボタル試験）：A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema
  本試験は完了している（5.3.5.1, 3001 CSR 参照）。本試験では、12 歳以上の患者における HAE 発作の長期予防薬としての CSL312 の頑健な有効性が検証され、良好な安全性が示された。
- 3002 試験：An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema
  本試験は実施中であり、本申請資料は、2 回目の中間解析及び 3 回目の中間解析に基づき作成した（5.3.5.2, 3002 iCSR2［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）、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）］参照）。本試験により、CSL312 を月 1 回 12 ヵ月以上投与したときの長期的な安全性及び有効性をさらに支持する結果が得られている。
- 2001 試験：A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-arm Study to Investigate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of CSL312 in Subjects with Hereditary Angioedema
  Proof of concept 試験である本第 2 相試験は完了している（5.3.5.1, 2001 CSR 参照）。

これらの試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。これらの試験の要約を 2.7.3.2.1（3001 試験）、2.7.3.2.2（3002 試験）及び 2.7.3.2.3（2001 試験）に示す。詳細な結果を 2.7.3.3 及びそれぞれの CSR（5.3.5.1, 3001 CSR、5.3.5.2, 3002 iCSR2［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、データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］及び 5.3.5.1, 2001 CSR）に示す。臨床試験の一覧表をモジュール 5.2 に示す。

個々の試験の結果に加えて、3001 試験及び 3002 試験（長期投与時の有効性をさらに評価した試験）の有効性データを併合解析し、HAE 発作の予防に対する CSL312 の有効性を評価した。有効性の併合解析では 3002 試験の 2 回目の中間解析（データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日）（全被験者）のデータを使用した。3001 試験では CSL312 とプラセボの直接比較が可能であったため、また、3002 試験では 3001 試験の多くの被験者が 3002 試験に移行したこと、3001 試験と同じ用量の CSL312 200 mg を長期投与されている多数の被験者を評価していることから、3001 試験及び 3002 試験を有効性の併合解析に含めた。本併合解析では正式な仮説検定は実施しなかった。proof-of-concept 試験及び用量設定試験である 2001 試験から得られた CSL312 200 mg の有効性データは、3001 試験（ピボタル試験）で示された CSL312 の統計的に有意かつ臨床的に意義のある有効性を支持する追加のエビデンスを提供するものであるため、個別に提示する。2001 試験には他の複数の CSL312 の用法及び用量が含まれており、ほとんどの被験者が試験期間中に用法及び用量を変更したため、有効性の併合解析には含めていない。

併合集団で実施した解析の詳細を有効性の併合解析の統計解析計画書（5.3.5.3, ISE IA2 Statistical Analysis Plan）に記載した。有効性の併合解析の詳細な結果を 2.7.3.3 に示す。

表 2.7.3-1　CSL312 の有効性評価に使用した臨床試験の概要

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 投与期間	実施国 （医療機関数）	主要目的	被験者集団 年齢中央値（範囲） 部分集団	治療 投与経路・用量	有効性の主要評価項目及び 副次評価項目
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 治療期間： 6 ヵ月	日本（6） カナダ（4） ドイツ（6） ハンガリー（1） イスラエル（1） オランダ（1） 米国（9）	HAE 被験者における HAE 発作予防としての CSL312 SC 投与の有効性を評価する。	被験者集団： HAE1 型又は 2 型の被験者 64 例[a]（女性 38 例、男性 26 例） 年齢中央値（範囲） 41.0（12～69）歳 部分集団： 年齢： 12～17 歳：6 例 18 歳以上：58 例 人種： 日本人：6 例 外国人：58 例	CSL312 群： 初回用量として CSL312 400 mg（200 mg［NSD］を 2 回）SC 投与。初回投与後、CSL312 200 mg（NSD）を月 1 回 SC 投与 プラセボ群： 同用量のプラセボ（NSD）	主要評価項目： • 月間（及び年間）HAE 発作回数 副次評価項目： • 観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率 • 要時治療を要した月間（及び年間）HAE 発作回数 • 中等度及び／又は重度の月間 HAE 発作回数 • 治療期の様々な時点における月間 HAE 発作回数 • SGART
3002 試験 評価資料 実施中（2 回目の中間解析［全被験者］、3 回目の中間解析［青少年被験者］） 5.3.5.2	第 3b 相 多施設共同、非盲検 治療期間： 12 ヵ月以上	日本（10） オーストラリア（4） カナダ（5） チェコ共和国（2） ドイツ（5） 香港（1） ハンガリー（1） イスラエル（1） オランダ（1） ニュージーランド（1） ロシア（1） スペイン（2） 台湾（1） 米国（12）	C1-INH HAE 被験者の予防治療における CSL312 SC 投与の長期安全性を評価する。	被験者集団： HAE 被験者 161 例（女性 101 例） 年齢中央値（範囲）： 42.0（13～73）歳 部分集団： 年齢： 12～17 歳：10 例 18 歳以上：151 例 人種： 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 試験からの継続被験者 CSL312 200 mg を月 1 回、12 回（投与期間 12 ヵ月）以上 SC 投与 CSL312 投与歴のない新規登録被験者 最初の月に初回用量として CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を SC 投与し、その後 200 mg を月 1 回、11 ヵ月以上 SC 投与	有効性の主要評価項目の設定なし 有効性の副次評価項目： • 月間（及び年間）HAE 発作回数 • 観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率 • 要時治療を要した月間（及び年間）HAE 発作回数 • 中等度及び／又は重度の月間 HAE 発作回数 • SGART（「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した被験者の割合）

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 投与期間	実施国 （医療機関数）	主要目的	被験者集団 年齢中央値（範囲） 部分集団	治療 投与経路・用量	有効性の主要評価項目及び副次評価項目
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、 並行群間比較（TP1） 又は 非盲検並行群間比較（TP2） 投与期間： TP1：約 13 週間 TP2：44 週間以上	オーストラリア（1［ランダム化された被験者なし］） カナダ（4） ドイツ（4） イスラエル（1） 米国（10）	C1-INH HAE 被験者における HAE 発作の予防に対する CSL312 の有効性を評価する	対象集団： *C1-INH HAE* TP1 盲検期： 32 例（女性 18 例） TP1 非盲検期： 6 例（女性 3 例） TP2： 38 例（女性 21 例） *FXII/PLG HAE* TP1 非盲検期： 6 例（FXII HAE 被験者 3 例、PLG HAE 被験者 3 例）（女性 6 例） TP2： 2 例（FXII HAE 被験者 2 例）（女性 2 例） 年齢中央値（範囲）： *C1-INH HAE* TP1 盲検期： 39.5 歳（20～65 歳） TP1 非盲検期： 30.5 歳（21～64 歳） 歳 TP2 非盲検期： 39.0 歳（20~65 歳）歳 *FXII/PLG HAE* TP1 非盲検期： 39.5 歳（3[redacted]～5[redacted] 歳） TP2 非盲検期： 39.5 歳（3[redacted]～4[redacted] 歳） 部分集団： NA	*C1-INH HAE* TP1 盲検期： • 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 • プラセボ初回用量 IV 投与後、プラセボを 4 週に 1 回 SC 投与 TP1 非盲検期： • CSL312 400 mg を 2 週に 1 回 SC 投与（初回用量の IV 投与なし） TP2 非盲検期 • 200 mg[c] 又は 600 mg[d] を 4 週に 1 回 SC 投与 *FXII/PLG HAE* TP1 非盲検期： • 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 非盲検期： • CSL312 600 mg を 4 週に 1 回 SC 投与	主要評価項目 TP1 で CSL312（200 mg 又は 600 mg を 4 週に 1 回）投与とプラセボ投与を比較した C1-INH HAE 被験者の月間 HAE 発作回数。 有効性の副次評価項目： • レスポンダー（治療期の HAE 発作回数が観察期の月間 HAE 発作回数と比較して、相対的に 50%以上減少した被験者）の例数及び割合。 • TP1 で CSL312 又はプラセボの投与を受け無発作であった被験者数及び割合 • TP1 で CSL312 又はプラセボを投与された被験者の月間 HAE 発作回数及び軽度、中等度、又は重度の月間 HAE 発現回数の発現割合 • TP1 で CSL312 又はプラセボを投与された被験者の月間 HAE 発作回数及び要時治療を要した軽度、中等度、又は重度の割合

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；iCSR2 = interim clinical study report 2；ITT = intention-to-treat；IV = 静脈内（の）； NA = 該当せず；SC = 皮下（の）；SGART = 被験者による治療反応性の全般評価；TP1 = 治療期 1；TP2 = 治療期 2

a 1 例は誤ってプラセボ群にランダム化されたが、治験薬を投与されなかったため、ランダム化後の解析には含めなかった。ITT Analysis Set は、盲検下投与群（CSL312［39 例］又はプラセボ［25 例］）にランダム化された C1-INH HAE 被験者 64 例から構成された。プラセボ群の別の 1 例は ITT Analysis Set に含まれたが、投与期間が 30 日未満であったため有効性解析から除外された。

b 被験者 1 例は [redacted] のスクリーニング時には青少年 [redacted]（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.1.1 及び 5.3.5.2 3002 iCSR2 Listing 16.2.3.1）。

c TP2 で CSL312 200 mg を 4 週に 1 回皮下投与された 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 回皮下投与に増量することができた。

d TP2 で CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与された 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 回皮下投与に減量した。

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR; Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 [data cut-off dates: 13 February 2023 (all subjects), 22 May 2023 (adolescents only)]; Module 5.3.5.1, Study 2001 CSR

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 3001 試験

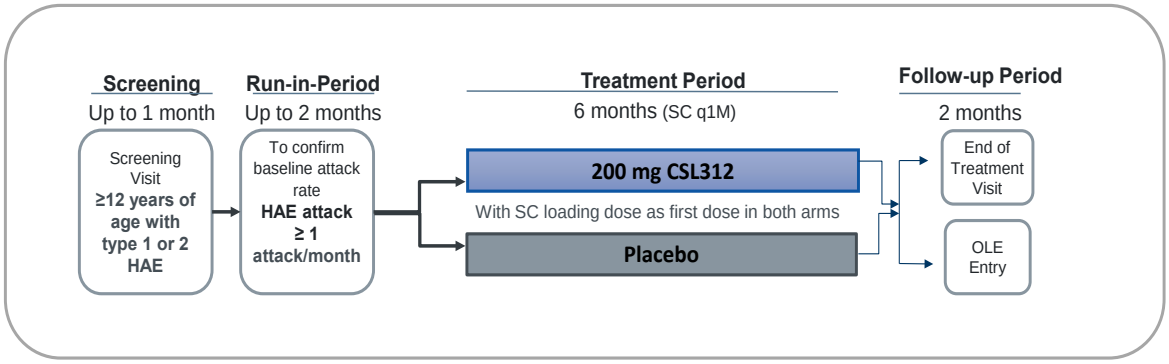
試験デザイン

概要

3001 試験は、青少年被験者（12～17 歳）及び成人被験者の HAE 発作の予防における CSL312 の月 1 回皮下投与の有効性及び安全性を検討する多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、第 3 相試験である。本試験の主要目的は、HAE 被験者における HAE 発作予防としての CSL312 皮下投与の有効性を評価することである。副次目的は、HAE の予防治療における CSL312 皮下投与の有効性及び安全性を明らかにすることである。

本試験は、スクリーニング期（最長 1 ヵ月間）、観察期（最長 2 ヵ月間）、治療期（6 ヵ月間）及び追跡期（2 ヵ月間：治験薬の最終投与後 3 ヵ月間、Day 242 来院。被験者が非盲検第 3b 相 3002 試験への参加に同意しなかった場合）で構成された（図 2.7.3-1）。個々の被験者の治療期は 6 ヵ月とした。

図 2.7.3-1 試験デザイン（3001 試験［ピボタル試験］）



HAE＝遺伝性血管性浮腫；OLE＝第 3b 相非盲検継続投与 3002 試験；q1M＝月 1 回；SC＝皮下
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Figure 9-1

対象集団

対象集団は、C1-INH HAE と臨床的に確定診断された 12 歳以上の男女とした。被験者は、スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE 発作が 3 回以上を発現していることが確認されていることを必須とした（注：スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE の予防治療を受けている場合は、予防治療開始前の 3 ヵ月間に 3 回以上の HAE 発作が記録されていること）。また、ランダム化に適格となるためには、観察期の月間 HAE 発作回数の平均値が 1 回／月以上（1 ヵ月間～最長 2 ヵ月間の観察期に計 2 回以上の HAE 発作が発現）していることとした。

ランダム化

適格被験者を CSL312 群又はプラセボ群のいずれかに 3：2 の比でランダム化した。年齢（17 歳以下、18 歳以上）及び成人の場合はベースライン（観察期）の月間 HAE 発作回数（1～3 回未満／月、3 回以上／月）で層別化した。

用法及び用量

CSL312 群の被験者には、初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与した。その後は、200 mg を月 1 回、規定日に皮下投与した。プラセボ群の被験者には、初回用量と同用量のプラセボを 2 回皮下投与し、その後は、同用量を月 1 回、規定日に皮下投与した。CSL312 及びプラセボはいずれも腹部に投与した。3001 試験で検討した CSL312 の用量は 2001 試験のデータに基づき選択した（2.7.3.4）。

盲検化

治験スタッフ（治験責任医師等を含む）は治療の割付けについて盲検化された。また、被験者及び試験実施に関わる治験依頼者のスタッフ（及び指名された者）も、試験期間を通して治療の割付けについて盲検化された（二重盲検）。

要時治療薬

HAE 発作の治療を目的とする以下の要時治療薬の使用は、その被験者に対して有効であることが明らかになっている薬剤、又は添付文書に従って若しくは適応外であっても医療従事者の指示に基づき使用される場合には、本試験期間中は常に許容された。

- 血漿由来 C1-INH 製剤
- 遺伝子組換え C1-INH 製剤（日本を除く）
- イカチバント酢酸塩
- Ecallantide（日本を除く）

本試験期間中は HAE 発作を目的とした薬剤（静脈用 C1-INH 製剤など）の外科手術前の使用を常に許容した。

電子患者日誌

被験者は電子患者日誌を用いて以下の詳細情報を記録した。

- HAE 症状の発現日時及び消失日時
- HAE 症状の発現部位
- HAE 症状が被験者の日常活動の妨げとなった程度
- 要時治療薬の名称及び投与日時（HAE 症状の治療のために要時治療薬が用いられた場合）
- HAE 症状のために受けた医療補助

HAE 発作

治験責任医師等により確認された HAE 発作を有効性解析に用いた。治験責任医師等は、観察期の各来院時及び電話連絡時に、被験者の電子患者日誌の入力内容を確認した。

- HAE 症状の発現部位
- HAE 症状の発現日時及び消失日時
- 使用した要時治療薬の用量、投与経路、自己投与の有無及び投与した場所（実施医療機関、自宅又は救急治療室）
- HAE 症状の発現中に医療専門家により提供された医療補助又は介入の種類（入院又は救急外来への来院を含む）
- HAE 発作の重症度（日常活動の妨げとなった程度、要時治療薬の使用及び／又は医療補助を必要としたかどうか）

有効性評価項目

主要評価項目である治験責任医師が確認した月間（及び年間）HAE 発作回数は、HAE 被験者にとって臨床的に意義のあるエンドポイントであり、[redacted]。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 患者及び臨床医の双方にとって臨床的に意義があると認識されている。

本試験の有効性の主要評価項目は、Day 1 から Day 182（6 ヵ月間）の期間中に CSL312 又はプラセボを月 1 回投与された被験者における月間（及び年間）HAE 発作回数とした。

有効性の副次評価項目は、月間 HAE 発作回数の観察期と治療期で比較した減少率、要時治療を要した月間（及び年間）HAE 発作回数、中等度又は重度の月間（及び年間）HAE 発作回数、治療期の前半 3 ヵ月間及び後半の 3 ヵ月間における月間（及び年間）HAE 発作回数、並びに SGART であった。

全体の第一種の過誤を調整するために、階層手順を主要評価項目（H01）及び有効性の 3 つの副次評価項目に対して適用した。検定は両側有意水準 0.05 で実施した（詳細は統計解析計画書に記載している［5.3.5.1, 3001 CSR Appendix 16.1.9］）。階層手順に含めた副次評価項目は、プラセボと比較した月間 HAE 発作の相対減少率（Day 1～Day 182）（H02）、Day 91 まで無発作であった被験者数（H03）及び Day 182 の 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（H04）であった。

探索的評価項目は、HAE の初回発作までの期間、QoL データ（AE-QoL、EQ-5D-5L、WPAI:GH［被験者はこの順で検査を実施］を使用）及び IGART とした。QoL データは、電子臨床アウトカム評価ソリューションを用いて電子的に収集した。

PK/PD

PK 解析のための CSL312 の血漿中濃度の評価、並びに PD 解析のための FXIIa が介在するカリクレイン活性及び FXII 濃度の評価のために血液検体を採取した。

結果

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

C1-INH HAE 被験者 80 例から同意を取得し、スクリーニングを実施した（5.3.5.1, 3001 CSR Figure 10-1）。観察期に 76 例が移行した。65 例が観察期を完了し、治療期に CSL312 群（39 例）又はプラセボ群（26 例）に 3：2 の比でランダム化した。対象集団には青少年被験者（17 歳以下）6 例（CSL312 群 4 例、プラセボ群 2 例）及び日本人被験者 6 例（CSL312 群 4 例、プラセボ群 2 例）が組み入れられた。

プラセボ群の 1 例は、誤って割り付けられたが、治験薬を投与されなかったため、ランダム化後の解析には含めなかった。盲検下でランダム化され、初回用量を投与された 64 例（CSL312 群 39 例、プラセボ群 25 例）のうち、61 例が投与を完了した。また、3 例（すべてプラセボ群）が被験者の希望により投与を中止した。非盲検継続投与試験（3002 試験）に移行したのは 57 例（CSL312 群 36 例、プラセボ群 21 例）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.1.1）。

ITT Analysis Set の被験者 64 例のうち、女性が過半数（38 例［59.4%］）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-1）。被験者のほとんどは白人（55 例［85.9%］）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系（60 例［93.8%］）であった。日本人は 6 例（9.4%）、黒人は 1 例（1.6%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系民族は 1 例（1.6%）であった。全被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 41.2（15.92）歳（範囲：12～69 歳）であった。青少年被験者（12～17 歳）は 6 例であった。全被験者の BMI の平均値（標準偏差）は 28.1（6.61） kg/m^2（範囲：18.7～52.7 kg/m^2）であった。全被験者の人口統計学的特性は投与群間で類似していた。

ITT Analysis Set の 64 例全例が、ランダム化前に HAE と確定診断されていた。C1-INH HAE 1 型と診断された被験者は 56 例（87.5%）であり、C1-INH HAE 2 型と診断された被験者は 8 例（12.5%）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-2）。試験全体で、スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE の予防薬を投与されていたのは 21 例（32.8%）であった。HAE 発作の既往歴は投与群間で類似していた。観察期のベースラインの HAE 発作回数別（1～3 回未満／月［26 例］、3 回以上／月［38 例］）の被験者の人口統計学的特性は、投与群間で類似していた（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.3.1.1）。既往歴及び合併症は投与群間で類似していた。

有効性

主要評価項目

月間 HAE 発作回数は、CSL312 群がプラセボ群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）。6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は CSL312 群で 0.27（0.683）回／月、プラセボ群で 2.01（1.341）回であり、中央値は CSL312 群で 0.0 回／月、プラセボ群で 1.35 回／月であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-3）。詳細は 2.7.3.3.2.1.1 に示す。

副次評価項目

主要評価項目及び 3 つの副次評価項目について、階層手順に基づく検定を実施した結果、すべての帰無仮説は棄却され、以下のことが示された（5.3.5.1, 3001 CSR Section 11.4）。

- 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は統計的に有意であった（H02：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定、86.51%減少）。
- 治療期前半 3 ヵ月間で、無発作（100%の減少率）であった被験者数の割合は、CSL312 群（71.8%）の方がプラセボ群（8.3%）より統計的に有意に高かった（H03：p<0.001、Fisher の正確検定）。
- 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、CSL312 群（81.6%）の方がプラセボ群（33.3%）より統計的に有意に高かった（H04：p<0.001、カイ二乗検定）。

以下に示す通り、階層手順に基づく検定に含まれないその他の副次有効性評価項目でも、臨床的に意義のある結果が示された。

- 観察期に対する治療期（6 ヵ月間）の各被験者の月間 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（名目上の p 値：p<0.001）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-5）。
- 観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率による治療効果：
  - 観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率が 50%以上の被験者（治験実施計画書でレスポンダーと定義）は、CSL312 群で 94.9%、プラセボ群で 33.3%であった。
  - CSL312 群で月間 HAE 発作回数が 70%以上減少した被験者の割合は、レスポンダーの割合と同程度であった。
  - 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%、プラセボ群で 8.3%であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-6）。
  - 無発作の被験者の割合の解析
    - 6 ヵ月間の治療期で無発作の被験者の割合は、CSL312 群で 61.5%（39 例中 24 例）、プラセボ群で 0%（24 例中 0 例）であった。
    - 治療期前半 3 ヵ月間に無発作であった被験者の割合は、CSL312 群（71.8%）の方がプラセボ群（8.3%）よりも高かった（H03：p< 0.001）。
    - CSL312 群では、治療期後半 3 ヵ月間に無発作であった被験者の割合は 69.2%であった。
    - CSL312 群では、治療期前半 3 ヵ月間の無発作の被験者数と治療期後半 3 ヵ月間の無発作の被験者数は同程度であり、早期の治療効果が認められ、その効果は治療期間を通じて概して維持された。

- 月間 HAE 発作回数の解析：要時治療を要した HAE 発作及び中等度又は重度の HAE 発作：
  - 6 ヵ月間の治療期で、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）がプラセボ群（1.86［1.412］回／月）よりも低かった（名目上の p 値：p<0.001）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-7）。
  - 6 ヵ月間の治療期で、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、CSL312 群（0.13［0.296］回／月）がプラセボ群（1.35［1.166］回／月）よりも低かった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-8）。

HAE 発作に関連する副次有効性評価項目である治療期前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の解析結果から、CSL312 の治療効果は早期に認められ、その効果は治療期間を通じて概して維持された。

- 月間 HAE 発作回数は、治療期前半 3 ヵ月間で CSL312 群 0.26 回／月、プラセボ群 1.97 回／月（名目上の p 値：p<0.001）、治療期後半 3 ヵ月間で、CSL312 群 0.28 回／月、プラセボ群 1.86 回／月（名目上の p 値：p<0.001）であり、プラセボ群と比較して CSL312 群で大きく減少した。（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-9）。
- CSL312 群及びプラセボ群にける月間 HAE 発作回数の平均値の比から、HAE 発作回数の減少における CSL312 の効果がさらに示された。この効果は治療期前半 3 ヵ月間で認められ（0.13）、後半 3 ヵ月間でも持続した（0.15）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-10）。

治療期前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の以下の副次評価項目について事前に規定した補足的解析を実施した結果、治療効果の早期発現及びその持続性がさらに明らかになった。

- 観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率（5.3.5.1, 3001 CSR Section 11.4.2.1）
- 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%以上の被験者数及び割合（5.3.5.1, 3001 CSR Section 11.4.2.1）
- 要時治療を要した月間 HAE 発作回数（5.3.5.1, 3001 CSR Section 11.4.2.2）
- CSL312 群の治療期前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の中等度又は重度の月間 HAE 発作回数（5.3.5.1, 3001 CSR Section 11.4.2.3）。

探索的評価項目

探索的解析の結果、6 ヵ月間の治療期間中、プラセボ群では無発作の被験者は認められなかったのに対し、CSL312 群では Day 1 を起点として無発作であった被験者が 61.5%、Day 14 を起点として無発作であった被験者が 64.1%と多くの被験者が無発作であった。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（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-16）。

SGART に加えて、AE-QoL、EQ-5D-5L 及び WPAI:GH を用いて QoL を評価した。結果を 2.7.3.3.2.8.1 に示す。治験責任医師は、IGART を用いて被験者の治療効果を評価した。結果を 2.7.3.3.2.7.1 に示す。

PK 及び PD

CSL312 を皮下投与（初回用量として 400 mg を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与）後の定常状態における CSL312 のトラフ値は、全被験者において概ね一定であった。青少年被験者部分集団の PK の結果は、成人被験者部分集団と同様であった。PD 変化については、CSL312 投与後に FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害が認められた。3001 試験の PK 及び PD 解析の詳細を 2.7.2.2.1.5 及び 5.3.5.1, 3001 CSR Section 11.5 に示す。

曝露状況

CSL312 群の全 39 例が 6 回の皮下投与（計 234 回）を完了し、プラセボ群の 25 例中 22 例が 6 回の皮下投与（計 132 回）を完了した（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.6.1 及び Listing 16.2.4.1）。曝露期間の中央値は、CSL312 群では 0.50 年（範囲：0.5～0.5 年）、プラセボ群で 0.50 年（範囲：0.1～0.5 年）であり、投与群間で同程度であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.6.1）。

結論

厳密かつ適切に計画し、適切な管理下で実施された第 3 相臨床試験である 3001 試験の有効性の主要評価項目の結果から、成人及び青少年の C1-INH HAE 被験者に CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与したときの HAE 発作の予防効果が明確に示された。CSL312 群ではプラセボ群と比較して月間 HAE 発作発現回数が統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少を示したことから、有効性が示された。さらに、有効性の副次評価項目及び探索的評価項目である観察期に対する治療期の HAE 発作回数の減少率、要時治療を要した HAE 発作回数、中等度及び重度の HAE 発作回数、治療期前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の HAE 発作回数、SGART、IGART 及び QoL の評価結果から、これらの評価項目のいずれにおいても、CSL312 群では、プラセボ群と比較して、有効性の主要解析の結果と一貫した臨床的に意義のある改善が認められた。

重要な点として、治療期前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の結果から、CSL312 は早期に治療効果を示し、その効果は治療期間を通じて概して維持された。

全体として、これらの有効性の頑健なエビデンスは、CSL312 が HAE 発作の予防、疾患の負担の軽減、並びに成人及び青少年の HAE 患者における利便性及び QoL の改善を目的とした有効かつ利便性の高い新たな治療法であることを強く裏付けている。

2.7.3.2.2 3002 試験（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］、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］）

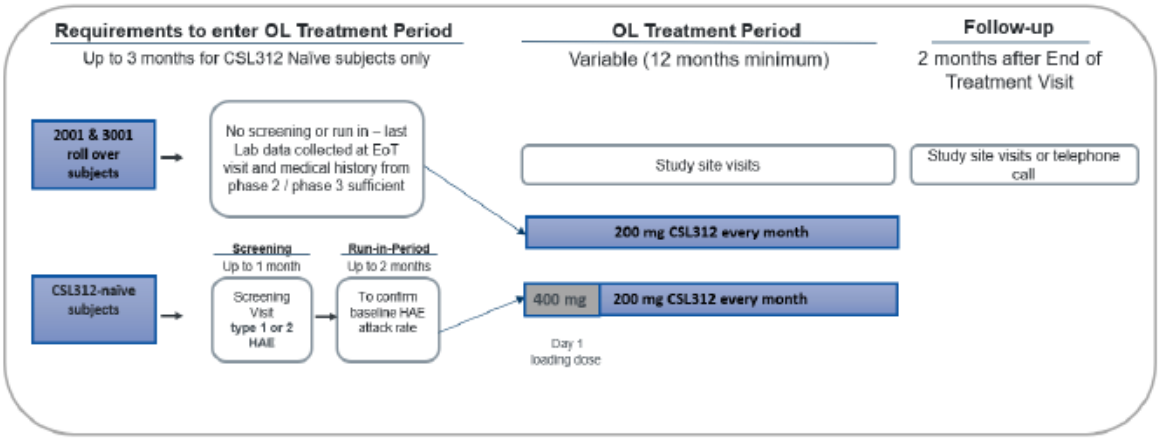
試験デザイン

概要

3002 試験は、HAE 被験者に CSL312 200 mg を月 1 回 12 ヵ月以上皮下投与したときの長期安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、第 3b 相試験である。本試験の用量である CSL312 200 mg の皮下投与は先行した第 2 相試験で選択され、3001 試験で確認された。本試験の主要目的は、C1-INH HAE 被験者の予防治療における CSL312 皮下投与の長期安全性を評価することである。副次目的は、観察期に対する月間発作回数の減少率の評価、患者報告に基づく治療効果の評価を含む長期有効性及び長期安全性の追加的な評価を実施することである。

本試験は、スクリーニング期（最長 1 ヵ月間：CSL312 投与歴のない新規登録被験者の適格性を評価）、観察期（最長 2 ヵ月間：基礎疾患の状態を確認し、新規登録被験者のベースラインの月間 HAE 発作回数を確認する［継続被験者については、3001 試験及び 2001 試験で観察期を設けた］）、治療期（最低 12 ヵ月間：CSL312 200 mg 投与の安全性及び有効性を確認する）及び追跡期（治療期終了来院 2 ヵ月間）で構成された（図 2.7.3-2）。治療期は被験者ごとに異なっていた。ただし、各被験者には、治験実施計画書に従って試験終了までに 12 ヵ月以上 CSL312 を投与することとした。

図 2.7.3-2 試験デザイン（3002 試験）



EoT＝投与終了；HAE＝遺伝性血管性浮腫；OL＝非盲検
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 [data cut-off dates: 13 February 2023 (all subjects), 22 May 2023 (adolescents only)] Figure 9-1

対象集団

3002 試験には、CSL312 投与歴のない新規登録被験者及び 2001 試験又は 3001 試験から移行した被験者（CSL312 又はプラセボを投与された被験者）を組み入れた。それぞれの治験実施

計画書に従って 2001 試験又は 3001 試験を完了した被験者は、3002 試験の治療期に直接移行し、治療期 Day 1 から本試験を開始することができた。

新規登録被験者について、対象集団は、C1-INH HAE と臨床的に確定診断された 12 歳以上の男女の被験者で構成された。被験者は、スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE 発作が 3 回以上発現していることを必須とした（注：被験者がスクリーニング前 3 ヵ月間に HAE 予防治療を受けた場合は、予防治療開始前の連続する 3 ヵ月間に 3 回以上の HAE 発作が記録されていればよい）。また、治療期に移行するには、観察期の月間 HAE 発作回数の平均値が 1 回／月以上（1 ヵ月間～最長 2 ヵ月間の観察期に計 2 回以上の HAE 発作が発現）であることを必須とした。

ランダム化

該当なし。全被験者を CSL312 200 mg 群に組み入れた。

用法及び用量

全被験者に 3001 試験で使用した用量である CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した。新規登録被験者には、初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）を Day 1 来院時に皮下投与し、その後は CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した。CSL312 は腹部に投与した。

盲検化

該当なし。本試験は非盲検試験であった。

要時治療薬

HAE 発作の治療を目的とする以下の要時治療薬は、その被験者に対して有効であることが明らかになっている薬剤、又は添付文書に従って若しくは適応外であっても医療従事者の指示に基づき使用される場合には、本試験期間中は常に許容された。許容された要時治療薬は、血漿由来 C1-INH 製剤、遺伝子組換え C1-INH 製剤（日本を除く）、イカチバント酢酸塩及び ecallantide（日本を除く）であった。本試験期間中、HAE 発作予防を目的とした薬剤（静脈用 C1-INH 製剤など）の使用を外科処置前に常に許容した。

電子患者日誌

被験者は電子患者日誌を用いて以下の詳細情報を記録した。

- HAE 症状の発現日時及び消失日時
- HAE 症状の発現部位
- HAE 症状が日常活動の妨げとなった程度
- 要時治療薬の名称及び投与日時（HAE 症状の治療のために要時治療薬が用いられた場合）
- HAE 症状のために受けた医療補助

HAE 発作

治験責任医師等により確認された HAE 発作を有効性解析に用いた。観察期の各来院時及び電話連絡時に、治験責任医師等は、電子患者日誌の内容を確認した。

- HAE 症状の発現部位
- HAE 症状の発現日時及び消失日時
- 使用した要時治療薬の用量、投与経路、自己投与の有無、投与した場所（実施医療機関、自宅又は救急治療室）
- HAE 症状の発現中に医療専門家により提供された医療補助又は介入の種類（入院又は救急外来への来院を含む）
- HAE 発作の重症度（日常活動の妨げとなった程度、要時治療薬の使用及び／又は医療補助を必要としたかどうか）

有効性評価項目

本試験の主要目的は、C1-INH HAE 患者に対する予防治療としての CSL312 皮下投与の長期安全性を評価することであったため、有効性の主要評価項目は設定しなかった。

本試験の副次評価項目（有効性）は、月間（及び年間）HAE 発作回数、観察期に対する治療期の発作回数の減少率（注：新規登録被験者の観察期は 3002 試験への登録時に設けたが、継続被験者の観察期は 3001 試験及び 2001 試験で設けた）、要時治療を要した月間（及び年間）HAE 発作回数、中等度又は重度の月間（及び年間）HAE 発作回数及び SGART であった。SGART を除くすべての有効性の副次評価項目について、Day 1 来院からから開始して、治療期間の 3 ヵ月（91 日間）の投与期間で評価した。各評価項目を記述的に要約した。

探索的評価項目は、HAE の初回発作までの期間及び最長無発作期間の解析並びに QoL 評価であった。QoL 評価項目には、IGART、WPAI:GH、TSQM、及び AE-QoL の各ドメインのスコアを含めた。

部分集団

被験者は、参加した先行試験又は治療歴に従って以下のとおり分類した。本文書に示す解析のため、以下のように部分集団を定義する。

- **参加した先行試験**
  - 継続被験者：先行試験（2001 試験又は 3001 試験）の CSL312 群又はプラセボ群から 3002 試験へ移行した被験者
  - 新規登録被験者：CSL312 の先行試験（2001 試験又は 3001 試験）から 3002 試験に移行していない被験者（CSL312 実薬又はプラセボのいずれも投与されていない被験者）
- CSL312 による**治療歴**
  - CSL312 による治療歴のある被験者：3002 試験参加前に先行試験（2001 試験又は 3001 試験）で CSL312（実薬）を投与された被験者

- CSL312 による治療歴のない被験者：3002 試験参加前に CSL312（実薬）を投与されていない被験者（新規登録被験者及び 3001 試験でプラセボを投与された被験者）

PK 及び PD

血漿中 CSL312 濃度解析のため、新規登録成人被験者の一部及び全青少年被験者から血液検体を採取した。PK パラメータは、新規登録成人被験者の PK 部分集団のみから算出した。PK 解析（部分集団解析を含む）で作成した同じ要約表及び図を、FXIIa が介在するカリクレイン活性及びベースラインに対する比率（%）についても作成した。

2 回目の中間解析結果

2 回目の中間解析（青少年を含む全被験者）を 2023 年 2 月 13 日（データカットオフ日）のデータを用いて実施した。

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

171 例から同意が得られ、このうち 92 例は先行試験（2001 試験又は 3001 試験）からの継続被験者であり、79 例は新規登録被験者（先行する CSL312 試験に未参加）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Figure 10-1）。FXII HAE 被験者 2 例（FXII 変異を有する nC1-INH HAE）を含む 35 例が 2001 試験から移行し、57 例が 3001 試験から移行した。なお、2001 試験で CSL312 を投与された被験者 1 例が[redacted]ため、2001 試験完了直後に 3002 試験移行せず、3002 試験の再スクリーニングを受けた。本被験者は、新規登録被験者として解析した。3001 試験から移行した 57 例中 21 例がプラセボを投与されていた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.1.1）。

C1-INH HAE 1 型又は 2 型の新規登録被験者 79 例（上述の被験者を含む）から同意／アセントを得て、そのうち 77 例が観察期に移行した。8 例が観察期を中止し、69 例が治療期に移行した。全体で 161 例が治療期に移行した。2 回目の中間解析（全被験者）のデータカットオフ時点で 161 例中 147 例が投与を継続中であり、11 例が投与及び試験を早期中止し、3 例が試験を完了（12 ヵ月以上の投与を完了し、試験を終了）した。データカットオフ時点で、CSL312 の曝露期間が 12 ヵ月以上であった被験者は 119 例（73.9%）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.1）。

ATS Analysis Set の 161 例のうち、大半は女性（101 例［62.7%］）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-1）。被験者のほとんどは白人（135 例［83.9%］）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系（150 例［93.2%］）であった。アジア人は 22 例（13.7%）で、そのうち日本人は 12 例であった。全被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 42.3（15.31）歳（範囲：13～73 歳）であり、青少年被験者（17 歳以下）は 10 例（6.2%）であった。BMI の平均値（標準偏差）は 28.1（6.21）kg/m^2（範囲：17.8～50.0 kg/m^2）であった。

本試験の青少年被験者 10 例中 5 例が男性、5 例が女性であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.3.1）。青少年被験者の年齢の範囲は 13～17 歳であった。全被験者が白人であり、大部分（10 例中 8 例）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。ベースラインの被験者の BMI の範囲は 17.9～28.7 kg/m^2 であった。

ATS Analysis Set のほとんどの被験者（161 例中 145 例［90.1%］）は、C1-INH HAE 1 型の確定診断を受けていた。C1-INH HAE 2 型は 14 例（8.7%）であり、FXII HAE の 2 例（1.2%）は 2001 試験から移行した被験者であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.3.2.1）。青少年部分集団では、全被験者が C1-INH HAE 1 型であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.3.2.1）。ATS Analysis Set のほとんどの被験者（142 例［88.2%］）に HAE の家族歴があり、103 例（64.0%）に喉頭発作の既往歴があった。59 名（36.6%）がスクリーニング前の 3 ヵ月間に HAE の予防薬投与を受けていた。スクリーニング前又は HAE 予防薬投与開始前 3 ヵ月以内の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、3.1（2.40）回（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.3.2.1）であった。

有効性

副次評価項目

3001 試験で認められた頑健な有効性は、非盲検試験である 3002 試験の有効性解析の結果により裏付けられた。2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、解析対象 161 例の曝露期間の中央値は 13.83 ヵ月（範囲：3.0～21.1 ヵ月）（1.15 年［範囲：0.3～1.48 年］）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.1）。治療期における月間 HAE 発作回数は、観察期と比較して以下のとおり少なかった。

- 観察期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 3.57 回（2.411）、治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.16 回（0.370）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.1.1.1）。治療期の月間及び年間 HAE 発作回数の中央値はいずれも 0.0 回であった。
- 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 94.67%（11.983）、中央値は 100%（範囲：30.1%～100.0%）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.1.2）。

観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率に基づく治療効果を以下に示す。

- レスポンダー（発作回数の減少率が 50%以上）は 158 例（98.1%）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-3）。
- 発作回数の減少率が 70%以上の被験者は 151 例（93.8%）であった。
- 発作回数の減少率が 90%以上の被験者は 137 例（85.1%）であった。
- 無発作の被験者の割合の解析：
  - 無発作の被験者が過半数（161 例中 96 例［59.6%］）であった（曝露期間の中央値：13.83 ヵ月［1.15 年］、範囲：3.0～21.1 ヵ月［0.3～1.48 年］）（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-3 及び Table 14.1.6.1）。

要時治療を要した月間 HAE 発作回数及び中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の解析を以下に示す。

- 治療期の要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.14（0.358）回、中央値は 0.00 回であり、要時治療を要した年間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 1.73（4.296）回、中央値は 0.00 回であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.1.4）。
- 中等度又は重度の月間 HAE 発作回数は、観察期よりも治療期で少なく、平均値（標準偏差）は観察期で 2.59（2.112）回、治療期で 0.11（0.277）回、であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.1.5）。
- 治療期の要時治療を要した中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、0.11（0.274）回、中央値は 0.00 回であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.1.6）。

治療期間別データについて事前に規定した補足的解析により、HAE 発作の予防における CSL312 の持続的効果がさらに裏付けられた。

- 治療期の最初の 31 日間では、無発作の被験者は 87.6%であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-4）。
- 3 ヵ月ごとの無発作の被験者の割合は 75.8%～100.0%の範囲であり、データカットオフ時点でも維持されていた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-4 及び Table 14.2.2.1）。

2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、118 例が Month 12 来院時の SGART を完了していた。Month 12 来院時には、110 例（93.2%）（95% CI：[87.19, 96.52]）が CSL312 による治療に「中等度の改善」又は「著明な改善」と回答し、118 例中 92 例（78.0%）が「著明な改善」と回答した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-5）。新規登録被験者では、「中等度の改善」又は「著明な改善」と回答した被験者は 57 例中 52 例（91.2%）（95% CI：[81.06, 96.19]）、「著明な改善」と回答した被験者は 57 例中 43 例（75.4%）であった。先行試験の CSL312 群又はプラセボ群から移行した被験者では、「中等度の改善」又は「著明な改善」と回答した被験者は 61 例中 58 例（95.1%）（95% CI：[86.51, 98.31]）、「著明な改善」と回答した被験者は 61 例中 49 例（80.3%）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-5）。

探索的評価項目

全般的に、CSL312 による治療歴のない被験者（3002 試験参加前に CSL312［実薬］を投与されていない被験者）の QoL スコアは経時的に改善した。CSL312 による治療歴のある被験者（先行試験で CSL312［実薬］を投与された被験者）の状態は、3002 試験の投与開始時点で既に良好な QoL スコアに反映されており、これらのスコアは経時的に維持又は改善された。詳細は 2.7.3.3.2.8.2 に示す。IGART 評価の結果を 2.7.3.3.2.7.2 に要約する。

また、HAE の初回発作までの期間及び最長無発作期間の結果を 2.7.3.3.2.6.2 に要約する。

PK

CSL312 200 mg を皮下投与したときの定常状態における CSL312 のトラフ値は概ね一定であった。概して、FXIIa が介在するカリクレイン活性の濃度依存的な阻害が認められた。3002 試験の PK 及び PD 解析の詳細を 2.7.2.2.1.6 及び 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Section 11.5 に示す。

曝露状況

2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、CSL312 への曝露期間が 12 ヵ月以上であった被験者は 161 例中 119 例（73.9%）であった（131 例［81.4%］は CSL312 を 12 回以上皮下投与されていた）（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Figure 14.1.6.2 及び Table 14.1.6.1）。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（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.1）。全被験者が各投与において規定量を投与された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.2, Listing 16.2.4.1 及び Listing 16.2.4.3）。

3 回目の中間解析の結果

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。関連する有効性解析を以下に示す。

被験者の内訳及びベースライン特性

3 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、青少年被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性に 2 回目の中間解析（上述）と比較して変化はなかった。

有効性

副次評価項目

月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.08（0.100）回／月、中央値は 0.05（95% CI：[0.00, 0.22]）回／月であり、年間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.91（1.205）回／年、中央値は 0.64（95% CI：[0.00, 2.70]）回／年であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.4.1.1a）。

要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.07（0.103）回／月、中央値は 0.02 回／月（範囲：0.0～0.3 回／月）であり、年間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.84（1.239）回／年、中央値は 0.26 回／年（範囲：0.0～3.4 回／年）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.4.3a）。

青少年被験者における月間 HAE 発作発現回数及び要時治療を要した月間 HAE 発作回数は、試験集団全体と概ね同様であった。

曝露状況

3 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、CSL312 の曝露期間が 12 ヵ月以上であった被験者は 10 例中 8 例（80.0%）、CSL312 を 12 回以上皮下投与された被験者は 10 例中 9 例（90.9%）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.1a）。曝露期間の中央値は 1.20 年（範囲：0.7～1.9 年）であった。CSL312 の皮下投与による総曝露期間は 12.55 人年であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.1a）。

結論

3002 試験のデータ（2 回目の中間解析）は、成人被験者及び青少年被験者における HAE 発作を予防するために CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与したときの長期的な有効性を裏付けるエビデンスを提供している。CSL312 の有効性は、すべての評価項目で認められた。さらに、補足的解析の経時的に維持された無発作の被験者の割合に反映されるように、CSL312 の有効性が治験期を通じて概して維持された。青少年部分集団（3 回目の中間解析）及び他の部分集団における CSL312 の有効性は全集団の有効性と同様であった。実施中の本長期試験の有効性の中間成績は、第 2 相試験（2001 試験）及び第 3 相試験（3001 試験）の結果と一貫しており、HAE 患者の HAE 発作を予防するために CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与することを裏付けるものである。

2.7.3.2.3　2001 試験

試験デザイン

本第 2 相用量設定試験（proof-of-concept 試験）では、C1-INH HAE 又は FXII/PLG HAE 被験者を対象に、複数の用法及び用量で CSL312 反復皮下投与の有効性、安全性、忍容性及び PK プロファイルを評価した。本試験の主要目的は、C1-INH HAE 被験者における HAE 発作の予防に対する CSL312 の有効性を評価することである。副次目的は、C1-INH HAE 被験者を対象として、CSL312 の有効性をさらに評価すること、並びに PK、安全性及び忍容性を評価することである。探索的目的の一部として、C1-INH HAE 及び FXII/PLG HAE 被験者を対象に、有効性、PK/PD、QoL 及び安全性をさらに評価した。本試験のデータを用いて、第 3 相試験の CSL312 の用法及び用量を設定した。

本試験は、スクリーニング期、観察期、2 つの治療期及び追跡期から構成された。治療期 1 は、C1-INH HAE 被験者を対象とした二重盲検プラセボ対照パート（CSL312 75 mg、200 mg、600 mg 又はプラセボを 4 週に 1 回皮下投与）及び非盲検パート（CSL312 400 mg を 2 週に 1 回皮下投与）からなり、約 13 週間であった。FXII/PLG HAE 被験者については、治療期 1 は約 13 週間の非盲検（CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与）であった。治療期 2 は、C1-INH

被験者及び FXII/PLG HAE 被験者のいずれに対しても非盲検とし、期間は 44 週間以上とし、本試験の被験者が参加できる CSL312 の他の臨床試験が開始されるまで、又は 2001 試験が中止されるまで延長した。

C1-INH HAE 被験者の最初の 32 例を、治療期 1 で 4 つの盲検投与群のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダムに割付けた（CSL312 75 mg、200 mg、600 mg、又はプラセボを 4 週に 1 回皮下投与）。さらに 8 例を CSL312 400 mg を 2 週に 1 回皮下投与する非盲検投与群に組み入れた。また、最大 10 例の FXII/PLG HAE 被験者を CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与する非盲検投与群に組み入れることとした。治療期 1 に参加したすべての被験者は治療期 2 に参加できた。被験者は、治療期 1 の治療及び HAE 型（C1-INH HAE 又は FXII/PLG HAE）に基づき CSL312 200 mg 又は CSL312 600 mg を 4 週に 1 回の非盲検下で投与する群にランダムに割り付けた（2.7.6.1.3 参照）。治験実施計画書改訂第 2 版以降は、全被験者に CSL312 200 mg を投与した。2001 試験で評価した有効性の主要評価項目及び副次評価項目の詳細を表 2.7.3-1 に示す。2001 試験のデザインの詳細を 5.3.5.1, 2001 CSR Section 9 に示す。

結果

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

C1-INH HAE 被験者 38 例が観察期を完了し、治療期 1 の投与に割り付けられた（プラセボを 4 週に 1 回皮下投与［プラセボ群］8 例、CSL312 75 mg を 4 週に 1 回皮下投与［CSL312 75 mg 群］9 例、CSL312 200 mg を 4 週に 1 回皮下投与［CSL312 200 mg 群］8 例、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与［CSL312 600 mg 群］7 例、CSL312 400 mg を非盲検下で 2 週に 1 回皮下投与［CSL312 400 mg 群］6 例）。全被験者が治療期 1 を完了し、治療期 2 に移行した。そのうち 36 例が試験を完了した（5.3.5.1, 2001 CSR Figure 10-2）。試験を完了した 36 例は 2001 試験から 3002 試験に移行し、3002 試験の治療期を開始した（図 2.7.3-3）。

FXII/PLG HAE 被験者 6 例が観察期を完了し、治療期 1 の投与を受けた。6 例中 5 例が治療期 1 を完了し、1 例が有効性の欠如により試験を中止した。治療期 1 を完了した 5 例のうち、3 例が治療期 1 完了時点で試験を終了した。2 例が治療期 2 を開始し、治療期 2 を完了後に 3002 試験に移行した（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.1.2.4）。被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細を 5.3.5.1, 2001 CSR Section 10.1 に示す。

有効性

主要評価項目

治療期 1 では、C1-INH HAE 被験者に対して CSL312 200 mg 又は 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与した結果、月間 HAE 発作回数はプラセボに比べて統計的に有意に低かった（いずれも $p<0.001$）。プラセボ群に対する月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率は、CSL312 200 mg 群で 98.94%、CSL312 600 mg 群で 91.68%であった。（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-5）。

副次評価項目

治療期 1 では、盲検下で CSL312（いずれかの用量）を投与された C1-INH HAE 被験者 24 例のうち無発作の被験者は 15 例であり、その内訳は CSL312 200 mg 群で 8 例中 7 例（87.5%）、CSL312 600 mg 群で 7 例中 3 例（42.9%）及び CSL312 75 mg 群で 9 例中 5 例（55.6%）であった。プラセボ群では無発作の被験者はいなかった。CSL312 400 mg 群（非盲検）では 6 例中 4 例（66.7%）が無発作であった。（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-9）。

全体として、治療期 2 の有効性の結果は治療期 1 と一貫しており、治療期 2 を通して治療効果が持続した。C1-INH HAE 被験者において、治療期 2 の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、CSL312 200 mg が投与された被験者で 0.08（0.180）回／月、CSL312 600 mg が投与された被験者で 0.22（0.347）回／月であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-6）。CSL312 が投与された全被験者（36 例中 36 例［100%］）及び CSL312 600 mg が投与された全被験者（18 例中 18 例［100%］）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）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.2.2.1.3）。また、CSL312 200 mg が投与された被験者 36 例中 20 例（55.6%）及び CSL312 600 mg が投与された被験者 18 例中 8 例（44.4%）は、無発作であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-10）。

C1-INH HAE 患者における有効性の副次評価項目の結果の詳細を 5.3.5.1, 2001 CSR Section 11.4.1 に示す。

探索的評価項目

治療期 1 では、FXII/PLG HAE 被験者 6 例のうち FXII HAE 被験者 2 例がレスポンダーであり、治療期 2 に移行した。治療期 2 終了時点で、これら 2 例はレスポンダーであり、月間 HAE 発作回数が観察期に対して 90%以上減少した。FXII/PLG HAE 被験者における有効性の詳細を 5.3.5.1, 2001 CSR Section 11.4.2 に示す。

結論

C1-INH HAE 被験者では、治療期 1 において、CSL312 は HAE 発作の予防に対して安全かつ有効であった。治療期 2 でもその安全性及び有効性は持続し、最長曝露期間は 129.4 週間であった。CSL312 の有効性は、異なる有効性評価項目及び試験期間を通して一貫して認められた。

2001 試験の有効性、PK/PD 及び安全性の結果に基づき、第 3 相試験に移行するために CSL312 200 mg を選択した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、成人及び青少年における HAE 発作予防の有効性を確認する個々の臨床試験の有効性データの比較及び有効性データの併合解析（3001 試験及び 3002 試験）の結果を示す。

CSL312 の申請適応症は、3001 試験（ピボタル試験）の有効性の結果に基づいている。したがって、本項では、最初に 3001 試験の成績を示し、次に CSL312 の有効性及び効果の持続をさらに裏付けている実施中の非盲検継続投与試験である 3002 試験の成績を示す。3001 試験及び 3002 試験（2 回目の中間解析［青少年を含む全被験者］）の併合解析の結果を、それぞれの試験の後に示す。最後に、2001 試験（治療期 1 の CSL312 200 mg 群［盲検期］）の成績を示す。

2001 試験の結果は、3001 試験と最も比較可能な、治療期 1（盲検期、プラセボ対照）の CSL312 200 mg 群に限定した。2001 試験では、CSL312 の有効性に関する重要なエビデンスが初めて得られ、CSL312 の申請適応症をさらに支持する。盲検下で実施した治療期 1 のその他の群（CSL312 75 mg 及び CSL312 600 mg 群）及び治療期 2 の結果の詳細は 2.7.3.2.3 に示す。

特に明記しない限り、本項で示す結果は ITT Analysis Set に基づく。単群、非盲検試験である 3002 試験では、他のランダム化試験の ITT Analysis Set と同一の All Treated Subjects Analysis Set（Screened Analysis Set のうち治療期に移行した全被験者）を定義した。

本項に示す 3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、3001 試験及び 3002 試験（2 回目の中間解析［全被験者］）のデータを併合した。3002 試験の 3 回目の中間解析（青少年被験者のみ）のデータは、併合解析には含まれていない。併合解析の目的のため、曝露の集計ではそれぞれの用量の初回投与（IV による初回投与を含む）から、被験者が参加した最後の試験の投与終了時来院、試験終了、用量変更、又はデータカットオフ日（継続中の被験者）のいずれか早い時点でまでを用いた。被験者が参加した 2 試験の間に未投与期間がある場合は、その期間を被験者の投与期間から除外した。有効性解析のため、2 試験の間に発現した HAE 発作は集計には含めなかった。

2.7.3.3.1 対象集団

以下に示すとおり、3001 試験及び 3002 試験の被験者背景は類似していた。3002 試験で治療期に移行した 161 例中 57 例は 3001 試験にも参加しており、このことが 2 試験の対象集団が類似している理由と考えられた。2001 試験から 36 例が 3002 試験に移行した（被験者の内訳は 2.7.3.3.1.3 に詳述）。特に、2001 試験は第 3 相試験とは異なり、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。3001 試験及び 3002 試験の結果と比較する際には、この点に留意が必要である（2.7.3.3.1.2 参照）。

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

3001 試験、3002 試験及び 2001 試験の人口統計学的特性の概要を表 2.7.3-2 に示す。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民族であった。3002 試験では、被験者 161 例の 62.7%が女性、83.9%が白人、93.2%が非ヒスパニック系又は非ラテン系民族であった。年齢の中央値は、3001 試験では 41.0 歳（範囲：12～69 歳）、3002 試験では 42.0 歳（範囲：13～73 歳）であった。

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、CSL312 を投与された被験者 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民族であった。年齢の中央値は 42.0 歳（範囲：12～73 歳）であった。CSL312 を投与された被験者のうち、13.4%がアジア人、7.3%が日本人であった（表 2.7.3-2）。

2001 試験では、盲検化された時点で、CSL312 200 mg 群の 25.0%の被験者が女性であり、100%が白人であった。年齢の中央値は 38.5 歳（範囲：26～54 歳）であった。プラセボ群の方が女性の割合が高かった（50.0%）。その他の人口統計学的特性は、CSL312 200 mg 群と同様であった（表 2.7.3-2）。

表 2.7.3-2　人口統計学的特性（ITT Analysis Set、3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、3001 試験及び 3002 試験の併合解析並びに 2001 試験）

	Study 3001			Study 3002[a,b]	Pooled Studies 3001 and 3002[c]	Study 2001	
Characteristics	**Garadacimab 200 mg (N=39)**	**Placebo (N=25)**	**Total (N=64)**	**Garadacimab 200 mg (N=161)**	**Garadacimab 200 mg (N=164)**	**TP1 Garadacimab 200 mg (N=8)**	**TP1 Placebo (N=8)**
Sex, n (%)							
Male	15 (38.5)	11 (44.0)	26 (40.6)	60 (37.3)	61 (37.2)	6 (75.0)	4 (50.0)
Female	24 (61.5)	14 (56.0)	38 (59.4)	101 (62.7)	103 (62.8)	2 (25.0)	4 (50.0)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	1 (2.6)	2 (8.0)	3 (4.7)	9 (5.6)	9 (5.5)	0	1 (12.5)
Not Hispanic or Latino	37 (94.9)	23 (92.0)	60 (93.8)	150 (93.2)	152 (92.7)	8 (100.0)	7 (87.5)
Not Reported	1 (2.6)	0	1 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
Unknown	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Race, n (%)							
Asian	4 (10.3)	2 (8.0)	6 (9.4)	22 (13.7)	22 (13.4)	0	0
Japanese	4 (10.3)	2 (8.0)	6 (9.4)	12 (7.5)	12 (7.3)	0	0
Black or African American	0	1 (4.0)	1 (1.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (2.6)	0	1 (1.6)	0	1 (0.6)	0	0
White	33 (84.6)	22 (88.0)	55 (85.9)	135 (83.9)	137 (83.5)	8 (100.0)	7 (87.5)
Other	1 (2.6)	0	1 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Multiple	NA	NA	NA	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (12.5)

表 2.7.3-2　人口統計学的特性（ITT Analysis Set、3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、3001 試験及び 3002 試験の併合解析並びに 2001 試験）（続き）

	Study 3001			Study 3002[a,b]	Pooled Studies 3001 and 3002[c]	Study 2001	
Characteristics	**Garadacimab 200 mg (N=39)**	**Placebo (N=25)**	**Total (N=64)**	**Garadacimab 200 mg (N=161)**	**Garadacimab 200 mg (N=164)**	**TP1 Garadacimab 200 mg (N=8)**	**TP1 Placebo (N=8)**
Age (Years)							
Mean (SD)	43.3 (17.45)	37.8 (12.80)	41.2 (15.92)	42.3 (15.31)	42.0 (15.26)	39.5 (10.65)	41.0 (12.60)
Median (Min, Max)	43.0 (12, 69)	38.0 (14, 62)	41.0 (12, 69)	42.0 (13, 73)	42.0 (12, 73)	38.5 (26, 54)	39.5 (20, 55)
1st Quartile, 3rd Quartile	29.0, 62.0	31.0, 45.0	30.0, 52.0	31.0, 54.0	30.0, 54.0	30.5, 49.0	33.5, 53.5
95% CI	(37.7, 49.0)	(32.6, 43.1)	(37.2, 45.2)	(39.9, 44.6)	(39.6, 44.3)	(30.6, 48.4)	(30.5, 51.5)
BMI at Screening (kg/m^2)							
Mean (SD)	27.9 (6.02)	28.4 (7.56)	28.1 (6.61)	28.1 (6.21)	28.1 (6.28)	30.5 (6.55)	28.9 (4.13)
Median (Min, Max)	27.7 (19.3, 52.7)	25.7 (18.7, 42.7)	27.3 (18.7, 52.7)	27.0 (17.8, 50.0)	27.0 (17.8, 52.1)	29.7 (23.2, 44.7)	28.6 (23.8, 36.5)
1st Quartile, 3rd Quartile	24.30, 30.90	22.70, 36.00	23.05, 31.10	23.53, 31.59	23.29, 31.41	26.73, 31.89	26.01, 30.80
95% CI	(25.90, 29.81)	(25.25, 31.49)	(26.40, 29.71)	(27.13, 29.08)	(27.08, 29.02)	(25.07, 36.03)	(25.43, 32.34)

ATS = All Treated Subjects; BMI = body mass index; CI = confidence interval; IA2 = interim analysis 2; ITT = intention to treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the ITT/ATS Analysis Set; n = number of subjects in the demographic category; NA = not applicable; SD = standard deviation; TP1 = Treatment Period 1.
[a] Results from IA2 of Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)]].
[b] Results for the ATS Analysis Set, since no ITT Analysis Set was defined in Study 3002.
[c] In the pooled Studies 3001 and 3002, N refers to unique subjects receiving treatment with garadacimab.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 11-1; Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 [data cut-off dates: 13 February 2023 (all subjects), 22 May 2023 (adolescents only)] Table 11-1; Module 5.3.5.3, ISE IA2Table 14.1.3, Module 5.3.5.1, Study 2001 CSR Table 14.1.3.1.1.1

2.7.3.3.1.2　既往歴

2.7.3.3.1.2.1　既往歴及び合併症

3001 試験では、主な既往歴（器官別大分類、10%以上）は、「外科および内科処置」（29.7%）並びに「感染症および寄生虫症」（10.9%）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.4.1.1）。主な合併症（器官別大分類、10%以上）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（32.8%）、「精神障害」（25.0%）、「胃腸障害」（23.4%）、「神経系障害」（23.4%）、「免疫系障害」（20.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（18.8%）、「皮膚および皮下組織障害」（17.2%）、「血管障害」（17.2%）、並びに「代謝および栄養障害」（14.1%）であった。主な合併症（基本語、10%以上）は、高血圧（17.2%）、うつ病（15.6%）、アレルギー性鼻炎（14.1%）、喘息（12.5%）、頭痛（12.5%）及び季節性アレルギー（12.5%）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.4.2.1）。既往歴及び合併症は投与群間で類似していた。

3002 試験では、主な既往歴（器官別大分類、10%以上）は「外科および内科処置」（26.1%）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.4.1.1）。主な合併症（器官別大分類、10%以上）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（25.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」（24.2%）、「神経系障害」（23.6%）、「精神障害」（23.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（23.0%）、「胃腸障害」（21.1%）、「免疫系障害」（20.5%）、「代謝および栄養障害」（20.5%）、「血管障害」（17.4%）、並びに「生殖系および乳房障害」（13.7%）であった。主な合併症（基本語、10%以上）は、高血圧（14.3%）、頭痛（12.4%）、喘息（10.6%）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.4.2.1）。

3001 試験及び 3002 試験の併合解析において、CSL312 を投与された被験者の主な既往歴（器官別大分類、10%以上）は、「外科的および内科的処置」（27.4%）であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.5）。主な合併症（器官別大分類、10%以上）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（25.6%）、「神経系障害」（24.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」（24.4%）、「精神障害」（23.2%）、「皮膚および皮下組織障害」（22.6%）、「胃腸障害」（20.7%）、「免疫系障害」（20.7%）、「代謝および栄養障害」（20.1%）、「血管障害」（17.1%）、「生殖系および乳房障害」（13.4%）、並びに「感染症および寄生虫症」（11.0%）であった。主な合併症（基本語別、10%以上）は、高血圧（14.0%）、頭痛（13.4%）及び喘息（10.4%）であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.6）。前治療薬及び併用薬を 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.7 に要約する。

2001 試験では、CSL312 200 mg 群の 8 例中 1 例に既往歴が報告された（「胃腸障害」、「腎および尿路障害」）。プラセボ群の主な既往歴（器官別大分類）は、「外科および内科処置」で 8 例中 3 例（37.5%）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.4.1.1）。CSL312 200 mg 群の主な合併症（器官別大分類、2 例以上）は、「皮膚および皮下組織障害」（8 例中 4 例［50.0%］）、「神経系障害」（2 例［25.0%］）並びに「代謝および栄養障害」（2 例［25.0%］）であった。プラセボ群の主な合併症（器官別大分類）は、「神経系障害」（8 例中 4 例［50.0%］）、「免疫系障害」（4 例［50.0%］）、「生殖系および乳房障害」（3 例［37.5%］）及び「胃腸障害」（3 例［37.5%］）、「精神障害」（2 例［25.0%］）、並びに「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞

及びポリープを含む)」(2 例［25.0%］)であった。CSL312 200 mg 群の主な合併症(基本語、2 例以上)は頭痛(2 例［25.0%］)及びざ瘡(2 例［25.0%］)であった。プラセボ群の主な合併症(基本語、2 例以上)は、頭痛(3 例［37.5%］)、薬物過敏症(3 例［37.5%］)、及び季節性アレルギー(2 例［25.0%］)であった(5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.4.2.1)。

2.7.3.3.1.2.2　HAE の既往歴

3001 試験及び 3002 試験、並びに 2001 試験(治療期 1)の CSL312 200 mg 群及びプラセボ群の被験者の大部分は HAE 1 型で、スクリーニング前の 3 ヵ月間に HAE 予防薬を投与していなかった(表 2.7.3-3)。

3001 試験では、スクリーニング前又は HAE 予防薬投与開始前の 3 ヵ月間の HAE 発作回数の平均値(標準偏差)は、CSL312 群で 8.6(6.96)回、プラセボ群で 9.3(7.01)回であった(表 2.7.3-3)。3001 試験の多くの被験者に HAE の家族歴(89.1%)及び喉頭発作の既往歴(59.4%)があった(5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-2)。

3002 試験では、スクリーニング前又は HAE に対する予防薬投与開始前 3 ヵ月間の HAE 発作回数の平均値(標準偏差)は 9.3(7.19)回であった(表 2.7.3-3)。多くの被験者に HAE の家族歴(88.2%)及び喉頭発作の既往歴(64.0%)があった(5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.3.2.1)。

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、CSL312 を投与された 90.2%が HAE 1 型、8.5%が 2 型、1.2%が FXII HAE であった(表 2.7.3-3)。スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE の予防薬を投与されていた被験者の割合は 36.6%であった。スクリーニング前又は HAE 予防薬投与開始前 3 ヵ月間の HAE 発作回数の平均値(標準偏差)は 9.2(7.15)回であった。多くの被験者に HAE の家族歴(87.8%)及び喉頭発作の既往歴(62.8%)があった。HAE の既往歴に関する詳細を 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.4 に示す。

2001 試験では、スクリーニング又は治療期 1(盲検期)の予防薬投与開始前の 3 ヵ月間における連続 2 ヵ月間の HAE 発作回数の平均値(標準偏差)は、CSL312 200 mg 群で 8.5(3.38)回、プラセボ群で 8.6(4.00)回であった(5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.3.2.1.1)。スクリーニング前又は予防薬投与開始前の平均 HAE 発作回数は 3001 試験及び 3002 試験と比較して 2001 試験の被験者の方が多かった。ベースラインの疾患重症度の差は、各試験の選択基準と一致しており、3001 試験及び 3002 試験では、被験者がスクリーニング又は予防薬投与開始前の 3 ヵ月間に 3 回以上の発作が発現するという選択基準を満たしていたのに対し、2001 試験では連続する 2 ヵ月間で 4 回以上の発作が発現することとしていた。

表 2.7.3-3　HAE の既往歴（ITT Analysis Set、3001 試験［ピボタル試験］、3002 試験［2 回目の中間解析］、3001 試験及び 3002 試験の併合解析並びに 2001 試験）

	Study 3001			Study 3002[a,b]	Pooled Studies 3001 and 3002[c]	Study 2001	
	Garadacimab 200 mg (N=39)	**Placebo (N=25)**	**Total (N=64)**	**Garadacimab 200 mg (N=161)**	**Garadacimab 200 mg (N=164)**	**TP1 Garadacimab 200 mg (N=8)**	**TP1 Placebo (N=8)**
HAE Type, n (%)							
C1-INH HAE Type 1	34 (87.2)	22 (88.0)	56 (87.5)	145 (90.1)	148 (90.2)	7 (87.5)	7 (87.5)
C1-INH HAE Type 2	5 (12.8)	3 (12.0)	8 (12.5)	14 (8.7)	14 (8.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
FXII HAE (nC1-INH)	NA	NA	NA	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
HAE Prophylaxis During 3 Months Before Screening, n (%)							
Subjects With HAE Prophylaxis	14 (35.9)	7 (28.0)	21 (32.8)	59 (36.6)	60 (36.6)	1 (12.5)	1 (12.5)
Subjects Without HAE Prophylaxis	25 (64.1)	18 (72.0)	43 (67.2)	102 (63.4)	104 (63.4)	7 (87.5)	7 (87.5)
Number of HAE Attacks During the 3 Months Before Screening or Start of HAE Prophylaxis[d]							
Number Observed	38	25	63	159	162	8[e]	8[e]
Mean (SD)	8.6 (6.96)	9.3 (7.01)	8.9 (6.93)	9.3 (7.19)	9.2 (7.15)	8.5 (3.38)[e]	8.6 (4.00)[e]
Median (Min, Max)	5.5 (3, 30)	6.0 (3, 30)	6.0 (3, 30)	7.0 (3, 45)	7.0	8.0 (4, 14)[e]	8.5 (4, 16)[e]
1st Quartile, 3rd Quartile	4.0, 12.0	4.0, 13.0	4.0, 13.0	4.0, 12.0	4.0, 12.0	6.0, 11.0[e]	5.5, 10.5[e]
95% CI	(6.3, 10.9)	(6.4, 12.2)	(7.1, 10.6)	(8.2, 10.4)	(8.1, 10.4)	(5.7, 11.3)[e]	(5.3, 12.0)[e]

表 2.7.3-3　HAE の既往歴（ITT Analysis Set、3001 試験［ピボタル試験］、3002 試験［2 回目の中間解析］、3001 試験及び 3002 試験の併合解析並びに 2001 試験）（続き）

	Study 3001			Study 3002[a,b]	Pooled Studies 3001 and 3002[c]	Study 2001	
	Garadacimab 200 mg (N=39)	Placebo (N=25)	Total (N=64)	Garadacimab 200 mg (N=161)	Garadacimab 200 mg (N=164)	TP1 Garadacimab 200 mg (N=8)	TP1 Placebo (N=8)
Time-normalized Number of HAE Attacks During the 3 Months Before Screening or Start of HAE Prophylaxis per Month[d,f]							
Number Observed	38	25	63	159	NC	NC	NC
Mean (SD)	2.9 (2.32)	3.1 (2.34)	3.0 (2.31)	3.1 (2.40)	NC	NC	NC
Median (Min, Max)	1.8 (1, 10)	2.0 (1, 10)	2.0 (1, 10)	2.3 (1, 15)	NC	NC	NC
1st Quartile, 3rd Quartile	1.3, 4.0	1.3, 4.3	1.3, 4.3	1.3, 4.0	NC	NC	NC
95% CI	(2.1, 3.6)	(2.1, 4.1)	(2.4, 3.5)	(2.7, 3.5)	NC	NC	NC

ATS = All Treated Subjects; CI = confidence interval; C1-INH = C-1 esterase inhibitor; FXII = Factor XII; HAE = hereditary angioedema; IA2 = interim analysis 2; ITT = intention to treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; n = number of subjects in historical category; NA = not applicable; NC = not calculated; nC1 INH = normal C1 esterase inhibitor; SD = standard deviation.

[a] Results from IA2 of Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].

[b] Results for the ATS Analysis Set, since no ITT Analysis Set was defined in Study 3002.

[c] In the pooled Studies 3001 and 3002, N refers to unique subjects receiving treatment with garadacimab.

[d] Subjects without HAE prophylaxis: number of HAE attacks during the 3 months before Screening; subjects with HAE prophylaxis: number of HAE attacks during the 3 months before starting the HAE prophylaxis.

[e] In Study 2001, the number of HAE attacks occurring over a consecutive 2-month period during the 3 months before Screening/ before starting the HAE prophylaxis were reported.

[f] Derived as Number of HAE Attacks divided by 3.

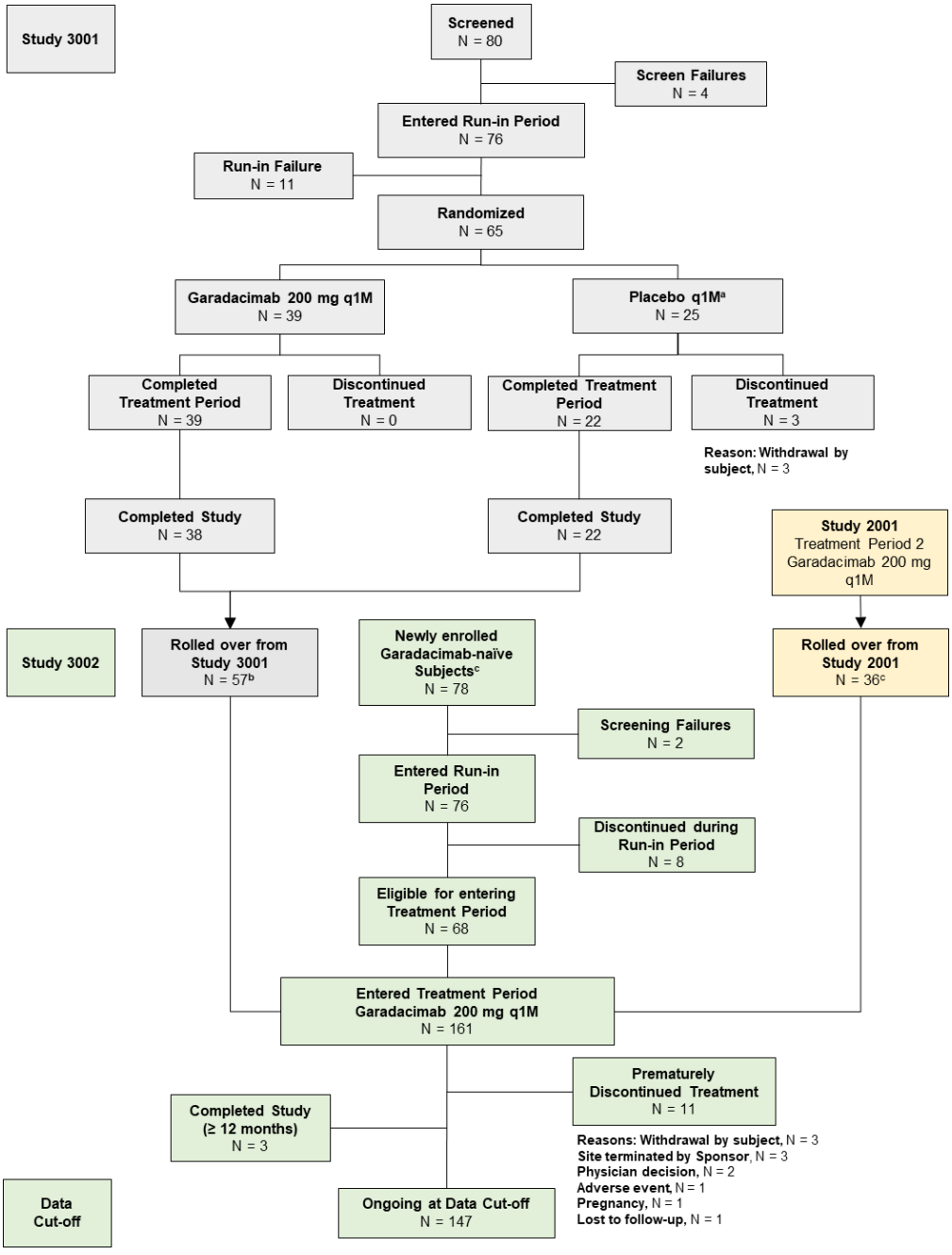
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 11-2; Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 [data cut-off dates: 13 February 2023 (all subjects), 22 May 2023 (adolescents only)] Table 14.1.3.2.1; Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.4; Module 5.3.5.1, Study 2001 CSR Table 14.1.3.2.1.1.

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

3001 試験の被験者の内訳を 2.7.3.2.1 及び 5.3.5.1, 3001 CSR Section 10.1 に示す。3002 試験の被験者の内訳を 2.7.3.2.2 及び 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Section 10.1 に示す。2001 試験の被験者の内訳を 2.7.3.2.3 及び 5.3.5.2, 2001 CSR Section 10.1 に示す。

3001 試験及び 3002 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-3 に示す。

図 2.7.3-3　被験者の内訳（3001 試験［ピボタル試験］、3002 試験［2 回目の中間解析］）



N = number of subjects; q1M = administered once a month.
a One subject was randomized in error and never received treatment, and therefore was not included in any post-randomization analysis.
b Of the 57 subjects that rolled over from Study 3001, 21 subjects were treatment-naïve as they had received placebo.
c One subject from Study 2001 who received garadacimab did not roll over immediately upon completing the study as he [redacted] and was rescreened for Study 3002 as a newly enrolled garadacimab-naïve subject in the Study 3002 iCSR2 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Figure 10-1; Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 [data cut-off dates: 13 February 2023 (all subjects), 22 May 2023 (adolescents only)] Figure 10-1.

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、CSL312 が投与された被験者は 164 例であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.1.1）。データカットオフ時点で、CSL312 を投与された被験者 164 例中 146 例（89.0%）が投与継続中であり、投与中止が 11 例（有害事象により投与中止となった 1 例を含む）、投与完了が 7 例であった。投与中止の主な理由（3 例以上）は、被験者による同意撤回及び治験依頼者による実施医療機関の中止であった。

3001 試験から 3002 試験に移行した被験者 57 例のうち 36 例は 3001 試験で CSL312（実薬）を投与され 3002 試験でも継続投与された。

第 2 相試験及び第 3 相試験のいずれにおいても、投与中止の割合は低かった。3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、CSL312 を投与された被験者の 11 例（6.7%）及びプラセボを投与された被験者 3 例（12.0%）が投与を中止した（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.1.1）。

年齢及び人種別では、CSL312 を投与された以下の被験者が併合解析に含まれた（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.1.2.1, Table 14.1.1.2.2 及び Table 14.1.1.2.3）。

- 青少年（12～17 歳）：11 例（90.9%が継続中）
- 成人（18 歳以上）：153 例（88.9%が継続中）
- 高齢者（65 歳以上）：14 例（92.9%継続中）
- 日本人：12 例（100%継続中）
- アジア人：22 例（100%継続中）

3001 試験には青少年被験者 6 例を組み入れ、全例が試験を完了した（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.1.1）。3001 試験の終了時までに 1 例が 18 歳に達し、成人として 3002 試験に移行した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.1.1）。このため、青少年被験者 5 例が 3001 試験から 3002 試験に移行し、さらに CSL312 投与歴のない新規登録の青少年被験者 5 例を 3002 試験に組み入れた。全体として、3001 試験及び 3002 試験の併合解析には青少年被験者 11 例が含まれた。成人又は青少年の分類は、当該被験者が最初に参加した試験（3001 試験又は 3002 試験）のスクリーニング時の年齢に基づいた。

部分集団別の被験者の内訳の詳細を 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.1.2.1, Table 14.1.1.2.2 及び Table 14.1.1.2.3 に示す。

本資料に示す解析を実施した ITT Analysis Set の CSL312 群には、CSL312 が投与された全 164 例を含めた。プラセボのみを投与された 1 例は、Per Protocol Analysis Set（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.2.1.2）のプラセボ群から除外した。Per Protocol Analysis Set の被験者の内訳の詳細を 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.1.2 に示す。

2.7.3.3.1.4　曝露状況

3001 試験における曝露期間の中央値は投与群間で同程度であり、CSL312 群では 0.50 年（範囲：0.5～0.5 年）、プラセボ群では 0.50 年（範囲：0.1～0.5 年）であった（表 2.7.3-4）。皮下投与回数の中央値は、CSL312 群で 6.0 回（範囲：6～6 回）、プラセボ群で 6.0 回（範囲：1

～6 回）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.6.1）。CSL312 皮下投与の総曝露期間は 19.43 人年、プラセボ皮下投与の総曝露期間は 11.29 人年であった。

3002 試験における CSL312 の曝露期間の中央値は 1.15 年（範囲：0.3～1.8 年）であった（表 2.7.3-4）。CSL312 の皮下投与回数の中央値は 14.0 回（範囲：3～22 回）（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.1）であった。CSL312 皮下投与の総曝露期間は 184.57 人年であった。

3001 試験及び 3002 試験の併合解析において、曝露の解析は ITT Analysis Set を対象に実施したが、個々の試験（3001 試験及び 3002 試験）の解析では、Safety Analysis Set を対象に実施した。しかし、これらの試験では ITT Analysis Set と Safety Analysis Set は同一である。併合解析では、CSL312 の曝露期間の中央値は 1.24 年（範囲：0.3～1.9 年）であった（表 2.7.3-4）。CSL312 の皮下投与回数の中央値は 16.00 回（範囲：3～23 回）（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.8）であった。CSL312 皮下投与の総曝露期間は 204 人年であった。CSL312 を累積で 12 ヵ月以上投与された被験者は 164 例中 139 例（84.8%）、18 ヵ月以上投与された被験者は 39 例（23.8%）であった。

2001 試験では、治療期 1（盲検期）の曝露期間の中央値は、CSL312 200 mg 群で 0.25 年（範囲：0.2～0.3 年）、プラセボ群で 0.25 年（範囲：0.2～0.3 年）であった（表 2.7.3-4）。治療期 2（非盲検期）でも CSL312 を投与した（2.7.3.2.3 参照）が、試験間で結果を比較するために、治療期 1（盲検期）の CSL312 200 mg 群及びプラセボ群を中心に記載し、治療期 2 の結果は本項では省略する。

表 2.7.3-4　曝露状況（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、3001 試験及び 3002 試験の併合解析並びに 2001 試験）（Safety Analysis Set）

	Study 3001			Study 3002[a,b]	Pooled Studies 3001 and 3002[c,d]	Study 2001	
Characteristics	**Garadacimab 200 mg (N=39)**	**Placebo (N=25)**	**Total (N=64)**	**Garadacimab 200 mg (N=161)**	**Garadacimab 200 mg (N=164)**	**TP1 Garadacimab 200 mg (N=8)**	**TP1 Placebo (N=8)**
Duration (Years) of Exposure per Subject							
Number Observed	39	25	64	161	164	8	8
Mean (SD)	0.50 (0.012)	0.45 (0.122)	0.48 (0.079)	1.15 (0. 302)	1.24 (0. 337)	0.25 (0.006)	0.25 (0.005)
Median	0.50	0.50	0.50	1.15	1.24	0.25	0.25
1st Quartile, 3rd Quartile	0.49, 0.50	0.49, 0.50	0.49, 0.50	0. 99, 1. 36	1. 07, 1.49	0.25, 0.25	0.25, 0.25
Min, Max	0.5, 0.5	0.1, 0.5	0.1, 0.5	0.3, 1. 8	0.3, 1.9	0.2, 0.3	0.2, 0.3
95% CI	(0.49, 0.50)	(0.40, 0.50)	(0.46, 0.50)	(1.10, 1.19)	(1.19, 1.30)	0.24, 0.25	0.24, 0.25
Cumulative Exposure of at least, n (%)							
≥ 6 months (ie, 182 days)	NA	NA	NA	NC	155 (94.5)	NA	NA
≥ 12 months (ie, 365 days)	NA	NA	NA	119 (73.9)	139 (84.8)	NA	NA
≥ 18 months (ie, 547 days)	NA	NA	NA	17 (10.6)	39 (23.8)	NA	NA

CI = confidence interval; IA2 = interim analysis 2; ITT = intention-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the Safety Analysis Set; n = number of subjects in the category; NA = not applicable; NC = not calculated; SD = standard deviation; TP1 = Treatment Period 1.
[a] Results from IA2 of Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].
[b] Results for the All Treated Subjects Analysis Set, since no ITT Analysis Set was defined in Study 3002.
[c] Results for the ITT Analysis Set.
[d] In the pooled Studies 3001 and 3002, N refers to unique subjects receiving treatment with garadacimab.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.6.1; Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 [data cut-off dates: 13 February 2023 (all subjects), 22 May 2023 (adolescents only)] Table 14.1.6.1; Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.8; Module 5.3.5.1, Study 2001 CSR Table 14.1.7.1.1.

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項では、個々の臨床試験の有効性の結果の比較及び有効性の併合解析（3001 試験及び 3002 試験）の結果を示す。最初に 3001 試験（ピボタル試験）の有効性の結果を示し、続いて実施中の非盲検継続投与試験である 3002 試験及び併合解析の結果を示す。最後に 2001 試験の治療期 1（盲検期）から得られた追加的な有効性データとして示す（この有効性データの比較に関する詳細については 2.7.3.3 参照）。

有効性の結果を評価項目別に以下の項に要約する。

- 月間 HAE 発作回数（2.7.3.3.2.1）
- 観察期に対する治療期の HAE 発作回数の減少率（2.7.3.3.2.2）
- レスポンダーの割合（2.7.3.3.2.3）
- 要時治療を要した月間 HAE 発作回数（2.7.3.3.2.4）
- 中等度又は重度の月間 HAE 発作回数（2.7.3.3.2.5）
- HAE の初回発作発現までの期間及び HAE の最長無発作期間*（2.7.3.3.2.6）
  *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。
- SGART 及び IGART（2.7.3.3.2.7）
- 被験者報告アウトカム（2.7.3.3.2.8）

3001 試験及び 3002 試験の併合解析における部分集団の結果の比較を 2.7.3.3.3 に示す。

全体として、個々の試験の対象集団は類似しており、目的とする HAE 患者集団を代表するものであった。CSL312 の結果は試験間及び評価項目間で類似しており、一貫していた。

2.7.3.3.2.1　月間 HAE 発作回数

3001 試験、3002 試験及び 2001 試験並びに併合解析において、月間 HAE 発作回数の平均値は一貫して低く（0.05～0.27 回／月）、中央値はいずれも 0.00 回／月であった。

2.7.3.3.2.1.1　3001 試験

3001 試験の主要評価項目は、月間 HAE 発作回数とした。月間 HAE 発作回数はプラセボ群と比較して CSL312 群で統計的に有意に低かった（H01：$p<0.001$、両側 Wilcoxon 検定）（表 2.7.3-5）。6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、CSL312 群で 0.27（0.683）回、プラセボ群で 2.01（1.341）回であり、中央値は、CSL312 群で 0.00 回、プラセボ群で 1.35 回であった。また、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−86.51（95% CI：[−95.68, −57.84]）%であった（H02：$p<0.001$、両側 Wilcoxon 検定）。月間 HAE 発作回数の中央値では 100%減少した（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-10）。

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、プラセボ群で 2.068（95% CI：

[1.4895, 2.8724]）回であり、プラセボ群と比較して CSL312 群で 89.211%減少した（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-4）。

表 2.7.3-5　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）

	Garadacimab 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

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.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 11-3

2.7.3.3.2.1.2　3002 試験

月間 HAE 発作回数は、3002 試験の副次評価項目であった。データカットオフ時点で、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与したとき、治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.16（0.370）回、中央値は 0.00 回であった（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6　月間 HAE 発作回数（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）

	Garadacimab (N=161)
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month – Treatment Period	
Number Observed	161
Mean (SD)	0.16 (0. 370)
Median	0.00
1st Quartile, 3rd Quartile	0.00, 0.13
Min, Max	0.0, 1.9
95% Confidence Interval Mean	[0.10, 0.22]
95% Confidence Interval Median	[0.00, 0.00]

ATS = All Treated Subjects; HAE = hereditary angioedema; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the ATS Analysis Set; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)] Table 14.2.1.1.1

2.7.3.3.2.1.3　3001 試験と 3002 試験の併合解析

3001 試験及び 3002 試験の併合解析において、CSL312 投与期間の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.17（0.40）回、中央値は 0.00 回であった（表 2.7.3-7）。

CSL312 投与期間の年間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 2.07（4.79）回、中央値は 0.00 回であった（表 2.7.3-7）。

併合解析において、3001 試験でプラセボを投与された被験者におけるプラセボ投与時と CSL312 投与時の月間 HAE 発作回数を比較した減少率の平均値（標準偏差）は 89.3%（16.97）、中央値は 100%であった。投与開始後 2 週間のデータを除外した解析においても同様の結果であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.4）。

月間 HAE 発作回数を期間別（6 ヵ月間）に評価したところ、CSL312 に対する一貫した治療効果が認められた（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.1.4）。

PP Analysis Set の結果は、ITT Analysis Set と一貫していた（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.1.2）。

3001 試験のプラセボ群から移行した被験者における投与開始後 31 日間の月間 HAE 発作回数を 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.1.5 に示す。

表 2.7.3-7　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）

	Garadacimab (N=164)
Number of Evaluable Subjects, n (%)	164 (100)
Number of HAE Attacks during Treatment Period	395
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month	
Mean (SD)	0.17 (0.40)
Median	0.00
Min, Max	0, 3
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 0.1
95% CI	(0.1, 0.2)
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Year	
Mean (SD)	2.07 (4.79)
Median	0.00
Min, Max	0, 32
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 1.8
95% CI	(1.3, 2.8)

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 the ITT Analysis Set. The number of evaluable subjects included those with a Treatment Period of at least 30 days.
Data from completed Study 3001 and ongoing Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].
Source: Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.1.1

2.7.3.3.2.1.4　2001 試験

2001 試験の治療期 1（盲検期）において、CSL312 200 mg の投与は、月間 HAE 発作回数がプラセボと比べて統計的に有意に低かった（p<0.001）（表 2.7.3-8）。月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 4.24（1.801）回、CSL312 200 mg 群で 0.05（0.127）回であった。プラセボ群に対する月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率は、CSL312 200 mg 群で 98.94%であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.2.2.2.1）。

表 2.7.3-8　C1-INH HAE 被験者における月間 HAE 発作回数（回／月）、治療期 1（ITT Analysis Set、2001 試験）

	Garadacimab 200 mg (N=8)	**Placebo (N=8)**
Number of Evaluable Subjects, n (%)	8 (100.0)	8 (100.0)
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month		
Mean (SD)	0.05 (0.127)	4.24 (1.801)
Median	0.00	4.61
Min, Max	0.00, 0.36	1.40, 7.16
1st Quartile, 3rd Quartile	0.00, 0.00	3.13, 4.95
95% CI	(-0.06, 0.15)	(2.74, 5.75)
Two-sided Mann-Whitney Test, p-value		< 0.001

C1-INH HAE = hereditary angioedema with C1-esterase inhibitor deficiency; 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.
Source: Module 5.3.5.1, Study 2001 CSR Table 14.2.1.1.1

2.7.3.3.2.2　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、3002 試験及び 2001 試験、並びに併合解析において、各被験者の観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の中央値は 100%であり、平均値は 90.67%～99.26%で一貫して高かった。

2.7.3.3.2.2.1　3001 試験

3001 試験では、観察期に対する治療期（6 ヵ月間）の月間 HAE 発作の回数の減少率の平均値（標準偏差）及び中央値は、CSL312 群でそれぞれ 90.67%（22.433%）及び 100%、プラセボ群でそれぞれ 20.21%（42.661%）及び 8.45%であった（名目上の p 値：p<0.001）（表 2.7.3-9）。

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、CSL312 群では治療期前半 3 ヵ月間で 91.10%（21.255%）、後半 3 ヵ月間で 90.12%（25.624%）であり、早期の治療効果が示された。その効果は 6 ヵ月間の治療期間を通じて概ね持続した（表 2.7.3-9）。

表 2.7.3-9　観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率（ITT Analysis Set、3001 試験）

	Garadacimab 200 mg (N=39)	**Placebo (N=25)**
Study Period: 6-Month Treatment		
Number of Evaluable Subjects, n	39	24
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month (%) [a]		
Mean (SD)	90.67 (22.433)	20.21 (42.661)
Median (Min, Max)	100.00 (-5.8, 100.0)	8.45 (-62.4, 91.8)
1st Quartile, 3rd Quartile	89.78, 100.00	-11.76, 56.96
95% CI	(83.40, 97.94)	(2.20, 38.22)
Comparison Garadacimab vs. Placebo Two-sided Wilcoxon Test, Nominal p-value	< 0.001	
Study Period: First 3-Month Treatment		
Number of Evaluable Subjects, n	39	24
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month (%) [a]		
Mean (SD)	91.10 (21.255)	18.89 (53.837)
Median (Min, Max)	100.00 (1.8, 100.0)	22.82 (-124.5, 100.0)
1st Quartile, 3rd Quartile	87.64, 100.00	-7.43, 62.73
95% CI	(84.21, 97.99)	(-3.85, 41.62)
Study Period: Second 3-Month Treatment		
Number of Evaluable Subjects, n	39	22
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month (%) [a]		
Mean (SD)	90.12 (25.624)	29.87 (55.529)
Median (Min, Max)	100.00 (-35.1, 100.0)	37.89 (-133.3, 100.0)
1st Quartile, 3rd Quartile	89.49, 100.00	-13.14, 82.97
95% CI	(81.82, 98.43)	(5.25, 54.49)

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.
[a] 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 Period / time-normalized number of HAE attacks per month during Run-in Period)].
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 11-5

2.7.3.3.2.2.2　3002 試験

3002 試験では、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 94.67%（11.983%）、中央値は 100%（範囲：30.1%～100.0%）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.1.2）。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（5.3.5.1, 3002 iCSR2 Table 14.2.2.2）。

2.7.3.3.2.2.3　3001 試験と 3002 試験の併合解析

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、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（標準偏差）は 94.23%（12.83%）、中央値は 100%であった（表 2.7.3-10）。

最初の 2 週間のデータを除外して、月間 HAE 発作回数の減少率を評価したところ、同様の結果が認められた（表 2.7.3-10）。さらに、6 ヵ月間ごとに評価したところ、CSL312 に対する一貫した治療効果が認められた（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.1.2）。

表 2.7.3-10　観察期に対する治療期の HAE 発作回数の減少率（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）

	Garadacimab (N=164)
Study Period: Entire Treatment Period	
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month[a]	
Number Observed	164
Mean (SD)	94.23 (12.83)
Median	100.00
1st Quartile, 3rd Quartile	95.1, 100.0
Min, Max	30, 100
95% CI (mean)	(92.3, 96.2)
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month Excluding First Two Weeks[b]	
Number Observed	164
Mean (SD)	94.22 (13.36)
Median	100.00
1st Quartile, 3rd Quartile	95.2, 100.0
Min, Max	19, 100
95% CI (mean)	(92.2, 96.3)

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intention-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation.
a 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)].
b Derived following Footnote “a” excluding the first 2 weeks after first study drug administration.
Note: Data from completed Study 3001 and ongoing Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].
Source: Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.1.1

2.7.3.3.2.2.4　2001 試験

2001 試験では、治療期 1（盲検期）では、観察期に対する治療期の HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）及び中央値は、CSL312 200 mg 群でそれぞれ 99.26%（2.086%）及び 100%、プラセボ群でそれぞれ 9.76%（38.534%）及び 27.10%であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.2.2.2.1）。

2.7.3.3.2.3　レスポンダーの割合

全試験で、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。

3001 試験、3002 試験及び 2001 試験並びに併合解析において、CSL312 投与によるレスポンダーの割合は一貫して高かった（94.9%～100%）。同様に、無発作の被験者の割合も一貫して高かった（57.3%～87.5%）。

2.7.3.3.2.3.1　3001 試験

3001 試験では、レスポンダーは CSL312 群で 39 例中 37 例（94.9%）、プラセボ群では 24 例中 8 例（33.3%）であった（表 2.7.3-11）。月間 HAE 発作回数の減少率が 70%以上の被験者の割合は、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。月間 HAE 発作回数の減少率が 90%以上の被験者の割合は、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。

治療期中に無発作の被験者は、CSL312 群で 39 例中 24 例（61.5%）、プラセボ群で 0 例であった（名目上の p 値：$p<0.001$）（表 2.7.3-11）。CSL312 群では、投与期前半 3 ヵ月間の無発作の被験者数は 28 例（71.8%）、後半 3 ヵ月間の無発作の被験者数は 27 例（69.2%）であったことから、早期の治療効果が示され、その効果は治療期間を通じて概ね持続した。治療期前半 3 ヵ月間の無発作の被験者数の割合は、CSL312 群の方がプラセボ群（2 例［8.3%］）より統計的に有意に高かった（H03：$p<0.001$、Fisher の正確検定）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-6）。

表 2.7.3-11　レスポンダーの解析（ITT Analysis Set、3001 試験）

	Garadacimab 200 mg (N=39)	**Placebo (N=25)**
Study Period: 6-Month Treatment		
Number of Evaluable Subjects, n	39	24
Responders with Reduction of ≥ 50%, n (%)	37 (94.9)	8 (33.3)
95% Wilson CI for the Percentage of Responders [a]	(83.11, 98.58)	(17.97, 53.29)
Reduction of ≥ 70%, n (%)	36 (92.3)	4 (16.7)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of ≥ 70% [a]	(79.68, 97.35)	(6.68, 35.85)
Reduction of ≥ 90%, n (%)	29 (74.4)	2 (8.3)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of ≥ 90% [a]	(58.92, 85.43)	(2.32, 25.85)
Reduction of 100% (Attack-free), n (%)	24 (61.5)	0
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of 100% [a]	(45.90, 75.11)	(0.00, 13.80)
Fisher Exact Test, Nominal p-value	< 0.001	

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intention to treat; N = number of subjects in the ITT Analysis Set.
[a] The 95% CI is based on Wilson's asymptotic confidence limits.
Notes: Percentages are based on the number of subjects included in the analysis. The percentage reduction in the time-normalized number of HAE attacks per month is calculated as 100 * [1 - (time-normalized number of HAE attacks per month under garadacimab treatment or placebo / time-normalized number of HAE attacks per month during Run in)]. Subjects whose time-normalized number of HAE attacks per month cannot be calculated in any of the periods were excluded from the analysis.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 11-6

2.7.3.3.2.3.2　3002 試験

3002 試験では、レスポンダーは 161 例中 158 例（98.1%）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は 93.8%（161 例中 151 例）であり、90%以上の被験者の割合は 85.1%（161 例中 137 例）であった。被験者の多く（161 例中 96 例［59.6%］）は無発作であった（曝露期間の中央値 13.83 ヵ月）。

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（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.2.3）。

表 2.7.3-12　レスポンダーの解析（All Treated Subjects Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）

	Garadacimab (N=161)
Responders with Reduction of ≥ 50%, n (%)	158 (98.1)
95% Wilson CI for the Percentage of Responders	94.7, 99.4
Reduction of ≥ 70%, n (%)	151 (93.8)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of ≥ 70%	88.9, 96.6
Reduction of ≥ 90%, n (%)	137 (85.1)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of ≥ 90%	78.8, 89.8
Reduction of 100% (Attack-free), n (%)	96 (59.6)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of 100%	51.9, 66.9

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the All Treated Subjects Analysis Set.
Notes: The percentage reduction in the time-normalized number of HAE attacks per month is calculated as 100*[1 – (time-normalized number of HAE attacks per month under garadacimab treatment in Study 3002 / time normalized number of HAE attacks per month during Run-in)].
At the time of the data cut-off date (13 February 2023 [all subjects]), the median (min, max) duration of exposure was 13.83 months (3.0, 21.1).
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects), 22 May 2023 (adolescents only)] Table 14.2.1.3 and Table 14.1.6.1

2.7.3.3.2.3.3　3001 試験と 3002 試験の併合解析

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、レスポンダーは 164 例中 159 例（96.95%）（表 2.7.3-13）であった（曝露期間の中央値 14.93 ヵ月［範囲：3.0～22.3 ヵ月］）（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.1.8）。観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率が 70%以上、90%以上、100%の被験者数及び割合は以下のとおりであった。

- 70%以上の減少：164 例中 154 例（93.90%）
- 90%以上の減少：164 例中 136 例（82.93%）
- 100%の減少（無発作）：164 例中 94 例（57.32%）

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（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.3.2）。

表 2.7.3-13　レスポンダーの解析（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）

	Garadacimab (N=164)
Study Period: Entire Treatment Period	
Subjects Included in the Analysis, n	164
Responders with Reduction of ≥ 50%, n (%)	159 (96.95)
95% Wilson CI for the Percentage of Responders[a]	(93. 1, 98.7)
Reduction of ≥ 70%, n (%)	154 (93.90)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of ≥ 70%[a]	(89.1, 96.7)
Reduction of ≥ 90%, n (%)	136 (82.93)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of ≥ 90%[a]	(76.4, 87.9)
Reduction of 100% (attack-free), n (%)	94 (57.32)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of 100%[a]	(49.7, 64.6)
Subjects with Reduction of ≤ 50%, n (%)	5 (3.05)
Subjects with Reduction of > 50% and ≤ 70%, n (%)	5 (3.05)
Subjects with Reduction of > 70% and ≤ 90%, n (%)	18 (10.98)
Subjects with Reduction of > 90%, n (%)	136 (82.93)

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intention-to-treat; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; n = number of subjects in the specified category.
a　The 95% CI is based on Wilson's asymptotic confidence limits.
Notes: The percentage reduction in the time-normalized number of HAE attacks per month is calculated as 100*[1 – (time-normalized number of HAE attacks per month under treatment / time-normalized number of HAE attacks per month during Run-in Period)]. Subjects whose time-normalized number of HAE attacks per month cannot be calculated in any of the periods are excluded from the analysis.
At the time of the data cut-off date (13 February 2023 [all subjects]), the median (min, max) duration of exposure was 14.93 months (3.0, 22.3)
Data from completed Study 3001 and ongoing Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].
Source: Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.3.1 and Table 14.1.8.

3001 試験でプラセボを投与され、3002 試験で CSL312 投与に移行した被験者 21 例中 11 例（52.38%）で HAE 発作回数の減少率は 100%（無発作）であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.5）。

2.7.3.3.2.3.4　2001 試験

2001 試験では、治療期 1 のプラセボ群（盲検期）のレスポンダーは 0 例であり、CSL312 200 mg 群のレスポンダーは 8 例中 8 例（100%）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.2.2.1.1）。

月間 HAE 発作回数が 70%以上減少した被験者数及び割合は、プラセボ群で 0 例、CSL312 200 mg 群で 8 例中 8 例（100.0%）であった。

月間 HAE 発作回数の減少率が 90%以上の被験者数及び割合は、プラセボ群で 0 例、CSL312 200 mg 群で 8 例中 8 例（100.0%）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-7）。

月間 HAE 発作回数の減少率が 100%（無発作）の被験者数及び割合は、プラセボ群で 0 例、CSL312 200 mg 群で 8 例中 7 例（87.5%）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-9）。

2.7.3.3.2.4　要時治療を要した月間 HAE 発作回数

3001 試験及び 3002 試験並びに併合解析では、要時治療を要した月間 HAE 発作回数の中央値はいずれも 0.00 回／月であり、平均値は一貫して低かった（0.14～0.23 回／月）。

2.7.3.3.2.4.1　3001 試験

3001 試験では、要時治療（要時治療薬の投与［5.3.5.1, 3001 CSR Section 9.7.4.6.2 に定義］）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）がプラセボ群（1.86［1.412］回／月）よりも低かった（名目上の p 値：p<0.001）。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。要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値は、CSL312 群でプラセボ群より約 88%減少した（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.2.2.2.1）。

2.7.3.3.2.4.2　3002 試験

3002 試験では、治療期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 0.14（0.358）回／月、中央値は 0.00 回／月（範囲：0.0～1.9 回／月）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.1.4）。要時治療を必要としなかった被験者の割合は、Month 1～3 の 79.5%（161 例中 128 例）から Month 19～21 で 100%（22 例中 22 例）の範囲であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.2.4）。

2.7.3.3.2.4.3　3001 試験と 3002 試験の併合解析

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.15（0.39）回／月、中央値は 0.00 回／月（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.2）であった。

2.7.3.3.2.4.4　2001 試験

2001 試験では、要時治療を要した月間 HAE 発作回数を特に評価しなかったが、要時治療薬を使用した HAE 発作回数を解析した。治療期 1（盲検期）では、被験者あたりの治療を要した HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、CSL312 200 mg 群（0.1［0.35］回／人）と比較してプラセボ群（11.1［4.85］回／人）で高かった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.2.2.5.1）。

2.7.3.3.2.5　中等度又は重度の月間 HAE 発作回数

3001 試験及び 3002 試験では、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の中央値はいずれも 0.00 回／月であり、平均値は一貫して低かった（0.13 回／月及び 0.11 回／月）。

2.7.3.3.2.5.1　3001 試験

中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、CSL312 群（0.13［0.296］回／月）がプラセボ群（1.35［1.166］回／月）よりも低かった（名目上の p 値：p<0.001）。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。中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値は、プラセボ群と比較して CSL312 群で 90%減少した（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.2.2.3）。6 ヵ月間の治療期中に、CSL312 群で発現した HAE 発作の多くは軽度であり（軽度 54.0%、中等度 36.5%、重度 9.5%）、プラセボ群で発現した HAE 発作の多くは中等度であった（軽度 34.8%、中等度 57.2%、重度 8.0%）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.2.3）。

2.7.3.3.2.5.2　3002 試験

3002 試験では、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は治療期で 0.11（0.277）回／月であり、観察期の 2.59（2.112）回／月より低かった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.1.5）。中央値は、治療期で 0.00 回／月、観察期で 1.96 回／月であった。中等度及び重度の発作が発現しなかった被験者の割合は、Months 1～3 の 80.7%（161 例中 130 例）から Months 19～21 で 100%（22 例中 22 例）の範囲であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.2.5）。要時治療を要した中等度及び重度の月間 HAE 発作回数を解析したところ、同様の結果が示された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.2.6）。

2.7.3.3.2.5.3　3001 試験と 3002 試験の併合解析

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の評価をしなかった。

2.7.3.3.2.5.4　2001 試験

2001 試験では、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数を評価しなかったが、中等度又は重度の HAE 発作の発現回数について解析した。治療期 1（盲検期）では、HAE 発作は CSL312 200 mg 群（8 例）で 1 件（中等度）発現し、プラセボ群（8 例）では 95 件（中等度：43 件、重度：20 件）発現した（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-11）。

プラセボ群では、全被験者に中等度の HAE 発作が発現し、重度の HAE 発作は 8 例中 5 例（62.5%）に発現した。対照的に、CSL312 200 mg 群では、中等度の HAE 発作が発現したのは 1 例のみであり、重度の発作は認められなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-11）。

2.7.3.3.2.6　HAE の初回発作までの期間及び最長無発作期間

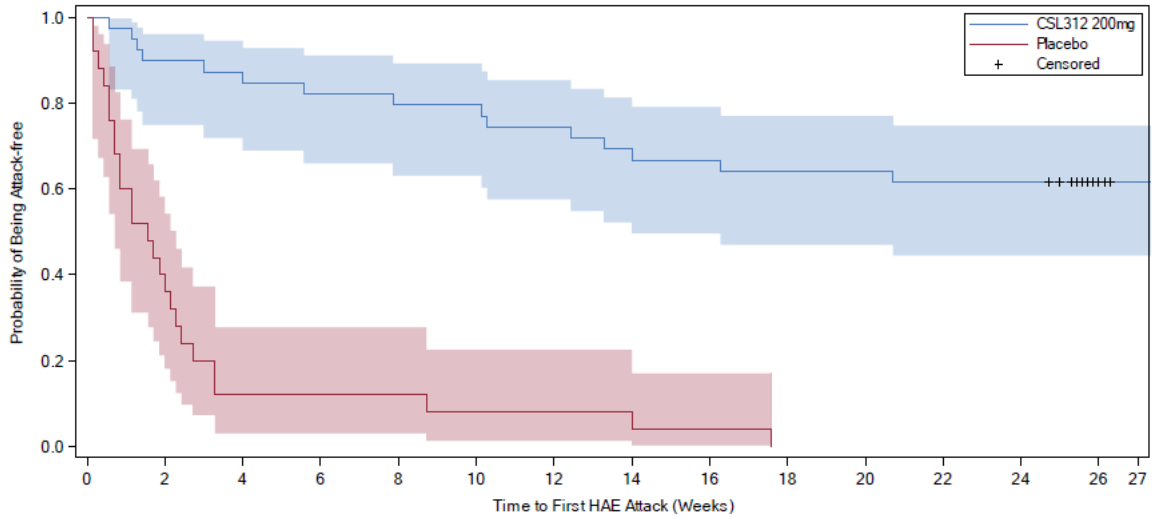
2.7.3.3.2.6.1　3001 試験

3001 試験のプラセボ群では無発作の被験者は認められなかったのに対し、CSL312 群では 6 ヵ月間の治療期中、Day 1 を起点として無発作であった被験者が 39 例中 24 例（61.5%）、

Day 14 を起点として無発作であった被験者が 39 例中 25 例（64.1%）であった。Day 1 を起点とした HAE 発作の初回発現までの期間を図 2.7.3-4 に示す。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（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-16）。

3001 試験では HAE の最長無発作期間（無発作期間の最大値）を算出しなかった。本試験の治療期は最長 6 ヵ月間であることから、この期間が無発作の被験者の最長無発作期間である。

図 2.7.3-4　HAE 発作の初回発現までの期間（起点：Day 1）—Kaplan-Meier 曲線と 95%信頼区間（Safety Analysis Set、3001 試験）



HAE = hereditary angioedema.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Figure 11-2

2.7.3.3.2.6.2　3002 試験

3002 試験では、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及び最長無発作期間を算出した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.5.1）。

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。

全 161 例の Kaplan-Meier 法による最長無発作期間の第 1 四分位は 419.0 日であり、無発作期間の最小値は 32.0 日、最大値は 419.0 日であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2, Table 14.2.5.2）。事後解析であるが、特に、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。

2.7.3.3.2.6.3　3001 試験と 3002 試験の併合解析

3001 試験及び 3002 試験の併合解析において、HAE の初回発作までの期間の解析は CSL312 の初回投与日に基づき算出した。

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 164 例中 94 例（57.3%）、CSL312 の曝露の中央値は 14.93 ヵ月（範囲：3.0～22.3 ヵ月）（1.24 年［範囲：0.3～1.9 年］）であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.3.2, Table 14.1.8 及び Figure 14.2.3.2.1）。50%以上の被験者が無発作であった。Kaplan-Meier 曲線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。Day 14 を起点とした初回発作までの期間を評価した場合も同様の結果であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.3.2 及び Figure 14.2.3.2.2）。

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（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.3.1）。

2.7.3.3.2.6.4　2001 試験

2001 試験について HAE の初回発作までの期間を解析した。しかし、治療期 1（盲検期）の期間が短いことを考慮すると、データは限定的であるため、本項では省略する。本解析の詳細を 5.3.5.1, 2001 CSR Statistical Appendix 16.1.9-14.2.2.1.1～16.1.9-14.2.2.3.4 に示す。

2.7.3.3.2.7　SGART 及び IGART

2.7.3.3.2.7.1　3001 試験

3001 試験では、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）。CSL312 群の 81.6%（38 例中 31 例）が「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価したのに対し、プラセボ群では 33.3%（24 例中 8 例）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-11）。

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（名目上の p 値：p<0.001）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.2.4.4）。

2.7.3.3.2.7.2　3002 試験

3002 試験では、2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、118 例が Month 12 来院時の SGART の評価を完了していた。Month 12 来院時には、110 例（93.2%）（95% CI：[87.19, 96.52]）が「中等度の改善」又は「著明な改善」と回答した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-5）。

Month 12 の来院時に、新規登録被験者の 57 例中 52 例（91.2%）（95% CI：[81.06, 96.19]）及び 3001 試験又は 2001 試験からの継続被験者の 61 例中 58 例（95.1%）（95% CI：[86.51, 98.31]）が CSL312 による治療に「中等度の改善」又は「著明な改善」と回答した。

2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、治験責任医師は 119 例について Month 12 来院時に IGART の評価を完了していた。Month 12 の来院時に、治験責任医師は 119 例中 117 例（98.3%）（95% CI：[94.08, 99.54]）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（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-6）。

2.7.3.3.2.7.3　3001 試験と 3002 試験の併合解析

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、SGART 及び IGART の評価をしなかった。

2.7.3.3.2.7.4　2001 試験

2001 試験では、CSL312 200 mg 群の全 8 例が SGART で「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価したのに対し、プラセボ群では 8 例中 1 例（12.5%）のみが「著明な改善」と評価し、「中等度の改善」と評価した被験者はいなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-21）。

IGART について、治験責任医師は CSL312 200 mg 群の全被験者について「中等度の改善」又は「著明な改善」であると評価した。プラセボ群では、「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価された被験者はいなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-22）。

2.7.3.3.2.8　被験者報告アウトカム

2.7.3.3.2.8.1　3001 試験

3001 試験では、被験者報告アウトカムの解析により、AE-QoL、EQ-5D-5L 及び WPAI:GH について CSL312 の効果をプラセボと比較した。

AE-QoL については、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プラセボ群よりも良好であった（各スコアの名目上の p 値：$p<0.05$）（表 2.7.3-14 及び 5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.2.4.1.2）。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（表 2.7.3-14）。Day 182 までに、合計スコアで MCID（6 ポイント以上の改善）を達した被験者の割合は、CSL312 群で 87.9%、プラセボ群で 55.0%であった（名目上の p 値：$p=0.004$）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.2.4.1.3）。

表 2.7.3-14　来院時点別の AE-QoL スコアの推移（ITT Analysis Set、3001 試験）

	Baseline / Day 1		Day 31		Day 182	
Domain	**CSL312 200 mg (N = 39)**	**Placebo (N = 25)**	**CSL312 200 mg (N = 39)**	**Placebo (N = 25)**	**CSL312 200 mg (N = 39)**	**Placebo (N = 25)**
Functioning						
Number Observed	34	22	35	22	34	21
Mean (SD)	43.199 (21.0050)	42.045 (25.9623)	7.500 (13.7934)	36.364 (27.1841)	6.434 (16.4631)	42.262 (30.6125)
95% CI	(35.870, 50.528)	(30.534, 53.556)	(2.762, 12.238)	(24.311, 48.416)	(0.690, 12.178)	(28.327, 56.197)
Number Observed for change	NA	NA	34	21	33	20
Change from Baseline [a], Mean (SD)	NA	NA	-35.478 (20.1627)	-7.738 (18.3184)	-35.795 (23.2426)	1.875 (29.6012)
95% CI	NA	NA	(-42.513, -28.443)	(-16.077, 0.600)	(-44.037, -27.554)	(-11.979, 15.729)
Fatigue / Mood						
Number Observed	34	22	35	22	34	21
Mean (SD)	34.559 (19.4378)	42.273 (27.9765)	19.143 (22.8321)	38.636 (24.8894)	13.824 (18.7107)	37.857 (29.8986)
95% CI	(27.777, 41.341)	(29.869, 54.677)	(11.300, 26.986)	(27.601, 49.672)	(7.295, 20.352)	(24.247, 51.467)
Number Observed for change	NA	NA	34	21	33	20
Change from Baseline [a], Mean (SD)	NA	NA	-16.618 (21.4872)	-4.762 (13.2737)	-21.061 (22.8705)	-5.750 (27.0611)
95% CI	NA	NA	(-24.115, -9.120)	(-10.804, 1.280)	(-29.170, -12.951)	(-18.415, 6.915)
Fears / Shame						
Number Observed	34	22	35	22	34	21
Mean (SD)	44.240 (20.1011)	51.515 (24.1778)	20.119 (21.2095)	47.159 (24.1039)	15.319 (17.9060)	46.230 (27.3831)
95% CI	(37.227, 51.254)	(40.795, 62.235)	(12.833, 27.405)	(36.472, 57.846)	(9.071, 21.566)	(33.766, 58.695)
Number Observed for change	NA	NA	34	21	33	20
Change from Baseline [a], Mean (SD)	NA	NA	-24.387 (26.6527)	-3.571 (11.7324)	-28.030 (24.1000)	-2.500 (18.6045)
95% CI	NA	NA	(-33.687, -15.088)	(-8.912, 1.769)	(-36.576, -19.485)	(-11.207, 6.207)
Nutrition						
Number Observed	34	22	35	22	34	21
Mean (SD)	23.897 (20.2652)	26.705 (29.9542)	7.857 (14.2476)	23.864 (31.7892)	6.250 (19.2791)	24.405 (34.5679)
95% CI	(16.826, 30.968)	(13.424, 39.985)	(2.963, 12.751)	(9.769, 37.958)	(-0.477, 12.977)	(8.670, 40.140)
Number Observed for change	NA	NA	34	21	33	20
Change from Baseline [a], Mean (SD)	NA	NA	-15.809 (18.0248)	-4.167 (16.9251)	-16.667 (23.3157)	-0.625 (16.4612)
95% CI	NA	NA	(-22.098, -9.520)	(-11.871, 3.538)	(-24.934, -8.399)	(-8.329, 7.079)

	Baseline / Day 1		Day 31		Day 182	
Domain	**CSL312 200 mg (N = 39)**	**Placebo (N = 25)**	**CSL312 200 mg (N = 39)**	**Placebo (N = 25)**	**CSL312 200 mg (N = 39)**	**Placebo (N = 25)**
Total Score						
Number Observed	34	22	35	22	34	21
Mean (SD)	38.754 (15.0184)	43.650 (21.4428)	15.420 (16.5280)	39.372 (20.6428)	11.721 (15.6241)	40.266 (24.0767)
95% CI	(33.514, 43.995)	(34.143, 53.157)	(9.743, 21.098)	(30.219, 48.524)	(6.270, 17.173)	(29.307, 51.226)
Number Observed for change	NA	NA	34	21	33	20
Change from Baseline [a], Mean (SD)	NA	NA	-23.702 (15.8377)	-4.972 (10.1830)	-26.471 (17.8943)	-2.206 (19.1296)
95% CI	NA	NA	(-29.228, -18.176)	(-9.607, -0.337)	(-32.816, -20.126)	(-11.159, 6.747)

C1 INH HAE = HAE with C1 INH deficiency; CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intention to treat; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; NA = not applicable; SD = standard deviation.

[a] Change = Change from baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from baseline derived as: visit value – baseline value.

Notes: Angioedema Quality of Life is only answered from subjects of age ≥ 18 years. The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.

Source: 表 2.7.3-36（付録 1）

EQ-5D-5L では、HSV 及び VAS スコアの平均値は、CSL312 群がプラセボ群よりも若干改善した（高スコアはより良好な健康状態を示す）。HSV スコアの平均値（標準偏差）は、CSL312 群で Day 1 の 0.891（0.1509）から Day 91 の 0.937（0.0913）及び Day 182 の 0.942（0.1256）に増加したが、プラセボ群では同程度であった（Day 1：0.876［0.1671］、Day 91：0.818（0.1785）、Day 182：0.858［0.1777］）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.2.4.2.1）。CSL312 群では、VAS スコアの平均値（標準偏差）が Day 1 の 85.784（15.6563）から Day 91 の 89.895（13.7207）及び Day 182 の 92.342（10.3278）に増加した。プラセボ群では、VAS スコアの平均値（標準偏差）は Day 1 に 82.625（18.7334）であったが、Day 91 の 77.190（17.6256）及び Day 182 の 75.652（20.0604）に減少した。この HSV スコアの差は主に、CSL312 群では疼痛及び不快感スコアの改善、プラセボ群では疼痛及び不快感スコアの悪化によるものであった。

ベースライン（Day 1）の WPAI:GH のスコアは投与群間で不均衡であったが、CSL312 群では Day 1 から Day 182 にかけて活動障害の平均スコアに改善が認められた（変化量［95%CI］：−25.6［−38.2, −13.0］）。プラセボ群では顕著な変化は認められなかった（表 2.7.3-15）。

表 2.7.3-15　ドメイン別 WPAI:GH スコアの推移（ITT Analysis Set、3001 試験）

	Absenteeism		Presenteeism		Work Productivity Loss		Activity Impairment	
	CSL312 200 mg (N = 39)	Placebo (N = 25)	CSL312 200 mg (N = 39)	Placebo (N = 25)	CSL312 200 mg (N = 39)	Placebo (N = 25)	CSL312 200 mg (N = 39)	Placebo (N = 25)
Day 1								
Number Observed	18	16	18	16	18	16	35	22
Mean (SD)	7.860 (17.806)	0.935 (2.8783)	26.667 (25.205)	11.250 (16.6833)	32.270 (28.5855)	11.787 (17.7968)	32.571 (31.9322)	24.545 (25.9537)
95% CI	(-0.995, 16.715)	(-0.599, 2.469)	(14.132, 39.201)	(2.360, 20.140)	(18.055, 46.485)	(2.304, 21.270)	(21.602, 43.541)	(13.038, 36.053)
Day 31								
Number Observed	21	13	21	13	21	13	37	21
Mean (SD)	0.000 (0.000)	4.103 (10.3775)	9.524 (21.0894)	24.615 (29.8930)	9.524 (21.0894)	26.564 (31.2716)	11.892 (24.2485)	34.286 (25.9945)
95% CI	ND	(-2.168, 10.374)	(-0.076, 19.124)	(6.551, 42.680)	(-0.076, 19.124)	(7.667, 45.461)	(3.807, 19.977)	(22.453, 46.118)
Day 61								
Number Observed	20	16	20	16	20	16	36	21
Mean (SD)	2.192 (6.3032)	5.924 (15.3699)	10.500 (22.589)	28.750 (22.4722)	11.337 (24.3251)	31.198 (25.6438)	8.889 (21.6172)	33.333 (23.3095)
95% CI	(-0.758, 5.142)	(-2.266, 14.114)	(-0.072, 21.072)	(16.775, 40.725)	(-0.047, 22.722)	(17.534, 44.863)	(1.575, 16.203)	(22.723, 43.944)
Day 91								
Observed Number	21	17	21	17	21	17	36	19
Mean (SD)	2.381 (10.9109)	5.822 (16.4368)	0.952 (3.0079)	15.882 (25.0147)	3.333 (11.1056)	17.935 (28.5452)	8.889 (18.1703)	26.316 (28.3256)
95% CI	(-2.586, 7.348)	(-2.629, 14.273)	(-0.417, 2.322)	(3.021, 28.744)	(-1.722, 8.389)	(3.259, 32.612)	(2.741, 15.037)	(12.663, 39.968)
Day 121								
Number Observed	22	19	22	19	22	19	35	20
Mean (SD)	4.305 (13.2996)	9.649 (19.4966)	5.000 (14.3925)	22.632 (31.0630)	8.150 (19.9085)	27.632 (33.5149)	7.429 (18.9958)	34.500 (32.1959)
95% CI	(-1.592, 10.202)	(0.252, 19.046)	(-1.381, 11.381)	(7.660, 37.603)	(-0.677, 16.977)	(11.478, 43.785)	(0.903, 13.954)	(19.432, 49.568)
Day 151								
Number Observed	23	16	23	16	23	16	36	18
Mean (SD)	4.018 (17.3934)	9.355 (15.8733)	3.043 (8.7567)	34.375 (34.2479)	7.062 (18.8053)	38.233 (36.0963)	6.667 (14.1421)	36.111 (36.3219)
95% CI	(-3.503, 11.540)	(0.896, 17.813)	(-0.743, 6.830)	(16.126, 52.624)	(-1.070, 15.194)	(18.998, 57.467)	(1.882, 11.452)	(18.049, 54.174)

	Absenteeism		Presenteeism		Work Productivity Loss		Activity Impairment	
	CSL312 200 mg (N = 39)	**Placebo (N = 25)**	**CSL312 200 mg (N = 39)**	**Placebo (N = 25)**	**CSL312 200 mg (N = 39)**	**Placebo (N = 25)**	**CSL312 200 mg (N = 39)**	**Placebo (N = 25)**
Day 182								
Number Observed	22	18	22	17	22	17	36	21
Mean (SD)	1.626 (5.8177)	8.712 (25.9126)	5.455 (11.8431)	15.294 (20.3463)	6.564 (14.4650)	16.397 (23.2827)	6.944 (16.5304)	33.810 (35.1392)
95% CI	(-0.954, 4.205)	(-4.174, 21.598)	(0.204, 10.705)	(4.833, 25.755)	(0.151, 12.977)	(4.426, 28.368)	(1.351, 12.538)	(17.814, 49.805)
Change from Visit Day 1 to Day 182 (ANCOVA[a])								
Number Observed	15	15	15	15	15	15	34	20
Mean (SD)	-4.825 (21.0223)	2.791 (14.0656)	-14.0 (29.23)	4.7 (22.32)	-17.652 (32.0899)	5.344 (26.0009)	-25.6 (36.03)	11.5 (25.19)
95% CI	(-16.467, 6.816)	(-4.998, 10.580)	(-30.2, 2.2)	(-7.7, 17.0)	(-35.423, 0.118)	(-9.055, 19.743)	(-38.2, -13.0)	(-0.3, 23.3)

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; ITT = intention to treat; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; ND = not done; SD = standard deviation.
[a] Model includes baseline score at Study Visit Day 1 as covariate and treatment as categorical factor.
Notes: Work Productivity and Activity Impairment: General Health is only answered from subjects of age ≥ 16 years. The scores are expressed as impairment percentages, with higher scores indicating greater impairment and less productivity (ie, worse outcomes).
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 11-15

2.7.3.3.2.8.2　3002 試験

3002 試験では、被験者報告アウトカムの解析に AE-QoL の各ドメインスコア、WPAI:GH、SGART（2.7.3.3.2.7.2 参照）及び TSQM（第 2 版）を含めた。各ドメインのスコアを経時的に評価し、健康関連 QoL に対する治療効果が維持されていることを確認した。なお、3002 試験の被験者報告アウトカム評価について、CSL312 による治療歴のない被験者とは 3002 試験参加前に先行試験で CSL312（実薬）を投与されていない被験者（新規登録被験者及び 3001 試験でプラセボのみを投与された被験者）である。CSL312 による治療歴のある被験者とは、3002 試験参加前に先行試験で CSL312（実薬）を投与された被験者である（2.7.3.2.2 の部分集団の分類を参照）。

AE-QoL、TSQM 及び WPAI:GH の合計スコア及びドメインスコアについて、ベースライン（3002 試験の Day 1）、Month 12 来院時及び Month 24 来院時に MCID を達成した被験者の割合を算出することとした。AE-QoL 合計スコアの MCID は、6 ポイント以上の変化と定義されている。AE-QoL ドメインスコア、WPAI 及び TSQM については、臨床的に意義のある変化を識別する閾値に近いことが示されている half SD approach を用いて MCID を推定した。MCID の算出にはベースラインの標準偏差を用いた。

AE-QoL では、CSL312 による治療歴のない被験者においてスコアがベースラインから経時的に改善した。CSL312 による治療歴のある被験者については 3002 試験の治療期を通して、AE-QoL スコアが一貫して低いか（低スコアはより良好な健康状態を示す）、障害がないことが示された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-7）。CSL312 による治療歴のない被験者では、63 例中 46 例（73.0%）でベースライン時に中等度又は重度の障害が報告された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.6.4.5）。Month 12 時点で、AE-QoL スコアのベースラインからの変化量の平均値では QoL の改善が認められ（最小二乗平均：−33.337、95% CI：[36.8, −29.9]）、63 例中 34 例（54.0%）で障害なしと報告された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.6.4.2 及び Table 14.2.6.4.5）。

CSL312 による治療歴のある被験者のうち、49 例中 41 例（83.7%）では、ベースライン時（3002 試験の Day 1）に障害は報告されなかった。これは先行試験中に改善がみられたことによるものであった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.6.4.5）。CSL312 による治療歴のある被験者における Month 12 の AE-QoL スコアは安定していた（最小二乗平均：-2.745、95% CI：[−5.8, 0.3]）（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.6.4.2）。ベースラインと比較して MCID を達成した被験者の AE-QoL スコアを 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.6.4.3 及び Table 14.2.6.4.4 に示す。

WPAI:GH については、CSL312 による治療歴のない被験者において、ベースライン（3002 試験の Day 1）から経時的な WPAI:GH の改善が認められた。CSL312 による治療歴のある被験者では、先行試験中の改善によりベースライン（3002 試験の Day 1）のスコアは良好であり、これらのスコアは治療期を通して維持された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-9 及び Table 14.2.6.2.2）。ベースラインと比較して WPAI スコアで MCID を達成した被験者を 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.6.2.3 に示す。

概して、TSQM の結果は SGART 及び IGART の結果と一致しており（2.7.3.3.2.7.2 参照）、CSL312 の良好な使用経験を反映していた。CSL312 による治療歴のない被験者では、各ドメインスコア及び合計スコアが経時的に改善した。副作用の項目で総合的に高いスコア（高スコアは副作用が少ないことを示す）が認められたことから、ほとんどの被験者で CSL312 投与中に副作用は認められないことが示された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-8）。

CSL312 による治療歴のある被験者では、ベースライン（3002 試験の Day 1）のスコアはほとんどすべてのドメインで高い満足度を示し、先行試験での治療に対する高い満足度を反映していた。これらのスコアは経時的に維持されるか、さらに改善した。ベースラインと比較して TSQM スコアで MCID を達成した被験者を 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.2.6.3.3 及び Table 14.2.6.3.4 に示す。

2.7.3.3.2.8.3　3001 試験と 3002 試験の併合解析

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、AE-QoL の評価は、3001 試験から 3002 試験に移行した被験者のみで行った。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 を達成した（表 2.7.3-16）。

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%］）、3002 試験の Month 9 来院時（45 例中 42 例［93.3%］）及び 3002 試験の Month 12 来院時（26 例中 23 例［88.5%］）でも維持された（表 2.7.3-16）。

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、その他の被験者報告アウトカムの評価項目は評価しなかった。

表 2.7.3-16　AE-QoL スコアの MCID（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析、3001 試験から 3002 試験への移行例のみ）

	Garadacimab (N=57)
Subjects with a Minimal Clinically Important Difference of At Least 6 Points from Baseline to Visit, n (%)	
Visit Month 7, Study 3001	
Subjects Included in the Analysis, n[a]	30
Total Score	26 (86.7)
Visit Month 6, Study 3002	
Subjects Included in the Analysis, n[a]	48
Total Score	45 (93.8)
Visit Month 9, Study 3002	
Subjects Included in the Analysis, n[a]	45
Total Score	42 (93.3)
Visit Month 12, Study 3002	
Subjects Included in the Analysis, n[a]	26
Total Score	23 (88.5)

IA2 = interim analysis 2; ITT = intention-to-treat; MCID = minimal clinically important difference; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; n = number of subjects in the specified category.
a The number of subjects with observed Angioedema-QoL at both baseline and the specific visit in the ITT Analysis Set, which is the denominator for percentages calculation.
Notes: Baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first treatment in Study 3001. Determination of the baseline value also considers unscheduled visits during the Run-in Period or Screening Period.
Only data from subjects who have been in Study 3001 and continued in Study 3002 are included [data cut-off for IA2 of Study 3002: 13 February 2023].
Source: Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.4

2.7.3.3.2.8.4　2001 試験

2001 試験の治療期 1（盲検期）では、CSL312 200 mg 群において、AE-QoL の 4 つの全ドメイン（機能、疲労／気分、恐怖／羞恥心及び栄養）の平均スコア及び合計スコアに全般的な改善が認められた。プラセボ群では、いずれの項目でも改善は認められなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-15）。

ベースラインから治療期 1（盲検期）終了時までの合計スコアの平均変化量は、CSL312 200 mg 群で−20.04%（95% CI：[−30.045, −10.028]）であり、これは臨床的に意義のある改善であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-15）。プラセボ群では、合計スコアにベースラインからの改善は認められなかった。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

本項に示した部分集団における有効性の比較は、主に個々の試験よりも HAE 被験者数が多く、投与期間が長い併合解析（3001 試験及び 3002 試験）の結果に基づいている。併合解析における有効性評価対象集団は、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、1 年以上）とした。

個々の試験の部分集団における CSL312 の有効性の詳細は、それぞれの CSR に示す。

2.7.3.3.3.1　年齢

2.7.3.3.3.1.1　成人被験者（18 歳以上）及び青少年被験者（12～17 歳）

成人被験者（18 歳以上）

3001 試験及び 3002 試験の併合解析において、CSL312 を投与された成人（18 歳以上、153 例）における月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.18（0.41）回、中央値は 0.00 回であった（表 2.7.3-17）。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 94.53%（12.42%）、中央値は 100%（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.2.3）であった。

青少年被験者（12～17 歳）

青少年被験者における CSL312 の有効性は成人集団と同様であった。3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、CSL312 を投与された青少年被験者（12～17 歳、11 例）における HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.11（0.20）回、中央値は 0.05 回であった（表 2.7.3-17）。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 90.08%（17.85%）、中央値は 95.17%であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.2.3）。

表 2.7.3-17　年齢区分別部分集団（12～17 歳 vs18 歳以上）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）

> 17 Years of Age	**CSL312 (N=153)**
Number of Evaluable Subjects, n (%)	153 (100)
Number of HAE Attacks during Treatment Period	377
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month	
Mean (SD)	0.18 (0.41)
Median	0.00
Min, Max	0, 3
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 0.1
95% CI	(0.1, 0.2)
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Year	
Mean (SD)	2.12 (4.91)
Median	0.00
Min, Max	0, 32
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 1.8
95% CI	(1.3, 2.9)
12 to ≤ 17 Years of Age	**Garadacimab (N = 11)**
Number of Evaluable Subjects, n (%)	11 (100)
Number of HAE Attacks during Treatment Period	18
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month	
Mean (SD)	0.11 (0.20)
Median	0.05
Min, Max	0, 1
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 0.1
95% CI	(-0.0, 0.2)
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Year	
Mean (SD)	1.35 (2.42)
Median	0.61
Min, Max	0, 8
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 1.4
95% CI	(-0.3, 3.0)

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 the ITT Analysis Set. The number of evaluable subjects included those with a Treatment Period of at least 30 days.
Data from completed Study 3001 and ongoing Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].
Source: Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.1.3.3

2.7.3.3.3.1.2　高齢被験者（65 歳以上）

高齢被験者における CSL312 の有効性は、成人集団と同様であった。3001 試験及び 3002 試験の併合解析において、CSL312 を投与された高齢被験者（65 歳以上、14 例）における月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.06（0.08）回、中央値は 0.02 回であった（表 2.7.3-18）。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 97.27（4.50）%、中央値は 99.19%であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.2.3）。

表 2.7.3-18　高齢被験者（65 歳以上）の月間（及び年間）HAE 発作回数（ITT Analysis Set、3001 試験［ピボタル試験］及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）

≥ 65 Years of Age	Garadacimab (N=14)
Number of Evaluable Subjects, n (%)	14 (100)
Number of HAE Attacks during Treatment Period	11
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month	
Mean (SD)	0.06 (0.08)
Median	0.02
Min, Max	0, 0
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 0.1
95% CI	(0.0, 0.1)
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Year	
Mean (SD)	0.66 (1.01)
Median	0.30
Min, Max	0, 4
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 0.8
95% CI	(0.1, 1.2)

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 the ITT Analysis Set. The number of evaluable subjects included those with a Treatment Period of at least 30 days.
Data from completed Study 3001 and ongoing Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].
Source: Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.1.3.3

2.7.3.3.3.2　日本人被験者及びアジア人被験者

日本人被験者の部分集団の結果を 5.3.5.3, ISE IA2 Tables 14.2.1.1.3.1 及び 14.2.2.2.1 に示す。アジア人被験者の部分集団の結果を 5.3.5.3, ISE IA2Tables 14.2.1.1.3.2 及び 14.2.2.2.2 に示す。日本人被験者及びアジア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。日本人被験者の成績を以下に示す。

2.7.3.3.3.2.1　3001 試験

2.7.3.3.3.2.1.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人 C1-INH HAE 被験者 7 例から同意を取得し、スクリーニング後に観察期に移行した。このうち 6 例が観察期を完了し、ランダム化された（CSL312 群 4 例、プラセボ群 2 例）。6 例全例が 6 ヵ月間の治療期を完了した。年齢の平均値（標準偏差）は 46.5（10.62）歳（範囲：2[redacted]～6[redacted] 歳）であった（表 2.7.3-19）。全被験者の BMI の平均値（標準偏差）は 25.65 （1.738） kg/m^2（範囲：23.5～28 kg/m^2）であった。日本人被験者数は少なかったが、人口統計学的特性は投与群間で類似していた。個々の被験者の人口統計学的特性を 5.3.5.1, 3001 CSR, Listing 16.2.3.1 に示す。

表 2.7.3-19　人口統計学的特性－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験）

	Study 3001		
Characteristics	**Garadacimab 200 mg (N = 4)**	**Placebo (N = 2)**	**Total (N = 6)**
Sex, n			
Male	2	1	3
Female	2	1	3
Ethnicity, n			
Not Hispanic or Latino	4	2	6
Race, n			
Japanese	4	2	6
Age (Years)			
Mean (SD)	44.8 (13.23)	50.0 (1.41)	46.5 (10.62)
Median (Min, Max)	44.5 (2[redacted], 6[redacted])	50.0 (4[redacted], 5[redacted])	48.0 (2[redacted], 6[redacted])
1st Quartile, 3rd Quartile	35.5, 54.0	49.0, 51.0	42.0, 51.0
95% CI	(23.71, 65.79)	(-, -)	(35.36, 57.64)
BMI at Screening (kg/m^2)			
Mean (SD)	25.35 (1.947)	26.25 (1.626)	25.65 (1.738)
Median (Min, Max)	24.95 (23.5, 28)	26.25 (25.1, 27.4)	25.30 (23.5, 28)
1st Quartile, 3rd Quartile	23.95, 26.75	25.10, 27.40	24.40, 27.40
95% CI	(22.252, 28.448)	(-, -)	(23.827, 27.473)

BMI = body mass index; CI = confidence interval; ITT = intention to treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; n = number of subjects in the demographic category; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.1.3.1.1

2.7.3.3.3.2.1.2　曝露状況

曝露期間の中央値は CSL312 群では 0.50 年（範囲：0.5～0.5 年）、プラセボ群では 0.489 年（範囲：0.48～0.5 年）であった（5.3.5.3 日本人追加解析）

2.7.3.3.3.2.1.3　月間 HAE 発作回数

被験者全体の結果と同様に、日本人被験者における 6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、CSL312 群がプラセボ群と比べ低かった（CSL312 群 1.04［1.863］回／月、プラセボ群 3.24［0.177］回／月）（表 2.7.3-20）。CSL312 群の日本人被験者 1 例（[redacted]）に HAE 発作が治療期中に 23 回（3.8 回／月）発現し、CSL312 群の日本人被験者の月間 HAE 発作回数の平均値を増加させた（表 2.7.3-21）。被験者ごとの観察期及び治療期の月間 HAE 発作回数を表 2.7.3-21 に示す。

日本人被験者における年間 HAE 発作回数を 5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.2.1.2.2 に示す。また、被験者ごとの 6 ヵ月間の治療期における月間及び年間 HAE 発作回数の一覧を 5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.5.4 に示す。

表 2.7.3-20　6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験）

	Garadacimab 200 mg (N = 4)	Placebo (N = 2)
Number of Evaluable Subjects, n	**4**	**2**
Number of HAE Attacks during Treatment Period	25	38
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month		
Mean (SD)	1.04 (1.863)	3.24 (0.177)
Median	0.17	3.24
Min, Max	0.0, 3.8	3.1, 3.4
1st Quartile, 3rd Quartile	0.00, 2.08	3.11, 3.36
95% CI	(-1.92, 4.01)	(1.65, 4.83)

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intention-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of Japanese subjects in the ITT Analysis Set; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Table 14.2.1.2.2

表 2.7.3-21　6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数の日本人被験者別一覧（ITT Analysis Set、3001 試験）

Subject Number	Treatment Arm	Run-in Period	Treatment Period		
		Time-normalized attacks (per month)	Number of Attacks	Duration (months)	Time-normalized attacks (per month)
[redacted]	Garadacimab	3.3	2	5.9	0.3
[redacted]	Garadacimab	2.6	0	6.0	0.0
[redacted]	Garadacimab	4.5	23	6.0	3.8
[redacted]	Garadacimab	3.5	0	6.0	0.0
[redacted]	Placebo	2.7	18	5.8	3.1
[redacted]	Placebo	3.3	20	5.9	3.4

ITT = intention-to-treat.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 Attachment 1, Table 2

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

被験者全体の結果と同様に、日本人被験者における観察期に対する治療期（6 ヵ月間）の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は、CSL312 群（76.08%［41.311%］）でプラセボ群（−9.52%［9.036%］）よりも大きかった（表 2.7.3-22）。CSL312 群における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、治療期前半 3 ヵ月間で 72.96%（47.684%）、後半 3 ヵ月間で 79.09%（35.158%）であり、早期の治療効果が示され、その効果は治療期間を通じて概ね持続した。プラセボ群では、治療期前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月の減少率は治療期全体（6 ヵ月間）と類似していた。CSL312 群の日本人被験者 1 例（[redacted]）で減少率が小さかったため（前半 3 ヵ月 1.8%、後半 3 ヵ月 26.9%、治療期全体 14.5%）、CSL312 群の日本人被験者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を低下させた（表 2.7.3-23）。

表 2.7.3-22　観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験）

	Garadacimab 200 mg (N = 4)	Placebo (N = 2)
Study Period: 6-Month Treatment		
Number of Evaluable Subjects, n	4	2
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month (%) [a]		
Mean (SD)	76.08 (41.311)	-9.52 (9.036)
Median (Min, Max)	94.89 (14.5, 100.0)	-9.52 (-15.9, -3.1)
1st Quartile, 3rd Quartile	52.16, 100.00	-15.91, -3.13
95% CI	(10.34, 141.81)	(-90.70, 71.66)
Comparison Garadacimab vs. Placebo Two-sided Wilcoxon Test, nominal p-value		0.100
Study Period: First 3-Month Treatment		
Number of Evaluable Subjects, n	4	2
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month (%) [a]		
Mean (SD)	72.96 (47.684)	-1.09 (13.835)
Median (Min, Max)	95.03 (1.8, 100.0)	-1.09 (-10.9, 8.7)
1st Quartile, 3rd Quartile	45.92, 100.00	-10.87, 8.70
95% CI	(-2.92, 148.83)	(-125.39, 123.21)
Study Period: Second 3-Month Treatment		
Number of Evaluable Subjects, n	4	2
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month (%) [a]		
Mean (SD)	79.09 (35.158)	-18.39 (4.294)
Median (Min, Max)	94.74 (26.9, 100.0)	-18.39 (-21.4, -15.4)
1st Quartile, 3rd Quartile	58.19, 100.00	-21.43, -15.36
95% CI	(23.15, 135.04)	(-56.97, 20.19)

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intention-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of Japanese subjects in the ITT Analysis Set; SD = standard deviation.

[a] 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 Period / time-normalized number of HAE attacks per month during Run-in Period)].

Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Attachment 1, Table 3

表 2.7.3-23　観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の日本人被験者別一覧（ITT Analysis Set、3001 試験）

		Percentage Reduction per Study Period compared to Run-in Period (%)		
Subject Number	**Treatment Arm**	**First 3-month**	**Second 3-month**	**Total 6-month**
[redacted]	Garadacimab	90.1	89.5	89.8
[redacted]	Garadacimab	100.0	100.0	100.0
[redacted]	Garadacimab	1.8	26.9	14.5
[redacted]	Garadacimab	100.0	100.0	100.0
[redacted]	Placebo	-10.9	-21.4	-15.9
[redacted]	Placebo	8.7	-15.4	-3.1

ITT = intention-to-treat.
Notes: The percentage reduction per study period compared to the Run-in Period is calculated as: 100 * [1 (time-normalized number of HAE attacks per month during Study Period / time-normalized number of HAE attacks per month during Run-in Period)].
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Attachment 1, Table 4

2.7.3.3.3.2.1.5　レスポンダーの割合

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）は CSL312 群では 4 例中 3 例、プラセボ群では 2 例中 0 例であった（表 2.7.3-23）。CSL312 群のレスポンダー3 例中 2 例は無発作であった。

2.7.3.3.3.2.1.6　要時治療を要した月間 HAE 発作回数

被験者全体の結果と同様に、日本人被験者においても、6 ヵ月間の治療期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 群でプラセボ群より低かった（CSL312 群 1.04［1.863］回／月、プラセボ群 3.24［0.177］回／月）（表 2.7.3-24）。CSL312 群及びプラセボ群のいずれも治療期前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、治療期全体（6 ヵ月間）と同様であった（表 2.7.3-24）。CSL312 群における要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、治療期前半 3 ヵ月間で 1.18（2.149）回／月、後半 3 ヵ月間で 0.90（1.587）回／月であり、早期の治療効果が示され、その効果は治療期間を通じて概ね持続した。

表 2.7.3-24　要時治療を要した月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験）

	Garadacimab 200 mg (N = 4)	Placebo (N = 2)
Study Period: 6-Month Treatment		
Number of Evaluable Subjects, n (%)	4 (100.0)	2 (100.0)
Number of HAE Attacks during Treatment Period, n	25	38
Number of HAE Attacks requiring on-demand treatment during Treatment Period, n (%) a	**25 (100.0)**	**38 (100.0)**
Time-normalized Number of HAE Attacks Requiring On-demand Treatment Per Month		
Mean (SD)	1.04 (1.863)	3.24 (0.177)
Median (Min, Max)	0.17 (0.0, 3.8)	3.24 (3.1, 3.4)
1st Quartile, 3rd Quartile	0.00, 2.08	3.11, 3.36
95% CI	(-1.92, 4.01)	(1.65, 4.83)
Two-sided Wilcoxon Test, nominal p-value		0.481
Study Period: First 3-Month Treatment		
Number of Evaluable Subjects, n (%)	4 (100.0)	2 (100.0)
Number of HAE Attacks during Treatment Period, n	**14**	**18**
Number of HAE Attacks requiring on-demand treatment during Treatment Period, n (%) a	**14 (100.0)**	**18 (100.0)**
Time-normalized Number of HAE Attacks Requiring On-demand Treatment Per Month		
Mean (SD)	1.18 (2.149)	2.98 (0.000)
Median (Min, Max)	0.16 (0.0, 4.4)	2.98 (3.0, 3.0)
1st Quartile, 3rd Quartile	0.00, 2.36	2.98, 2.98
95% CI	(-2.24, 4.60)	(ND, ND)
Two-sided Wilcoxon Test, nominal p-value		0.475
Study Period: Second 3-Month Treatment		
Number of Evaluable Subjects, n (%)	4 (100.0)	2 (100.0)
Number of HAE Attacks during Treatment Period, n	11	20
Number of HAE Attacks requiring on-demand treatment during Treatment Period, n (%) a	11 (100.0)	20 (100.0)
Time-normalized Number of HAE Attacks Requiring On-demand Treatment Per Month		
Mean (SD)	0.90 (1.587)	3.51 (0.354)
Median (Min, Max)	0.17 (0.0, 3.3)	3.51 (3.3, 3.8)
1st Quartile, 3rd Quartile	0.00, 1.81	3.26, 3.76
95% CI	(-1.62, 3.43)	(0.33, 6.69)
Two-sided Wilcoxon Test, nominal p-value		0.240

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of Japanese subjects in the ITT Analysis Set; SD = standard deviation.
[a] Percentages are based on Number of HAE Attacks during Treatment Period for respective Treatment group.
Note: Percentages based on ITT Analysis Set. Number of subjects with Treatment Period of at least 30 days.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Attachment 1, Table 5.

2.7.3.3.3.2.1.7　中等度又は重度の月間 HAE 発作回数

被験者全体の結果と同様に、日本人被験者における中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、CSL312 群（0.13［0.161］回／月）がプラセボ群（1.56［2.201］回／月）よりも低かった。中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の中央値は、CSL312 群で 0.08 回／月、プラセボ群で 1.56 回／月）であった（表 2.7.3-25）。重度の発作はいずれの群にも認め

られなかった。CSL312 群では、6 ヵ月間の治療期で 4 例中 2 例に HAE 発作が合計 25 回発現した。CSL312 群で認められた 25 回の発作のうち、軽度の発作が 22 回（88.0%）、中等度の発作が 3 回（12.0%）であった（5.3.5.3 日本人追加解析）。CSL312 群の日本人被験者 1 例に中等度の発作が 2 回発現し、もう 1 例に軽度の発作が 22 回及び中等度の発作が 1 回発現した。プラセボ群では、6 ヵ月間の治療期で 2 例中 2 例に HAE 発作が合計 38 回発現した。プラセボ群で認められた 38 回の発作のうち、軽度の発作が 20 回（52.6%）、中等度の発作が 18 回（47.4%）であった（5.3.5.3 日本人追加解析）。プラセボ群の日本人被験者 1 例に中等度の発作が 18 回発現し、もう 1 例に軽度の発作が 20 回発現した。

表 2.7.3-25　中等度又は重度の月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験）

	Garadacimab 200 mg (N = 4)	**Placebo (N = 2)**
Study Period: 6-Month Treatment		
Number of Japanese Subjects, n	4	2
Number of HAE Attacks during Treatment Period, n	25	38
Number of Moderate or Severe HAE Attacks during Treatment Period, n (%) [a]	**3 (12.0)**	**18 (47.4)**
Time-normalized Number of Moderate or Severe HAE Attacks Per Month		
Mean (SD)	0.13 (0.161)	1.56 (2.201)
Median (Min, Max)	0.08 (0.0, 0.3)	1.56 (0.0, 3.1)
1st Quartile, 3rd Quartile	0.00, 0.25	0.00, 3.11
95% CI	(-0.13, 0.38)	(-18.22, 21.33)

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.
[a] Percentages are based on Number of HAE Attacks during Treatment Period for respective Treatment group.
Notes: Percentages based on ITT Analysis Set. The number of evaluable subjects included those with a Treatment Period of at least 30 days.
Source: Module 5.3.5.3, Posthoc Analyses for Japanese Subpopulation

2.7.3.3.3.2.1.8　SGART

CSL312 群の日本人被験者 4 例による治療期終了時の SGART の評価では「著明な改善」が 2 例、「中等度の改善」が 1 例、及び「軽度の改善」が 1 例であった。プラセボ群 2 例では、「軽度の改善」が 1 例、「ほぼ改善なし」が 1 例であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.5.10）。

2.7.3.3.3.2.1.9　AE-QoL

治療終了時（Day 182）の AE-QoL の合計スコアの範囲は、CSL312 群では 1.5～13.2、プラセボ群では 23.5～61.8 であった（表 2.7.3-26）。概して、CSL312 群では合計スコアは Day 31 で改善し、治療期を通して維持された。

表 2.7.3-26　来院時点別の AE-QoL スコアの推移－日本人被験者（Screened Analysis Set、3001 試験）

Subject Number	Treatment Arm	Total Score[a]		
		Day 1	Day 31	Day 182
[redacted]	Garadacimab	44.1	0.0*#	4.4*
[redacted]	Garadacimab	54.4	8.8#	5.9*#
[redacted]	Garadacimab	29.4	27.9	13.2
[redacted]	Garadacimab	22.1	2.9#	1.5*#
[redacted]	Placebo	77.9	58.8	61.8
[redacted]	Placebo	42.6	23.5	23.5

[a] * marks attack-free subjects in the previous 30 days to completion of the AE-QoL; # marks attack-free subjects since Baseline until completion of the AE-QoL.
Source: Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Listing 16.2.5.7

2.7.3.3.3.2.2　3002 試験（2 回目の中間解析、データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日）

2.7.3.3.3.2.2.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人 C1-INH HAE 被験者 13 例から同意を取得し、このうち 12 例（3001 試験からの継続被験者 6 例及び新規登録被験者 6 例）に CSL312 を投与した。2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、12 例全例が CSL312 の投与を継続していた。被験者の大半は女性（9 例［75.0%］）であった。年齢の平均値（標準偏差）は 42.7（11.74）歳（範囲：1[redacted]～6[redacted] 歳）であった。BMI の平均値（標準偏差）は 25.35（1.798）kg/m^2（範囲：22.9～28.6 kg/m^2）であった（表 2.7.3-27）。個々の被験者の人口統計学的特性を 5.3.5.2, 3002 iCSR2, Listing 16.2.3.1 に示す。

表 2.7.3-27　人口統計学的特性－日本人被験者（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）

	Study 3002[a,b]
Characteristics	**Total (N = 12)**
Sex, n	
Male	3
Female	9
Ethnicity, n	
Not Hispanic or Latino	12
Race, n	
Japanese	12
Age (Years)	
Mean (SD)	42.7 (11.74)
Median (Min, Max)	45.0 (1[redacted], 6[redacted])
1st Quartile, 3rd Quartile	35.5, 50.5
95% CI	(35.2, 50.1)
BMI at Screening (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.35 (1.798)
Median (Min, Max)	25.18 (22.9, 28.6)
1st Quartile, 3rd Quartile	24.04, 26.64
95% CI	(24.21, 26.49)

ATS = All Treated Subjects; BMI = body mass index; CI = confidence interval; IA2 = interim analysis 2; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the ATS Analysis Set; n = number of subjects in the demographic category; SD = standard deviation.
[a] Results from IA2 of Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].
[b] Results for the ATS Analysis Set, since no ITT Analysis Set was defined in Study 3002.
Source: Module 5.3.5.3, Posthoc Analyses for Japanese Subpopulation

2.7.3.3.3.2.2.2　曝露状況

2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、12 例全例が CSL312 の投与を継続していた。曝露期間の中央値は 11.50 ヵ月（範囲：9.8～14.0 ヵ月）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.2）

2.7.3.3.3.2.2.3　月間 HAE 発作回数

日本人被験者における月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、0.64（0.693）回／月、中央値は 0.54 回／月（範囲：0.0～1.9 回／月）であった（表 2.7.3-28）。被験者ごとの観察期及び治療期の月間 HAE 発作回数を表 2.7.3-29 に示す。

表 2.7.3-28　月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）

	Garadacimab (N = 12)
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month – Treatment Period	
Number Observed	12
Mean (SD)	0.64 (0.693)
Median	0.54
1st Quartile, 3rd Quartile	0.00, 0.99
Min, Max	0.0, 1.9
95% Confidence Interval Mean	(0.20, 1.08)
95% Confidence Interval Median	(0.00, 1.26)

ATS = All Treated Subjects; HAE = hereditary angioedema; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the ATS Analysis Set; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)] Table 11-10

表 2.7.3-29　月間 HAE 発作回数の日本人被験者別一覧（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）

Subject Number	**Run-in Period[a]**	**Treatment Period**			**Percentage Reduction per Study Period compared to Run-in Period (%)**
	Time-normalized attacks (per month)	**Number of Attacks**	**Duration (months)**	**Time-normalized attacks (per month)**	
[redacted]	2.7[b]	19	10.1	1.9	30.1
[redacted]	3.3[b]	4	9.9	0.4	87.6
[redacted]	3.3[c]	2	10.3	0.2	94.1
[redacted]	2.6[c]	0	9.8	0.0	100.0
[redacted]	4.5[c]	19	10.3	1.8	58.7
[redacted]	3.5[c]	0	10.1	0.0	100.0
[redacted]	2.6[d]	0	13.8	0.0	100.0
[redacted]	2.2[d]	9	13.3	0.7	68.8
[redacted]	2.6[d]	10	14.0	0.7	72.6
[redacted]	5.9[d]	9	12.9	0.7	88.3
[redacted]	2.0[d]	0	14.0	0.0	100.0
[redacted]	3.8[d]	16	12.6	1.3	66.8

ATS = All Treated Subjects.
[a] For roll-over subjects the Run-in Period of the previous study is used.
[b] Subjects who received placebo in Study 3001.
[c] Subjects who received garadacimab in Study 3001.
[d] Newly enrolled garadacimab-naïve subjects
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 Listings 16.2.1.1, 16.2.5.2, 16.2.5.5

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

日本人被験者における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 80.58%（21.786）、中央値は 87.9%（範囲：30.1%～100.0%）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2, Table 14.2.4.2）。被験者ごとの観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率を表 2.7.3-29 に示す。

2.7.3.3.3.2.2.5　レスポンダーの割合

日本人被験者のレスポンダーは、12 例中 11 例（91.7%）であった（表 2.7.3-30）。月間 HAE 発作回数が 70%以上減少した被験者の割合は 66.7%（12 例中 8 例）であり、90%以上減少した被験者の割合は 41.7%（12 例中 5 例）であった。無発作の被験者は 4 例（3001 試験からの継続被験者 2 例及び新規登録被験者 2 例）であった。

表 2.7.3-30　レスポンダーの解析－日本人被験者（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）

	Garadacimab (N = 12)
Responders with Reduction of ≥ 50%, n (%)	11 (91.7)
95% Wilson CI for the Percentage of Responders	64.6, 98.5
Reduction of ≥ 70%, n (%)	8 (66.7)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of ≥ 70%	39.1, 86.2
Reduction of ≥ 90%, n (%)	5 (41.7)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of ≥ 90%	19.3, 68.0
Reduction of 100% (Attack-free), n (%)	4 (33.3)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of 100%	13.8, 60.9

ATS = All Treated Subjects; CI = confidence interval; N = number of subjects in the ATS Analysis Set.
Notes: The percentage reduction in the time-normalized number of HAE attacks per month is calculated as 100*[1 – (time-normalized number of HAE attacks per month under garadacimab treatment in Study 3002 / time normalized number of HAE attacks per month during Run-in)].
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)] Table 14.2.4.5

2.7.3.3.3.2.2.6　要時治療を要した月間 HAE 発作回数

日本人被験者における要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.62（0.681）回／月、中央値は 0.50 回／月（範囲：0.0～1.9 回／月）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2, Table 14.2.4.3）。

2.7.3.3.3.2.2.7　中等度又は重度の月間 HAE 発作回数

日本人被験者における中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は観察期に（2.60［1.496］回／月）比べて治療期（0.42［0.591］回／月）で低かった。中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の中央値は観察期で 2.65 回／月、治療期で 0.10 回／月であった（表 2.7.3-31）。

表 2.7.3-31　中等度又は重度の月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）

	Garadacimab 200 mg (N = 12)
Total Number of Moderate and Severe HAE Attacks during Run-in Period[a], n	38
Time-normalized Number of Moderate or Severe HAE Attacks Per Month during Run-in Period[a]	
Mean (SD)	2.60 (1.496)
Median (Min, Max)	2.65 (0.0, 5.9)
1st Quartile, 3rd Quartile	1.85, 3.41
95% CI for Mean	(1.65, 3.55)
Total Number of Moderate and Severe HAE Attacks during Treatment Period, n	60
Time-normalized Number of Moderate or Severe HAE Attacks Per Month during Treatment Period	
Mean (SD)	0.42 (0.591)
Median (Min, Max)	0.10 (0.0, 1.9)
1st Quartile, 3rd Quartile	0.00, 0.65
95% CI for Mean	(0.05, 0.80)

ATS = all treated subjects; CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the ATS Analysis Set; SD = standard deviation.
[a] For roll-over subjects the Run-in Period of the previous study is used.
Source: Module 5.3.5.3, Posthoc Analyses for Japanese Subpopulation

2.7.3.3.3.2.2.8　SGART

2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、SGART の Month 12 の評価を完了していた日本人被験者は 6 例であり、6 例全例が「著明な改善」又は「中等度の改善」と評価していた（5.3.5.2 3002 iCSR2, Table 14.2.4.4）。

2.7.3.3.3.2.2.9　AE-QoL

2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、CSL312 による治療歴のない日本人被験者 8 例において CSL312 投与後の AE-QoL の合計スコアは改善した。CSL312 による治療歴のある日本人被験者 4 例の合計スコアは治療期を通して低く維持された（低スコアはより良好な健康状態を示す）（表 2.7.3-32）。

表 2.7.3-32　来院時点別の AE-QoL スコアの推移－日本人被験者（ATS Analysis Set、3002 試験［2 回目の中間解析］）

Subject Number	Category	Total Score				
		Day 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
[redacted]	Treatment-naïve[a]	16.18	2.94	0.00	1.47	8.82
[redacted]	Treatment-naïve[a]	20.59	0.00	11.76	13.24	2.94
[redacted]	Treatment-naïve[a]	63.24	50.00	39.71	51.47	39.71
[redacted]	Treatment-naïve[a]	80.88	25.00	16.18	26.47	35.29
[redacted]	Treatment-naïve[a]	66.18	4.41	27.94	20.59	14.71
[redacted]	Treatment-naïve[a]	45.59	42.65	35.29	35.29	27.94
[redacted]	Treatment-naïve[a,b]	61.76	52.94	61.76	51.47	NA[e]
[redacted]	Treatment-naïve[a,b]	23.53	5.88	25.00	25.00	NA[e]
[redacted]	Non-treatment-naïve[c,d]	4.41	8.82	20.59	8.82	NA[e]
[redacted]	Non-treatment-naïve[c,d]	5.88	13.24	4.41	5.88	NA[e]
[redacted]	Non-treatment-naïve[c,d]	13.24	19.12	13.24	13.24	11.76
[redacted]	Non-treatment-naïve[c]	1.47	2.94	2.94	1.47	NA[e]

ATS = all treated subjects; NA = not available
[a] Treatment-naïve = subjects who did not receive any dose of garadacimab before Study 3002 including newly enrolled, garadacimab-naïve subjects and subjects who received only placebo in Study 3001.
[b] Subjects who received placebo in Study 3001.
[c] Non-treatment-naïve = subjects who received garadacimab in Study 3001).
[d] The baseline for non-treatment-naïve subjects used for calculations of changes is defined as Day 1 of this study or the last visit from the previous study.
[e] At the time of the data cut-off date (13 February 2023), all Japanese subjects were ongoing with garadacimab treatment. The study is still ongoing and not all subjects reached Month 12.
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 Listing 16.2.5.9.

2.7.3.3.3.2.3　併合解析（3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析、データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日］）

2.7.3.3.3.2.3.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

3001 試験と 3002 試験の併合解析には日本人被験者 12 例（3001 試験からの継続被験者 6 例及び新規登録被験者 6 例）が含まれた。日本人被験者 12 例の人口統計学的特性及びベースライン特性を 2.7.3.3.3.2.2.1 に記載した。

2.7.3.3.3.2.3.2　曝露状況

2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、12 例全例が CSL312 の投与を継続していた。被験者 12 例全例が CSL312 200 mg を投与されており、曝露期間は 12 例全例で 9 ヵ月以上、10 例の曝露期間は 12 ヵ月以上であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.8.2）。CSL312 200 mg を投与された被験者 12 例の曝露期間の中央値は 13.88 ヵ月（範囲：9.9～16.3 ヵ月）であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.8.2）。

2.7.3.3.3.2.3.3　月間 HAE 発作回数

日本人被験者における月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、0.71（0.84）回／月、中央値は 0.54 回／月（範囲：0～3 回／月）であった（表 2.7.3-33）。

表 2.7.3-33　月間 HAE 発作回数－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）

	Garadacimab (N = 12)
Number of Evaluable Subjects, n (%)	12 (100)
Number of HAE Attacks during Treatment Period	114
Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month	
Mean (SD)	0.71 (0.84)
Median	0.54
Min, Max	0, 3
1st Quartile, 3rd Quartile	0.0, 1.0
95% CI for Mean	(0.2, 1.2)

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.
Data from completed Study 3001 and ongoing Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].
Source: Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.1.3.1

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

日本人被験者における観察期に対する治療期の月間 HAE 発作の回数の減少率の平均値（標準偏差）は 78.96%（23.82%）、中央値は 87.93%であった。投与開始後 2 週間のデータを除外した解析においても同様の結果であった（表 2.7.3-34）。

表 2.7.3-34　観察期に対する治療期の月間 HAE 発作の回数の減少率－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）

	Garadacimab (N = 12)
Study Period: Entire Treatment Period	
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month[a]	
Number Observed	12
Mean (SD)	78.96 (23.82)
Median	87.93
1st Quartile, 3rd Quartile	67.8, 100.0
Min, Max	30, 100
95% CI (mean)	(63.8, 94.1)
Reduction in Time-normalized Number of HAE Attacks Per Month Excluding First Two Weeks[b]	
Number Observed	12
Mean (SD)	78.58 (24.28)
Median	87.41
1st Quartile, 3rd Quartile	67.7, 100.0
Min, Max	27, 100
95% CI (mean)	(63.2, 94.0))

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intention-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation.
[a] 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)].
[b] Derived following Footnote “a” excluding the first 2 weeks after first study drug administration.
Note: Data from completed Study 3001 and ongoing Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023].
Source: Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.2.1

2.7.3.3.3.2.3.5　レスポンダーの割合

日本人被験者のレスポンダーは、12 例中 10 例（83.33%）であった（表 2.7.3-35）。月間 HAE 発作回数が 70%以上減少した被験者の割合は 66.67%（12 例中 8 例）であり、90%以上減少した被験者の割合は 41.67%（12 例中 5 例）であった。無発作の被験者は 4 例（3001 試験からの継続被験者 2 例及び新規登録被験者 2 例）であった。

表 2.7.3-35　レスポンダーの解析－日本人被験者（ITT Analysis Set、3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］の併合解析）

	Garadacimab (N = 12)
Responders with Reduction of ≥ 50%, n (%)	10 (83.33)
95% Wilson CI for the Percentage of Responders	55.2, 95.3
Responders with Reduction of ≥ 70%, n (%)	8 (66.67)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of ≥ 70%	39.1, 86.2
Responders with Reduction of ≥ 90%, n (%)	5 (41.67)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of ≥ 90%	19.3, 68.0
Responders with Reduction of 100% (Attack-free), n (%)	4 (33.33)
95% Wilson CI for Subjects with a Reduction of 100%	13.8, 60.9)

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; ITT = intention-to-treat; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; n = number of subjects in the specified category.
[a] The 95% CI is based on Wilson's asymptotic confidence limits.
Notes: The percentage reduction in the time-normalized number of HAE attacks per month is calculated as 100*[1 – (time-normalized number of HAE attacks per month under treatment / time-normalized number of HAE attacks per month during Run-in Period)]. Subjects whose time-normalized number of HAE attacks per month cannot be calculated in any of the periods are excluded from the analysis.
Data from completed Study 3001 and ongoing Study 3002 [data cut-off date: 13 February 2023 (all subjects)].
Source: Module 5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.3.1.1.

2.7.3.3.3.2.3.6　要時治療を要した月間 HAE 発作回数

日本人被験者における要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.69（0.83）回／月、中央値は 0.50 回／月であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.2.1）。

2.7.3.3.3.3　曝露状況別の部分集団

6 ヵ月以上投与された被験者

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、CSL312 を 6 ヵ月以上投与された被験者 155 例における月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.17（0.40）回、中央値は 0.00 回（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.1.3.4）であった。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 94.71%（11.89%）、中央値は 100%であった（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.2.4）。

12 ヵ月以上投与された被験者

3001 試験及び 3002 試験の併合解析では、CSL312 を 12 ヵ月以上投与された被験者 139 例における月間 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（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.1.1.3.4）。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（5.3.5.3, ISE IA2 Table 14.2.2.2.4）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

HAE の予防治療における CSL312 の用量選択では、生命を脅かす可能性のある疾患の治療における重要かつ臨床的に意義のある 2 つの要素、すなわち早期の治療効果及び効果の持続性が検討されている。長期予防の目標は、治療の負担及び副作用を最小限に抑え、患者がより活動的で生産的な生活を送れるように疾患をコントロールすることである［Maurer et al, 2022］。一般的に、患者は次の発作の発現を憂慮して生活していることから、治療効果の早期発現は疾患の負担軽減と相関する可能性がある［Caballero et al, 2014］。

CSL312 の用法及び用量は、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 を月 1 回皮下投与である。

2001 試験、3001 試験及び 3002 試験のデータに基づき、200 mg 月 1 回皮下投与を選択した。

- 2001 試験では、CSL312 200 mg の投与により、月間 HAE 発作回数の平均値がプラセボと比較して有意に低かった（CSL312 200 mg 群 0.05 回／月、プラセボ群 4.24 回／月）。月間 HAE 発作回数がベースラインから 90%以上減少した被験者の割合は、CSL312 200 mg 群で 100%であり、治療期 1 で無発作の被験者の割合は 87.5%であった。母集団薬物動態及び曝露－反応モデリングの結果から、CSL312 200 mg の月 1 回投与を選択することがさらに支持された（2.7.2.3.3.2）。CSL312 濃度の関数としての HAE 発作の相対リスクをモデルから予測したところ、CSL312 200 mg の月 1 回投与により、70%の被験者で HAE 発作回数がベースラインから 90%以上減少することが予測された。また、200 mg を超える用量では HAE 発作回数がさらに大きく減少することは予測されず、2001 試験で認められた有効性の結果と一致した（2.7.2.3.3.2）。
- 3001 試験では、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した被験者では、月間 HAE 発作回数が少なく（平均値：0.27、中央値：0.0）、観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数が 90%以上減少した被験者の割合は 74.4%であり、6 ヵ月間の治療期に無発作であった被験者は 61.5%であった。したがって、2001 試験の結果が検証され、HAE 被験者における HAE 発作の予防を目的とした、CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与が確立された。
- 3002 試験（実施中）の 2 回目の中間解析の結果、CSL312 200 mg を投与された被験者の月間 HAE 発作回数の平均値は 0.16 回、中央値は 0.00 回であり、CSL312 の持続的な有効性が裏付けられた。観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数が 90%以上減少した被験者の割合は 85.1%であり、治療期に無発作の被験者は 59.6%であった（曝露期間の中央値 13.83 ヵ月［1.15 年］）。青少年及びその他の部分集団における有効性プロファイルは、全体集団で認められたものと一貫していた。3002 試験の中間解析の有効性の結果は、3001 試験で得られた結果及び HAE 被験者の HAE 発作の予防を目的とした CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与の使用を支持するものである。

また、3001 試験及び 3002 試験の併合解析において、CSL312 の有効性がさらに支持された。CSL312 投与後の月間 HAE 発作回数の平均値は 0.17 回、中央値は 0.00 回であった。さらに、観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数が 90%以上減少した被験者は 82.93%であり、無発作の被験者は 57.32%であった（曝露期間の中央値 14.93 ヵ月［1.24 年］）。投与期間を 6 ヵ月ごとに区切って評価したところ、CSL312 に対する一貫した持続的な反応が認められた。

全体として、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）の結果からも、HAE 患者の発作予防を目的に CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与することが支持された。

CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与する推奨用量を裏付ける臨床薬理解析を 2.7.2.3.6 に示す。第 2 相及び第 3 相試験の併合データに基づく最終的な母集団解析による曝露－反応モデルを用いて、CSL312 濃度と HAE 発作の関連性を評価した。モデルに基づく予測では、CSL312 200 mg の月 1 回投与により、大半の被験者が目標治療閾値の曝露を達成し、75%の被験者で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（2.7.2.3.6 参照）。

初回用量については、HAE は発作の発現が予測できない慢性疾患であり、生命を脅かす可能性のある急性発作を伴うことを考慮すると、患者にとって治療効果の早期発現が望ましい。したがって、初回用量（400 mg［200 mg を 2 回］）により、CSL312 の曝露が目標の定常状態閾値に達し、それにより 1 回目の投与から HAE 発作を予防することが期待される。初回用量を投与することの正当性は、3001 試験（ピボタル試験）の治療期前半 3 ヵ月間に 71.8%の被験者が無発作であったことから示されるように、治療効果の早期発現によって裏付けられる。初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）を投与することは、母集団薬物動態及び曝露－反応モデリングでも裏付けられ、初回用量投与後の最初の投与間隔内で定常状態の PK 曝露に達し、約 85%の被験者で曝露が目標治療閾値を上回った（2.7.2.3.6）。したがって、臨床データ並びに PK モデル及び曝露－反応モデルの両面から、初回用量である CSL312 400 mg の皮下投与後の大部分の被験者における有効な曝露及び HAE 発作の抑制が裏付けられる。

青少年被験者（12～17 歳）及び高齢被験者（65 歳以上）における有効性プロファイルは、全体集団で認められたものと概ね一致していた。HAE の病態生理及び臨床症状は青少年と成人で類似していることから、長期投与を含む HAE の治療は青少年と成人で類似している［Wahn et al, 2012 ; MacGinnitie, 2014］。第 2 相試験及び第 3 相試験の HAE 被験者を対象とした母集団薬物動態解析では、解析した年齢範囲（12～73 歳）において、年齢は CSL312 の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.5.3）。したがって、用量調節は不要であり、青少年における推奨用量は成人の推奨用量と同じである。

結論として、CSL312 臨床開発プログラムで得られたデータから、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与（初回用量として 400 mg［200 mg を 2 回］を皮下投与）による HAE 発作予防の有効性に関するエビデンスが得られた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

3001 試験では、HAE 患者に 200 mg の CSL312 を月 1 回皮下投与したときの HAE 発作の予防効果について、統計的に有意かつ臨床的に意義のあるエビデンスが示された。

この有効性のエビデンスは、すべての有効性評価項目で一貫して認められた。被験者の大半（61.5%）は無発作であった。月間 HAE 発作回数はプラセボと比較して統計的に有意に低く

（CSL312 群における月間 HAE 発作回数の平均値は 0.27 回、中央値は 0.0 回、p<0.001）、74.4%の被験者で治療期の月間 HAE 発作回数が観察期に対して 90%以上減少した。

注目すべきことに、CSL312 の効果は初回投与から早期に発現し、治療期前半 3 ヵ月間に認められ、6 ヵ月間の治療期の残りの期間にわたって持続した（2.7.3.3.2.3.1）。

実施中の非盲検試験である 3002 試験の有効性の中間結果は、3001 試験の結果と一貫しており、加えて、6 ヵ月を超える期間にわたり、HAE 患者の発作予防に対する CSL312 200 mg 月 1 回皮下投与の効果の持続性を裏付けるエビデンスを提供している。3002 試験の 2 回目の中間解析の時点で、161 例が CSL312 を投与され、曝露期間の中央値は 13.83 ヵ月（1.15 年）（最長曝露期間 21.1 ヵ月［1.8 年］、総曝露期間 184.57 人年）であった。85.1%の被験者で治療期の月間 HAE 発作回数が観察期に対して 90%以上減少し、59.6%の被験者が無発作であり、月間 HAE 発作回数の平均値は 0.16 回、中央値は 0.0 回であり、効果の持続性が認められた。

3001 試験及び実施中の 3002 試験（非盲検期）の併合解析の結果から、個々の試験で認められた効果の持続性が裏付けられた。2 試験全体で、曝露期間の中央値は 164 例で 14.93 ヵ月（1.24 年）（最長曝露期間 22.3 ヵ月［1.9 年］）、累積曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 164 例中 139 例（84.8%）、18 ヵ月以上の被験者は 164 例中 39 例（23.8%）であった。併合解析では、被験者の 57.32%が無発作であり、被験者の 82.93%で治療期の月間 HAE 発作回数が観察期に対して 90%以上減少し、月間 HAE 発作回数の平均値は 0.17 回、中央値は 0.00 回であった。

HAE 患者に 200 mg 以上の CSL312 を投与したときの抗ガラダシマブ抗体の累積発現割合は 172 例中 5 例（2.9%）であった。抗ガラダシマブ抗体の発現による CSL312 の安全性、PK、PD 及び有効性に対する影響は認められなかった。詳細は 2.7.4.3.5 に示す。

世界的に実施された臨床試験の有効性の結果は、評価項目間及び各年齢層で一貫しており、HAE 発作の予防に対する CSL312 の有効性及び効果の持続性のエビデンスを示している。

2.7.3.6 有効性の結論

全体として、二重盲検プラセボ対照試験である 3001 試験（ピボタル試験）、プラセボ対照試験である 2001 試験及び実施中の非盲検長期試験である 3002 試験の有効性の結果は一貫しており、成人及び青少年被験者（12 歳以上）に CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与したとき、HAE 発作の予防において臨床的に意義のある、統計的に有意で頑健な改善が示されている。

有効性エビデンスに基づき、CSL312 は C1-INH HAE 患者における HAE 発作予防を目的とした新規作用機序を有する有望な新たな治療選択肢を提供する。また、標準治療がない nC1-INH HAE 患者に対する治療選択肢となる可能性がある。厳密かつ適切に計画し実施した第 2 相及び第 3 相臨床試験の結果から、CSL312 は HAE 発作回数を大幅に減少させ、QoL について臨床的に意義のある改善をすることにより、HAE 疾患の負担を軽減し、疾患をより良くコントロールすることが示された。これらの結果から、CSL312 は、極めて有効な予防療法を必要とする患者に大きな治療上の利点をもたらすことが期待される。

3001 試験（プラセボ対照比較試験）のデータから、初回用量として CSL312 400 mg を投与後、200 mg を月 1 回皮下投与する用法及び用量は、HAE 発作の回数を減少させるのに非常に有効であり（月間 HAE 発作回数は CSL312 が 0.27 回、プラセボが 2.01 回［H01：p<0.001］）、平均値の比較では 86.5%の減少に相当することが示された。被験者の大半（74.4%）で月間 HAE 発作回数が観察期から 90%以上減少した。さらに、疾患コントロールの改善が認められ、6 ヵ月間の治療期中、61.5%の被験者で無発作が持続した。効果の早期発現は、治療期前半 3 ヵ月間に 71.8%の被験者が無発作であり、治療期後半 3 ヵ月間も 69.2%が無発作を持続したことで示された。治療期終了時には、臨床的に意義のある QoL の改善が認められた。

対象集団は第 3 相試験間で概ね類似しており、HAE の対象集団を代表するものであった。有効性評価項目の結果は試験間で概ね一貫しており、同等であった。非盲検試験である 3002 試験、並びに 3001 試験及び 3002 試験の併合解析で得られた月間 HAE 発作回数、観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率、及び無発作の被験者の割合に関する成績は、3001 試験と同様であり、評価項目間及び各年齢層で一貫していた。3001 試験及び 3002 試験（非盲検試験、実施中）の併合解析の結果は、個々の試験で得られた CSL312 の効果の持続性を裏付けている。曝露期間の中央値は 14.93 ヵ月（1.24 年）で、被験者の 57.32%が無発作であり、82.93%の被験者で治療期の月間 HAE 発作回数が観察期に対して 90%以上減少した。

青少年被験者（12～17 歳）及び高齢被験者（65 歳以上）における有効性は、全体集団で認められたものと概ね一貫していたことから、これらの患者集団における HAE 発作の予防に対する CSL312 の使用が裏付けられた。

人種及び民族別に有効性を評価した結果、有効性が認められた。

CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した臨床データから、統計的に有意かつ臨床的に意義のある HAE 被験者の発作予防効果が示され、衰弱性の高い本疾患被験者の QoL が良好に改善することが示された。世界的に実施された臨床試験の有効性の結果は、評価項目間及び各年齢層で一致しており、成人及び青少年（12 歳以上）における HAE 発作の予防を目的とした CSL312 の有効性、治療効果の早期発現及び持続性を示した。

2.7.3.7 付録

表 2.7.3-36 AE-QoL スコア（合計スコア及び各領域スコア）の推移（ITT Analysis Set、3001 試験）

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 1/ Baseline				
Domain: Functioning [2]				
Number Observed	34		22	
Mean (SD)	43.199 (21.0050)		42.045 (25.9623)	
Median	43.750		37.500	
1st Quartile, 3rd Quartile	25.000, 56.250		18.750, 62.500	
Minimum, Maximum	0.00, 81.25		0.00, 100.00	
95% Confidence Interval	(35.870, 50.528)		(30.534, 53.556)	
Domain: Fatigue/Mood [2]				
Number Observed	34		22	
Mean (SD)	34.559 (19.4378)		42.273 (27.9765)	
Median	30.000		32.500	
1st Quartile, 3rd Quartile	20.000, 50.000		20.000, 60.000	
Minimum, Maximum	0.00, 80.00		5.00, 100.00	
95% Confidence Interval	(27.777, 41.341)		(29.869, 54.677)	
Domain: Fears/Shame [2]				
Number Observed	34		22	
Mean (SD)	44.240 (20.1011)		51.515 (24.1778)	
Median	43.750		54.167	
1st Quartile, 3rd Quartile	29.167, 58.333		29.167, 66.667	
Minimum, Maximum	0.00, 79.17		4.17, 87.50	
95% Confidence Interval	(37.227, 51.254)		(40.795, 62.235)	

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 1/ Baseline				
Domain: Nutrition [2]				
Number Observed	34		22	
Mean (SD)	23.897 (20.2652)		26.705 (29.9542)	
Median	25.000		12.500	
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 37.500		0.000, 50.000	
Minimum, Maximum	0.00, 62.50		0.00, 100.00	
95% Confidence Interval	(16.826, 30.968)		(13.424, 39.985)	
Total Score [2]				
Number Observed	34		22	
Mean (SD)	38.754 (15.0184)		43.650 (21.4428)	
Median	38.235		41.912	
1st Quartile, 3rd Quartile	29.412, 48.529		27.941, 60.294	
Minimum, Maximum	0.00, 75.00		7.35, 94.12	
95% Confidence Interval	(33.514, 43.995)		(34.143, 53.157)	

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 31				
Domain: Functioning [2]				
Number Observed	35	34	22	21
Mean (SD)	7.500 (13.7934)	-35.478 (20.1627)	36.364 (27.1841)	-7.738 (18.3184)
Median	0.000	-37.500	43.750	-12.500
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 18.750	-50.000, -18.750	6.250, 56.250	-18.750, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 50.00	-68.75, 6.25	0.00, 75.00	-37.50, 25.00
95% Confidence Interval	(2.762, 12.238)	(-42.513, -28.443)	(24.311, 48.416)	(-16.077, 0.600)
Domain: Fatigue/Mood [2]				
Number Observed	35	34	22	21
Mean (SD)	19.143 (22.8321)	-16.618 (21.4872)	38.636 (24.8894)	-4.762 (13.2737)
Median	10.000	-15.000	40.000	-5.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 40.000	-25.000, 0.000	20.000, 50.000	-10.000, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 65.00	-65.00, 25.00	0.00, 95.00	-30.00, 30.00
95% Confidence Interval	(11.300, 26.986)	(-24.115, -9.120)	(27.601, 49.672)	(-10.804, 1.280)
Domain: Fears/Shame [2]				
Number Observed	35	34	22	21
Mean (SD)	20.119 (21.2095)	-24.387 (26.6527)	47.159 (24.1039)	-3.571 (11.7324)
Median	16.667	-25.000	41.667	-4.167
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 33.333	-41.667, -4.167	29.167, 70.833	-8.333, 4.167
Minimum, Maximum	0.00, 70.83	-79.17, 33.33	0.00, 91.67	-33.33, 12.50
95% Confidence Interval	(12.833, 27.405)	(-33.687, -15.088)	(36.472, 57.846)	(-8.912, 1.769)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 31				
Domain: Nutrition [2]				
Number Observed	35	34	22	21
Mean (SD)	7.857 (14.2476)	-15.809 (18.0248)	23.864 (31.7892)	-4.167 (16.9251)
Median	0.000	-12.500	6.250	0.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 25.000	-25.000, 0.000	0.000, 37.500	-12.500, 12.500
Minimum, Maximum	0.00, 50.00	-62.50, 25.00	0.00, 100.00	-37.50, 25.00
95% Confidence Interval	(2.963, 12.751)	(-22.098, -9.520)	(9.769, 37.958)	(-11.871, 3.538)
Total Score [2]				
Number Observed	35	34	22	21
Mean (SD)	15.420 (16.5280)	-23.702 (15.8377)	39.372 (20.6428)	-4.972 (10.1830)
Median	10.294	-26.471	36.029	-2.941
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 27.941	-36.765, -10.294	23.529, 54.412	-13.235, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 55.88	-61.76, 0.00	4.41, 75.00	-19.12, 22.06
95% Confidence Interval	(9.743, 21.098)	(-29.228, -18.176)	(30.219, 48.524)	(-9.607, -0.337)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 61				
Domain: Functioning [2]				
Number Observed	35	34	21	20
Mean (SD)	6.964 (16.2395)	-36.029 (22.4589)	34.524 (23.1857)	-10.000 (17.4906)
Median	0.000	-37.500	25.000	-6.250
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 0.000	-50.000, -18.750	18.750, 50.000	-25.000, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 62.50	-81.25, 6.25	0.00, 81.25	-43.75, 18.75
95% Confidence Interval	(1.386, 12.543)	(-43.866, -28.193)	(23.970, 45.078)	(-18.186, -1.814)
Domain: Fatigue/Mood [2]				
Number Observed	35	34	21	20
Mean (SD)	22.714 (23.0518)	-12.794 (19.5476)	37.381 (26.5339)	-8.000 (17.2749)
Median	20.000	-12.500	35.000	-2.500
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 45.000	-25.000, 5.000	20.000, 45.000	-17.500, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 65.00	-75.00, 15.00	0.00, 95.00	-55.00, 15.00
95% Confidence Interval	(14.796, 30.633)	(-19.615, -5.974)	(25.303, 49.459)	(-16.085, 0.085)
Domain: Fears/Shame [2]				
Number Observed	35	34	21	20
Mean (SD)	15.595 (20.4460)	-28.554 (23.6623)	48.611 (28.1469)	-3.750 (15.9895)
Median	8.333	-25.000	50.000	-4.167
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 25.000	-50.000, -8.333	25.000, 66.667	-12.500, 8.333
Minimum, Maximum	0.00, 75.00	-79.17, 4.17	4.17, 95.83	-41.67, 29.17
95% Confidence Interval	(8.572, 22.619)	(-36.810, -20.298)	(35.799, 61.423)	(-11.233, 3.733)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 61				
Domain: Nutrition [2]				
Number Observed	35	34	21	20
Mean (SD)	6.786 (17.5060)	-16.912 (20.6161)	23.214 (25.7044)	-3.750 (18.1822)
Median	0.000	-12.500	12.500	0.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 0.000	-37.500, 0.000	0.000, 50.000	-18.750, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 75.00	-62.50, 25.00	0.00, 75.00	-25.00, 37.50
95% Confidence Interval	(0.772, 12.799)	(-24.105, -9.718)	(11.514, 34.915)	(-12.260, 4.760)
Total Score [2]				
Number Observed	35	34	21	20
Mean (SD)	14.622 (17.6324)	-24.308 (16.6348)	39.006 (21.1817)	-6.471 (11.8361)
Median	7.353	-25.000	38.235	-7.353
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 22.059	-35.294, -14.706	22.059, 55.882	-16.912, 2.206
Minimum, Maximum	0.00, 67.65	-73.53, 2.94	5.88, 72.06	-27.94, 11.76
95% Confidence Interval	(8.565, 20.679)	(-30.112, -18.504)	(29.364, 48.647)	(-12.010, -0.931)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 91				
Domain: Functioning [2]				
Number Observed	34	33	19	19
Mean (SD)	7.353 (15.8764)	-35.795 (21.0371)	27.303 (24.4035)	-14.803 (26.6968)
Median	0.000	-37.500	25.000	-18.750
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 0.000	-50.000, -18.750	0.000, 50.000	-25.000, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 56.25	-75.00, 0.00	0.00, 75.00	-62.50, 43.75
95% Confidence Interval	(1.813, 12.892)	(-43.255, -28.336)	(15.541, 39.065)	(-27.670, -1.935)
Domain: Fatigue/Mood [2]				
Number Observed	34	33	19	19
Mean (SD)	17.059 (19.1532)	-18.182 (19.4783)	32.632 (28.8852)	-10.789 (18.3533)
Median	10.000	-15.000	30.000	-5.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 25.000	-30.000, -5.000	10.000, 45.000	-20.000, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 55.00	-80.00, 5.00	0.00, 100.00	-55.00, 20.00
95% Confidence Interval	(10.376, 23.742)	(-25.089, -11.275)	(18.709, 46.554)	(-19.635, -1.943)
Domain: Fears/Shame [2]				
Number Observed	34	33	19	19
Mean (SD)	18.382 (19.6271)	-25.884 (24.5789)	44.079 (30.7543)	-7.018 (16.9565)
Median	14.583	-29.167	41.667	-8.333
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 25.000	-33.333, -12.500	16.667, 70.833	-16.667, 4.167
Minimum, Maximum	0.00, 75.00	-79.17, 29.17	0.00, 100.00	-41.67, 33.33
95% Confidence Interval	(11.534, 25.231)	(-34.599, -17.169)	(29.256, 58.902)	(-15.190, 1.155)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 91				
Domain: Nutrition [2]				
Number Observed	34	33	19	19
Mean (SD)	6.985 (15.7487)	-17.045 (18.4397)	21.711 (24.2392)	-2.632 (21.4812)
Median	0.000	-12.500	12.500	0.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 0.000	-37.500, 0.000	0.000, 37.500	-12.500, 12.500
Minimum, Maximum	0.00, 62.50	-50.00, 12.50	0.00, 62.50	-37.50, 37.50
95% Confidence Interval	(1.490, 12.480)	(-23.584, -10.507)	(10.028, 33.393)	(-12.985, 7.722)
Total Score [2]				
Number Observed	34	33	19	19
Mean (SD)	14.057 (15.8312)	-24.911 (15.2825)	34.133 (20.5916)	-9.443 (13.8589)
Median	8.824	-23.529	36.765	-10.294
1st Quartile, 3rd Quartile	2.941, 17.647	-35.294, -17.647	16.176, 51.471	-22.059, -1.471
Minimum, Maximum	0.00, 61.76	-70.59, 1.47	0.00, 63.24	-30.88, 16.18
95% Confidence Interval	(8.533, 19.581)	(-30.330, -19.492)	(24.208, 44.058)	(-16.123, -2.763)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 121				
Domain: Functioning [2]				
Number Observed	33	32	20	19
Mean (SD)	5.303 (12.4139)	-35.742 (20.6518)	34.688 (27.1657)	-5.592 (24.1967)
Median	0.000	-37.500	34.375	-6.250
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 0.000	-50.000, -18.750	12.500, 53.125	-18.750, 12.500
Minimum, Maximum	0.00, 50.00	-75.00, 0.00	0.00, 81.25	-50.00, 43.75
95% Confidence Interval	(0.901, 9.705)	(-43.188, -28.296)	(21.974, 47.401)	(-17.255, 6.070)
Domain: Fatigue/Mood [2]				
Number Observed	33	32	20	19
Mean (SD)	14.848 (18.7285)	-18.906 (21.6547)	36.750 (27.3513)	-7.368 (22.7528)
Median	5.000	-17.500	35.000	-5.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 35.000	-32.500, -5.000	12.500, 50.000	-25.000, 10.000
Minimum, Maximum	0.00, 55.00	-65.00, 25.00	0.00, 100.00	-60.00, 30.00
95% Confidence Interval	(8.208, 21.489)	(-26.714, -11.099)	(23.949, 49.551)	(-18.335, 3.598)
Domain: Fears/Shame [2]				
Number Observed	33	32	20	19
Mean (SD)	16.414 (14.5065)	-26.042 (19.7996)	44.583 (29.5588)	-6.360 (17.5335)
Median	12.500	-27.083	39.583	-8.333
1st Quartile, 3rd Quartile	4.167, 25.000	-39.583, -8.333	20.833, 68.750	-16.667, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 50.00	-62.50, 4.17	0.00, 100.00	-41.67, 33.33
95% Confidence Interval	(11.270, 21.558)	(-33.180, -18.903)	(30.749, 58.417)	(-14.811, 2.091)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 121				
Domain: Nutrition [2]				
Number Observed	33	32	20	19
Mean (SD)	5.303 (13.6324)	-17.188 (17.8902)	27.500 (29.1322)	3.947 (20.8553)
Median	0.000	-12.500	18.750	0.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 0.000	-25.000, 0.000	0.000, 50.000	-12.500, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 50.00	-62.50, 12.50	0.00, 87.50	-12.50, 62.50
95% Confidence Interval	(0.469, 10.137)	(-23.638, -10.737)	(13.866, 41.134)	(-6.105, 13.999)
Total Score [2]				
Number Observed	33	32	20	19
Mean (SD)	12.032 (12.9538)	-25.184 (13.9149)	37.941 (19.7219)	-5.263 (14.1506)
Median	7.353	-28.676	34.559	-8.824
1st Quartile, 3rd Quartile	1.471, 22.059	-36.765, -13.971	22.794, 50.000	-16.176, 4.412
Minimum, Maximum	0.00, 42.65	-47.06, 0.00	2.94, 77.94	-27.94, 25.00
95% Confidence Interval	(7.439, 16.625)	(-30.201, -20.167)	(28.711, 47.171)	(-12.084, 1.557)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 151				
Domain: Functioning [2]				
Number Observed	34	33	18	17
Mean (SD)	8.272 (16.1169)	-33.523 (19.2523)	31.944 (28.6723)	-10.662 (20.8188)
Median	0.000	-31.250	28.125	-6.250
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 6.250	-50.000, -18.750	6.250, 50.000	-25.000, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 50.00	-75.00, 0.00	0.00, 100.00	-62.50, 25.00
95% Confidence Interval	(2.649, 13.896)	(-40.349, -26.696)	(17.686, 46.203)	(-21.366, 0.042)
Domain: Fatigue/Mood [2]				
Number Observed	34	33	18	17
Mean (SD)	15.588 (18.3718)	-18.636 (19.9324)	33.333 (30.0000)	-12.353 (17.5105)
Median	10.000	-15.000	25.000	-5.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 30.000	-30.000, -5.000	15.000, 45.000	-20.000, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 55.00	-65.00, 25.00	0.00, 100.00	-60.00, 10.00
95% Confidence Interval	(9.178, 21.998)	(-25.704, -11.569)	(18.415, 48.252)	(-21.356, -3.350)
Domain: Fears/Shame [2]				
Number Observed	34	33	18	17
Mean (SD)	18.015 (17.9060)	-25.505 (22.6010)	39.120 (31.2831)	-8.333 (18.6920)
Median	16.667	-25.000	37.500	-4.167
1st Quartile, 3rd Quartile	4.167, 25.000	-37.500, -8.333	12.500, 54.167	-20.833, 4.167
Minimum, Maximum	0.00, 66.67	-70.83, 16.67	0.00, 95.83	-45.83, 20.83
95% Confidence Interval	(11.767, 24.262)	(-33.519, -17.491)	(23.564, 54.677)	(-17.944, 1.277)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 151				
Domain: Nutrition [2]				
Number Observed	34	33	18	17
Mean (SD)	8.456 (19.6370)	-14.773 (20.3616)	23.611 (32.0526)	-0.735 (20.4780)
Median	0.000	-12.500	6.250	0.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 12.500	-25.000, 0.000	0.000, 50.000	-12.500, 0.000
Minimum, Maximum	0.00, 100.00	-62.50, 50.00	0.00, 100.00	-25.00, 62.50
95% Confidence Interval	(1.604, 15.308)	(-21.993, -7.553)	(7.672, 39.550)	(-11.264, 9.794)
Total Score [2]				
Number Observed	34	33	18	17
Mean (SD)	13.884 (15.8891)	-24.109 (14.3521)	33.905 (26.2315)	-9.170 (13.7809)
Median	7.353	-20.588	28.676	-8.824
1st Quartile, 3rd Quartile	2.941, 23.529	-36.765, -14.706	11.765, 52.941	-16.176, 1.471
Minimum, Maximum	0.00, 61.76	-50.00, 0.00	0.00, 95.59	-39.71, 19.12
95% Confidence Interval	(8.340, 19.428)	(-29.198, -19.020)	(20.861, 46.950)	(-16.255, -2.084)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 182				
Domain: Functioning [2]				
Number Observed	34	33	21	20
Mean (SD)	6.434 (16.4631)	-35.795 (23.2426)	42.262 (30.6125)	1.875 (29.6012)
Median	0.000	-37.500	43.750	-3.125
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 0.000	-50.000, -18.750	12.500, 62.500	-18.750, 15.625
Minimum, Maximum	0.00, 50.00	-81.25, 12.50	0.00, 100.00	-37.50, 81.25
95% Confidence Interval	(0.690, 12.178)	(-44.037, -27.554)	(28.327, 56.197)	(-11.979, 15.729)
Domain: Fatigue/Mood [2]				
Number Observed	34	33	21	20
Mean (SD)	13.824 (18.7107)	-21.061 (22.8705)	37.857 (29.8986)	-5.750 (27.0611)
Median	5.000	-15.000	30.000	-5.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 20.000	-30.000, -5.000	15.000, 50.000	-22.500, 2.500
Minimum, Maximum	0.00, 65.00	-80.00, 35.00	0.00, 100.00	-55.00, 80.00
95% Confidence Interval	(7.295, 20.352)	(-29.170, -12.951)	(24.247, 51.467)	(-18.415, 6.915)
Domain: Fears/Shame [2]				
Number Observed	34	33	21	20
Mean (SD)	15.319 (17.9060)	-28.030 (24.1000)	46.230 (27.3831)	-2.500 (18.6045)
Median	10.417	-29.167	33.333	-8.333
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 25.000	-37.500, -8.333	25.000, 62.500	-14.583, 8.333
Minimum, Maximum	0.00, 66.67	-79.17, 20.83	4.17, 95.83	-33.33, 33.33
95% Confidence Interval	(9.071, 21.566)	(-36.576, -19.485)	(33.766, 58.695)	(-11.207, 6.207)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

Table 14.2.4.1.1: Summary AE-QoL Domains and Total Score by Study Visit (Intention-to-Treat Analysis Set)

Visit Domain/Total Score[1]	CSL312 200mg (N=39) Actual	 Change[3]	Placebo (N=25) Actual	 Change[3]
Visit Day 182				
Domain: Nutrition [2]				
Number Observed	34	33	21	20
Mean (SD)	6.250 (19.2791)	-16.667 (23.3157)	24.405 (34.5679)	-0.625 (16.4612)
Median	0.000	-12.500	0.000	0.000
1st Quartile, 3rd Quartile	0.000, 0.000	-25.000, 0.000	0.000, 37.500	-12.500, 12.500
Minimum, Maximum	0.00, 100.00	-62.50, 50.00	0.00, 100.00	-37.50, 25.00
95% Confidence Interval	(-0.477, 12.977)	(-24.934, -8.399)	(8.670, 40.140)	(-8.329, 7.079)
Total Score [2]				
Number Observed	34	33	21	20
Mean (SD)	11.721 (15.6241)	-26.471 (17.8943)	40.266 (24.0767)	-2.206 (19.1296)
Median	5.147	-29.412	35.294	-7.353
1st Quartile, 3rd Quartile	1.471, 16.176	-36.765, -14.706	23.529, 55.882	-15.441, 5.147
Minimum, Maximum	0.00, 61.76	-75.00, 5.88	1.47, 85.29	-25.00, 57.35
95% Confidence Interval	(6.270, 17.173)	(-32.816, -20.126)	(29.307, 51.226)	(-11.159, 6.747)

[1] AE-QoL is only answered from patients of age >= 18 years.
[2] The scores are expressed in percentage impairment (0-100%). Higher scores indicate more impairment.
[3] Change = Change from Baseline, where baseline is defined as the most recent, non-missing value prior to or on the date of the first study treatment administration (including unscheduled visits) for all assessments. Change from Baseline derived as: visit value – baseline value.

目次

略語・略号一覧 3
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 24
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 34
2.7.4.2 有害事象 43
2.7.4.2.1 有害事象の解析 43
2.7.4.2.2 個別の有害事象の文章による説明 74
2.7.4.3 臨床検査値の評価 74
2.7.4.3.1 血液学的検査 75
2.7.4.3.2 生化学検査 75
2.7.4.3.3 凝固検査 75
2.7.4.3.4 尿検査 77
2.7.4.3.5 免疫原性 77
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 78
2.7.4.4.1 試験別のバイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目 78
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 79
2.7.4.5.1 内因性要因 79
2.7.4.5.2 外因性要因 86
2.7.4.5.3 薬物相互作用 86
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 86
2.7.4.5.5 過量投与 88
2.7.4.5.6 薬物乱用 89
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 89
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 89
2.7.4.6 市販後データ 89
2.7.4.7 結論 89
2.7.4.8 付録 91

表 目次

表 2.7.4-1 CSL312 の安全性評価に使用した臨床試験の概要 7
表 2.7.4-2 CSL312 の臨床開発プログラムで治験薬を投与された被験者の内訳 25
表 2.7.4-3 被験者の内訳：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set） 27

表 2.7.4-4　曝露状況：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set） 29
表 2.7.4-5　人口統計学的特性：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set） 35
表 2.7.4-6　HAE の既往歴：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set） 38
表 2.7.4-7　TEAE の概要（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］及び 2001 試験の併合データ、Safety Analysis Set） 46
表 2.7.4-8　TEAE の 3 ヵ月ごとの発現状況（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］及び 2001 試験の併合データ、Safety Analysis Set） 47
表 2.7.4-9　器官別大分類及び基本語別の TEAE（全体の 10%以上）：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set） 56
表 2.7.4-10　CSL312 200 mg 又はプラセボを投与された被験者に認められた治験薬と因果関係のある TEAE（器官別大分類及び基本語別、複数の被験者に発現）：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set） 57
表 2.7.4-11　特に注目すべき有害事象（治験実施計画書の定義）（2001 試験、3001 試験、3002 試験） 70
表 2.7.4-12　特に注目すべき有害事象（SMQ の定義）（2001 試験、3001 試験、3002 試験、併合解析） 71
表 2.7.4-13　CSL312 200 mg を投与された被験者に認められた特に注目すべき有害事象（SMQ）：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set） 72
表 2.7.4-14　副作用（3001 試験、Safety Analysis Set） 74
表 2.7.4-15　器官別大分類及び基本語別の TEAE（日本人被験者の 2 例以上に発現）－日本人部分集団（3002 試験［Safety Analysis Set］） 86

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AI	Autoinjector	オートインジェクター
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BMI	Body mass index	体格指数
C1-INH HAE	Hereditary angioedema with C1-esterase inhibitor deficiency	C1-インアクチベーター異常を伴う遺伝性血管性浮腫
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
ECG	Electrocardiogram	心電図
FXII	Factor XII	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
FXII/PLG HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII or plasminogen gene mutation	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
FXIIa	Activated factor XII	活性化第 XII 因子
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HPF	High power field	高倍率視野
IA2	Interim analysis 2	2 回目の中間解析
IA3	Interim analysis 3	3 回目の中間解析
iCSR2	Interim clinical study report 2	－
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
INR	International normalized ratio	国際標準比
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性の併合解析
LPF	Low power field	低倍率視野
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Affairs	ICH 国際医薬用語集
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティデバイス
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学（の）
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態（の）
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に変異のある遺伝性血管性浮腫
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Affairs Queries	MedDRA 標準検索式
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象

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。

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

CSL312（ガラダシマブ）は FXIIa を阻害する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、HAE 発作に至る一連の事象を阻害する。長期的な予防治療に対する CSL312 の推奨用量は 200 mg の月 1 回皮下投与である（初回用量 400 mg［200 mg を 2 回］）。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防止対策が施されており、予め決められた 1 回分の用量（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 の臨床開発プログラムには、第 1 相試験 3 試験（健康被験者）、第 2 相試験 1 試験（HAE 被験者）及び第 3 相試験 2 試験（HAE 被験者）の 6 試験がある。治験薬を投与されたすべての健康被験者又は HAE 被験者を対象に、CSL312 の曝露及び安全性について解析した。本資料には、CSL312 プログラムの 6 試験すべてから得られた安全性及び曝露データを示す。個々の試験のデータの解析に加えて、第 3 相試験 2 試験及び第 2 相試験 1 試験の併合解析の結果（3001 試験の最終データ、3002 試験の 2 回目の中間解析データ［データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日］及び 2001 試験の最終データ）も示す。CSL312 の安全性については第 2 相試験及び第 3 相試験の併合安全性データを中心に検討した。個々の試験結果及び併合解析の結果は、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与（初回用量 400 mg を皮下投与）したときの安全性及び効果持続期間に関する頑健なエビデンスを提供しており、承認申請に十分であると考えられた（2.5.1.5）。

CSL312 臨床開発プログラムの 6 試験を以下に示す。

- 3001 試験（ピボタル試験）：A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema
  本試験では、12 歳以上の患者における HAE 発作の長期予防薬としての CSL312 の承認を裏付ける頑健な有効性及び安全性データが示された。本試験は完了している。
  3001 試験の概要を 2.7.4.1.1.1.1 に示す。詳細は 5.3.5.1, 3001 CSR に記載している。
- 3002 試験：An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema
  本試験は実施中であり、CSL312 を月 1 回 12 ヵ月以上投与したときの長期的な安全性及び有効性をさらに裏付ける結果が得られている。3002 試験の概要を 2.7.4.1.1.1.2 に示す。詳細は 5.3.5.2, 3002 iCSR2 に記載している。
- 2001 試験：A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-arm Study to Investigate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of CSL312 in Subjects with Hereditary Angioedema
  第 2 相 Proof of concept 試験である本試験は完了している。2001 試験の概要を 2.7.4.1.1.1.3 に示す。詳細は 5.3.5.1, 2001 CSR に記載している。

- 1001 試験：A phase 1, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of intravenous and subcutaneous CSL312 in healthy subjects
  本試験は完了している。1001 試験の概要を 2.7.4.1.1.1.4 に示す。詳細は 5.3.3.1, 1001 CSR に記載している。
- 1003 試験：A 2-Part, Phase 1, Single Center, Open-label, Single Ascending Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Subcutaneous and Intravenous CSL312 in Healthy Adult Japanese and Caucasian Subjects
  本試験は完了している。1003 試験の概要を 2.7.4.1.1.1.5 に示す。詳細は 5.3.4.1, 1003 CSR に記載している。
- 1004 試験：A Phase 1, Randomized, Open-label, Parallel-group Study to Compare the Pharmacokinetic Properties of CSL312 Administered by Subcutaneous Prefilled Syringe Assembled to Autoinjector to Prefilled Syringe Assembled to Needle Safety Device in Healthy Adult Subjects
  本試験は完了している。1004 試験の概要を 2.7.4.1.1.1.6 に示す。詳細は 5.3.1.2, 1004 CSR に記載している。

これらの試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。臨床試験の一覧表をモジュール 5.2 に示す。

安全性の併合解析の詳細は、ISS の統計解析計画書（5.3.5.3, ISS Statistical Analysis Plan）に記載する。

3001 試験、3002 試験及び 2001 試験で実施した安全性評価は、すべての有害事象（因果関係、重症度、重篤性）、特に注目すべき有害事象（異常出血、血栓塞栓性事象、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）、局所忍容性評価、バイタルサイン評価、身体検査、免疫原性評価（抗ガラダシマブ抗体）、及びその他の臨床検査評価（血液学的検査、生化学検査、凝固検査及び尿検査）、ECG（3001 試験のみ）並びにウイルス血清学的検査（2001 試験のみ）の結果に基づいた。

表 2.7.4-1　CSL312 の安全性評価に使用した臨床試験の概要

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 投与期間	実施国 （医療機関数）	主要目的	被験者集団 年齢中央値（範囲） 部分集団	治療 投与経路・用量	安全性の評価項目
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 投与期間：6 ヵ月	日本（6） カナダ（4） ドイツ（6） ハンガリー（1） イスラエル（1） オランダ（1） 米国（9）	HAE 被験者における HAE 発作予防としての CSL312 SC 投与の有効性を評価する。	被験者集団： HAE1 型又は 2 型の被験者 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： 年齢： 12～17 歳：6 例 18 歳以上：58 例 人種： 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）SC 投与。初回投与後、CSL312 200 mg（NSD）を月 1 回 SC 投与 プラセボ群： 同用量のプラセボ（NSD）	すべての有害事象、すべての TEAE（因果関係、重症度）、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）、重篤な有害事象、死亡、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、免疫原性［抗ガラダシマブ抗体］）、バイタルサイン、身体検査及び ECG
3002 試験 評価資料 実施中（2 回目の中間解析［全被験者］、3 回目の中間解析［青少年被験者］） 5.3.5.2	第 3b 相 多施設共同、非盲検 投与期間：12 ヵ月以上	日本（10） オーストラリア（4） カナダ（5） チェコ共和国（2） ドイツ（5） 香港（1） ハンガリー（1） イスラエル（1） オランダ（1） ニュージーランド（1） ロシア（1） スペイン（2） 台湾（1） 米国（12）	C1-INH HAE 被験者の予防治療における CSL312 SC 投与の長期安全性を評価する。	被験者集団： C1-INH HAE 被験者 159 例、FXII HAE 被験者 2 例（女性 101 例、男性 60 例） 年齢中央値（範囲）： 42.0 歳（13～73 歳） 部分集団： 年齢： 12～17 歳：10 例[c] 18 歳以上：151 例 人種： 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 試験からの継続被験者[b]： CSL312 200 mg（NSD）を月 1 回、12 回（投与期間 12 ヵ月）以上 SC 投与 CSL312 投与歴のない新規登録被験者[b]： 最初の月に初回用量として 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	すべての有害事象、すべての TEAE（因果関係、重症度）、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）、重篤な有害事象、死亡、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、免疫原性［抗ガラダシマブ抗体］）、身体検査及びバイタルサイン

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 投与期間	実施国 （医療機関数）	主要目的	被験者集団 年齢中央値（範囲） 部分集団	治療 投与経路・用量	安全性の評価項目
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（TP1） 又は 非盲検並行群間比較（TP2） 投与期間： TP1：約 13 週間 TP2：44 週間以上	オーストラリア（1［ランダム化された被験者なし］） カナダ（4） ドイツ（4） イスラエル（1） 米国（10）	C1-INH HAE 被験者を対象に HAE 発作の予防における CSL312 の有効性を評価する。	*C1-INH HAE 被験者集団：* TP1 盲検期： 32 例（女性 18 例、男性 14 例） TP1 非盲検期： 6 例（女性 3 例、男性 3 例） TP2 非盲検期： 38 例（女性 21 例、男性 17 例） *FXII/PLG HAE* TP1 非盲検期： 6 例（FXII HAE 被験者 3 例、PLG HAE 被験者 3 例）（女性 6 例、男性 0 例） TP2 非盲検期： 2 例（FXII HAE 被験者 2 例）（女性 2 例、男性 0 例） 年齢中央値（範囲）： *C1-INH HAE* TP1 盲検期： 39.5 歳（20～65 歳） TP1 非盲検期 30.5 歳（21～64 歳） TP2 非盲検期： 39.0 歳（20~65 歳） *FXII/PLG HAE* TP1 非盲検期： 39.5 歳（3[redacted]～5[redacted] 歳） TP2 非盲検期： 39.5 歳（3[redacted]～4[redacted] 歳） 部分集団 NA	*C1-INH HAE* TP1 盲検期： • 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 • プラセボ初回用量 IV 投与後、プラセボを 4 週に 1 回 SC 投与 TP1 非盲検期： • CSL312 400 mg を 2 週に 1 回 SC 投与（初回用量の IV 投与なし） TP2 非盲検期： • CSL312 200 mg[d] 又は 600 mg[e] を 4 週に 1 回 SC 投与 *FXII/PLG HAE* TP1 非盲検期： • 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 非盲検期： CSL312 600 mg を 4 週に 1 回 SC 投与	有害事象（因果関係、重症度、転帰）、重篤な有害事象、死亡、特に注目すべき有害事象（出血事象、血栓塞栓症、アナフィラキシー）、注射部位反応、臨床的に意義のある臨床検査値異常、臨床検査値（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）、免疫原性（抗ガラダシマブ抗体）、バイタルサイン及び身体検査

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 投与期間	実施国 （医療機関数）	主要目的	被験者集団 年齢中央値（範囲） 部分集団	治療 投与経路・用量	安全性の評価項目
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 投与期間： CSL312 又はプラセボを IV 又は SC 単回投与	オーストラリア （1）	健康被験者における CSL312 の単回 IV 又は SC 用量漸増投与の安全性及び忍容性を評価する。	被験者集団： 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）： 25.375 歳（19.22～43.95 歳） 部分集団： NA	CSL312： IV コホート： CSL312 60 mL を 60（±5）分かけて IV 投与 用量：0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg SC コホート： CSL312 を SC 投与 総投与量は CSL312 の用量及び被験者の体重に基づき算出した。 用量：1、3 及び 10 mg/kg プラセボ： プラセボは製剤化緩衝液であり、CSL312 と同様の方法で調製し、IV 投与又は SC 投与した。	有害事象（頻度、因果関係、重症度）、局所忍容性反応、重篤な有害事象、死亡、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、補体活性検査、尿検査）、免疫原性（抗ガラダシマブ抗体）、リアルタイム心臓モニタリング（遠隔 ECG）、12 誘導 ECG、バイタルサイン及び身体検査

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 投与期間	実施国 （医療機関数）	主要目的	被験者集団 年齢中央値（範囲） 部分集団	治療 投与経路・用量	安全性の評価項目
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 投与期間： SC 単回投与又は約 1 時間かけた IV 単回投与	米国（1）	1. 日本人被験者に CSL312 を SC 投与したときの CSL312 の PK 特性を明らかにする。 2. CSL312 200 mg を SC 投与したときの CSL312 の PK を日本人被験者と白人被験者とで比較する。	被験者集団： パート A（SC コホート） （女性 18 例、男性 11 例） コホート 1a：日本人健康被験者 12 例 コホート 1b：体重を一致させた白人健康被験者 13 例 コホート 2：日本人健康被験者 4 例 パート B（IV コホート） 日本人健康被験者 8 例 （女性 3 例、男性 5 例） コホート 3：日本人健康被験者 4 例 コホート 4：日本人健康被験者 4 例 年齢中央値（範囲）： パート A（SC 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： NA	パート A（SC コホート）[b] CSL312（NSD）200 mg（コホート 1a 及びコホート 1b）及び 600 mg（コホート 2）を Day 1 に単回 SC 投与 パート B（IV 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	有害事象（重症度及び因果関係）、局所忍容性反応、重篤な有害事象、死亡、特に注目すべき有害事象（出血事象、血栓塞栓症、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）、身体検査、12 誘導 ECG、臨床検査値評価（血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査）、ウイルス検査及び免疫原性（抗ガラダシマブ抗体）

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 投与期間	実施国 （医療機関数）	主要目的	被験者集団 年齢中央値（範囲） 部分集団	治療 投与経路・用量	安全性の評価項目
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、並行群間比較 投与期間： 最長 3 日間（72 時間）（入院追跡期）	米国（1）	1. CSL312 AI 又は CSL312 NSD を用いて単回 SC 投与したときの CSL312 の PK 特性を明らかにする。 2. CSL312 AI と CSL312 NSD とで単回 SC 投与したときの CSL312 の PK を比較する。	被験者集団： NSD 群：66 例（女性 28 例、男性 38 例） AI 群：66 例（女性 30 例、男性 36 例） 年齢中央値（範囲）： NSD 群：35.0 歳（18～54 歳） AI 群：35.0 歳（20～55 歳） 部分集団： 機器、投与部位、体重	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	有害事象（重症度及び因果関係）、重篤な有害事象、死亡、特に注目すべき有害事象（アナフィラキシーを含む重度の過敏症）、局所忍容性反応、免疫原性（抗ガラダシマブ抗体）、有害事象として報告された臨床的に意義のある臨床検査値異常、身体検査、バイタルサイン、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、尿検査）及びウイルス検査

AI＝ オートインジェクター；C1-INH HAE＝C1-インアクチベーター異常を伴う遺伝性血管性浮腫；CSR＝ 総括報告書；ECG＝ 心電図；FXII HAE＝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；FXII/PLG HAE＝C1-インアクチベーターが正常で第 XII 因子又はプラスミノーゲン遺伝子に変異のある遺伝性血管性浮腫；HAE＝ 遺伝性血管性浮腫；IV＝ 静脈内；NA＝ 該当なし；NSD＝ ニードルセーフティデバイス；PD＝ 薬力学；PFS＝ プレフィルドシリンジ；PK＝ 薬物動態；PLG HAE＝C1-インアクチベーター正常でプラスミノーゲン遺伝子に変異のある遺伝性血管性浮腫； SC＝ 皮下；TEAE＝ 試験治療下で発現した有害事象；TP1＝ 治療期 1；TP2＝ 治療期 2

a 1 例は誤ってプラセボ群にランダム化されたが、治験薬を投与されなかったため、ランダム化後の解析には含めなかった。

b 総括報告書では、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。
CSL312 投与歴のない新規登録被験者とは、先行する CSL312 の臨床試験（2001 試験及び 3001 試験）から 3002 試験に移行した被験者ではない。

c 被験者 1 例は [redacted] のスクリーニング時には青少年 [redacted] （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 版以降は、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。

注：3002 試験では 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、データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータを示す。

Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR and Table 14.1.2.1.1; 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

2.7.4.1.1.1　安全性データが得られた CSL312 の臨床試験

安全性データが得られた CSL312 の臨床試験を以下に要約する。個々の試験の結果（原資料の表、図及び一覧表）はそれぞれの CSR に記載している。

- 3001 試験（ピボタル試験）：5.3.5.1
- 3002 試験：5.3.5.2
- 2001 試験：5.3.5.1
- 1001 試験：5.3.3.1
- 1003 試験：5.3.4.1
- 1004 試験：5.3.1.2

2.7.4.1.1.1.1　3001 試験の概要

3001 試験は、青少年被験者（12～17 歳）及び成人被験者の HAE 発作の予防における CSL312 の月 1 回皮下投与の有効性及び安全性を検討する多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、第 3 相試験である。初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回 6 ヵ月間皮下投与した。本試験の主要目的は、HAE 被験者に対する HAE 発作の予防として CSL312 皮下投与の有効性を評価することである。副次目的は、HAE の予防治療における CSL312 皮下投与の有効性を明らかにすること、及び HAE の予防治療における CSL312 皮下投与の安全性を評価することである。試験デザインの詳細を 2.7.3.2.1 に示す。

安全性は、すべての有害事象（因果関係、重症度、重篤性）、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）、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、免疫原性［抗ガラダシマブ抗体］）、バイタルサイン等（血圧、呼吸数、脈拍数、体温、身長、体重）、ECG 及び身体検査に基づき評価した。

安全性の結果

3001 試験では、64 例がランダム化され、CSL312 又はプラセボを投与された（CSL312 群 39 例、プラセボ群 25 例）（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.4.1）。CSL312 群 39 例全例（合計 234 回）及びプラセボ群 25 例中 22 例（合計 132 回）が、計 6 回の投与をすべて完了した（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.6.1 及び Listing 16.2.4.1）。曝露状況の詳細を 2.7.4.1.2.2.1 に示す。

試験期間中、死亡、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）、投与中止に至った有害事象及び妊娠は報告されなかった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.1）。CSL312 群の 1 例に、重篤な有害事象として HAE（重度、因果関係なし）（報告用語：overnight stay in hospital for observation after laryngeal attack［喉頭発作後の経過観察のための一泊入院］）が発現したが、転帰は「回復」であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-1、Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.2.11 及び Listing 16.2.7.7）。本事象は本試験で報告された唯一の重篤な有害事象であった。

TEAE が発現した被験者の割合は、CSL312 群（39 例中 25 例［64.1%］）とプラセボ群（25 例中 15 例［60.0%］）で同程度であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-1）。TEAE が発現した 40 例の

うち、上述の重度の重篤な有害事象を発現した CSL312 群の 1 例を除き、すべての TEAE は軽度又は中等度であった。両投与群のほとんどの TEAE は治験薬との因果関係は否定された。治験薬と因果関係のある TEAE が発現した被験者の割合は、CSL312 群（39 例中 4 例［10.3%］）とプラセボ群（25 例中 3 例［12.0%］）で同程度であった。治験薬と因果関係のある TEAE を発現した被験者の多く（7 例中 4 例）に「注射部位反応」が認められ、これは投与群間で同程度であった。

CSL312 群の 2 例が抗ガラダシマブ抗体検査で陽性であった。このうち 1 例はベースラインに陽性であり（抗体価 10）、その後の来院時に抗ガラダシマブ抗体は検出されなかった。もう 1 例の被験者は Day 182 に陽性であった（抗体価 10）。抗ガラダシマブ抗体の発現による CSL312 の安全性、PK、PD 及び有効性に対する影響は認められなかった（5.3.5.1, 3001 CSR 12.4.2.5 及び 12.6）。

いずれの臨床検査パラメータについても、投与群間で臨床的に意義のある違いはみられなかった（5.3.5.1, 3001 CSR 12.4.2.1～12.4.2.4）。

C1-INH HAE 被験者において、CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与（初回用量 400 mg 皮下投与）は安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.4.1.1.1.2 3002 試験の概要

3002 試験は、HAE 被験者に CSL312 200 mg を月 1 回 12 ヵ月以上皮下投与したときの長期安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、第 3b 相試験である。

本試験では以下の被験者を適格とした。

- 2001 試験に参加した C1-INH HAE 被験者又は FXII/PLG HAE 被験者
- 3001 試験に参加した C1-INH HAE 被験者
- 3002 試験に新規に組み入れた CSL312（プラセボを含む）投与歴のない C1-INH HAE 被験者（先行する CSL312 の臨床試験［2001 試験及び 3001 試験］から 3002 試験に移行した被験者ではない）（新規登録被験者）

過去に 2001 試験又は 3001 試験に参加し、3002 試験に移行した被験者には、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した。新規登録被験者には、初回用量として 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。本試験の主要目的は、C1-INH HAE 被験者の予防治療における CSL312 皮下投与の長期安全性を評価することである。本試験の副次目的は、被験者による治療反応性の評価などの CSL312 の長期安全性及び有効性を評価することである。試験デザインの詳細を 2.7.3.2.2 に示す。

青少年被験者を含む全被験者を対象とした 2 回目の中間解析を実施した（データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日）。また、青少年被験者のみを対象とした 3 回目の中間解析を、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]

[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。関連する安全性解析結果を以下に示す。

安全性は、すべての有害事象（因果関係、重症度、重篤性）、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）、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、免疫原性［抗ガラダシマブ抗体］）、バイタルサイン等（血圧、呼吸数、脈拍数、体温、身長、体重）及び身体検査に基づき評価した。

安全性の結果

最初の被験者の来院日は 2021 年 3 月 29 日であり、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）のデータカットオフ日までの安全性の結果を記載している。

2 回目の中間解析の結果

3002 試験では、C1-INH HAE（1 型又は 2 型）被験者は 161 例中 159 例であり、FXII HAE 被験者は 2 例であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 11.2.2.3）。

データカットオフ時点で、161 例中 119 例（73.9%）の曝露期間が 12 ヵ月以上であり、131 例（81.4%）が CSL312 を 12 回以上投与されていた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Figure 14.1.6.1、Figure 14.1.6.2 及び Table 14.1.6.1）。161 例中 3 例が試験を完了し、147 例が継続中であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.1.1 及び 10.1）。曝露状況の詳細を 2.7.4.1.2.2.2 に示す。

データカットオフ時点で、死亡は認められていない（5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.3.1.1）。重篤な有害事象は 3 例に 3 件報告された。その内訳は、COVID-19 が 2 件及び HAE が 1 件であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定され、転帰は「回復」であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-1、Table 14.3.3.2.1 及び Listing 16.2.7.11）。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）は報告されなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.3.1.3）。注射部位刺激感（中等度）及び気分動揺（重度）により 2 例が CSL312 の投与を中止し、いずれの事象も治験薬と因果関係ありと判断された。気分動揺は 20[redacted]年 10 月 17 日に発現し、 同年* 12 月 13 日に回復した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.7.7）。本中止例の詳細は 2.7.4.2.1.7.1.2.2 に記載している。被験者の妊娠が 1 件、男性被験者の女性パートナーの妊娠が 4 件報告された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.1.1.2 及び 12.2.1）。

C1-INH HAE 被験者を対象とした安全性の主要解析では、TEAE は 159 例中 133 例（83.6%）に 524 件発現した。TEAE の発現率は 0.23 件／投与及び 2.84 件／人年であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-1）。ほとんどの TEAE は軽度（99 例［62.3%］に 326 件）又は中等度（81 例［50.9%］に 184 件）であり、転帰は「回復」（122 例［76.7%］に 432 件）であった。重度の TEAE は 9 例（5.7%）に 13 件報告された。いずれも転帰は「回復」であり、重度の TEAE の 1 件は、治験薬と因果関係ありと評価された。CSL312 の皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 54 例（34.0%）に 108 件報告された。ほとんどの TEAE は、治験薬との因果関係が否定され

＊新薬承認情報提供時に置換

た。治験薬と因果関係のある TEAE は 21 例（13.2%）に 52 件報告され、因果関係のある事象の多く（52 件中 36 件）は「注射部位反応」であった。

副次評価項目では、C1-INH HAE 被験者 159 例に加えて FXII HAE 被験者 2 例の計 161 例を解析対象とした。FXII HAE 被験者 2 例と、C1-INH HAE 被験者の安全性プロファイルは類似していた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.2.2）。

データカットオフ時点で、CSL312 を投与された 5 例が抗ガラダシマブ抗体検査で陽性であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.5.1 及び Listing 16.2.8.6.1）。抗ガラダシマブ抗体の発現による CSL312 の安全性、PK、PD 及び有効性に対する影響は認められなかった。

血液学的検査、生化学検査、凝固検査及び尿検査のパラメータに、臨床的に意義のある傾向又はベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.4.2.1～12.4.2.4）。

3 回目の中間解析の結果

青少年被験者 10 例全例が C1-INH HAE 1 型であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.3.2.1）。データカットオフ時点で、青少年被験者 10 例全例が試験を継続していた。青少年被験者 10 例中 8 例（80.0%）が CSL312 を 12 ヵ月以上投与されており、9 例（90.0%）が CSL312 を 12 回以上皮下投与されていた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.1.6.1a）。

青少年被験者に、死亡、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）及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった。TEAE は青少年被験者 10 例中 7 例（70.0%）に 31 件発現した。CSL312 の皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 4 例に 8 件報告された。治験薬と因果関係ありと判断された TEAE はなかった。「注射部位反応」は認められなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.3.1.1.3a 及び Table 14.3.3.2.3a）。すべての TEAE の重症度は軽度（7 例に 26 件）又は中等度（2 例に 5 件）であり、ほとんどの TEAE の転帰は「回復」（6 例に 25 件）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.3.3.2.3a）。抗ガラダシマブ抗体陽性となった青少年被験者はいなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.3.5.1a）。

本試験のデータカットオフ（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］）までの安全性の結果は、ピボタル試験である 3001 試験の安全性の結果と一貫しており、HAE 発作の予防薬として、青少年被験者を含む HAE 被験者を対象とする 200 mg の月 1 回皮下投与は安全かつ忍容性が良好であることが示された。

2.7.4.1.1.1.3　2001 試験の概要

2001 試験は、C1-INH HAE 被験者又は FXII/PLG HAE 被験者を対象とした、HAE 発作の予防治療として様々な用量の CSL312 を 4 週に 1 回皮下投与したときの有効性、PK 及び安全性を検討する多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、第 2 相試験である。本試験は

治療期 1（約 13 週間）及び治療期 2（44 週間以上）の 2 つの治療期で構成された。治療期 1 では、被験者を盲検下で CSL312 75 mg、200 mg、600 mg 若しくはプラセボを 4 週に 1 回皮下投与する群にランダムに割り付け、又は非盲検下で CSL312 400 mg を 2 週に 1 回皮下投与する群（CSL312 400 mg 群）に組み入れた。治療期 1 で静脈内投与する初回用量の情報を表 2.7.4-1 に記載した。治療期 2 では被験者に CSL312 200 mg 又は 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与した（治験実施計画書に従って 200 mg の 4 週に 1 回皮下投与を 400 mg の 4 週に 1 回皮下投与に増量可能とした）。治験実施計画書改訂第 2 版以降は、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与していた全被験者を 200 mg を 4 週に 1 回皮下投与に減量した。本試験の主要目的は、C1-INH HAE 被験者における HAE 発作の予防における CSL312 の有効性を評価することである。副次目的は、C1-INH HAE 被験者における CSL312 の有効性、PK、安全性及び忍容性をさらに評価することである。試験デザインの詳細を 2.7.3.2.3 に示す。曝露状況の詳細を 2.7.4.1.2.2.3 に示す。

安全性は、すべての有害事象（因果関係、重症度、転帰）、重篤な有害事象、死亡、特に注目すべき有害事象（出血事象、血栓塞栓症、アナフィラキシー）、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、免疫原性［抗ガラダシマブ抗体］）、バイタルサイン等（血圧、心拍数、体温、体重）及び身体検査に基づき評価した。

安全性の結果

全被験者（C1-INH HAE 被験者及び FXII/PLG HAE 被験者）

2001 試験では、死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 14.3.2.1、Listing 14.3.2.2, Table 12-2 及び Table 12-6）。重篤な有害事象は、治療期 1 の FXII HAE 被験者及び治療期 2 の C1-INH HAE 被験者に認められた（5.3.5.1, 2001 CSR 12.2.2、12.3.1.2.1 及び 12.3.1.2.2）。特に注目すべき有害事象（出血事象、血栓塞栓症、アナフィラキシー）は、治療期 2 の C1-INH HAE 被験者に認められた（5.3.5.1, 2001 CSR 12.3.1.3）。
FXII/PLG HAE 被験者で妊娠は報告されなかった。

FXII/PLG HAE 被験者では抗ガラダシマブ抗体検査で陽性は認められなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.4.4.5）。C1-INH HAE 被験者又は FXII/PLG HAE 被験者のすべての臨床検査パラメータについて、投与群間で臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.1, 2001 CSR 12.4.2.1～12.4.2.4）。

C1-INH HAE 被験者

2001 試験では、C1-INH HAE 被験者 38 例が観察期を完了し、治療期 1 のいずれかの投与群に割り付けられた（CSL312 75 mg 群 9 例、CSL312 200 mg 群 8 例、CSL312 600 mg 群 7 例、プラセボ群 8 例、CSL312 400 mg 群 6 例）（5.3.5.1, 2001 CSR Figure 10-1）。治療期 1 では、盲検下投与群の全被験者 32 例に初回用量を静脈内投与し、CSL312 75 mg、200 mg 若しくは 600 mg 又はプラセボのいずれかを 4 週に 1 回皮下投与した（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.7.1.1）。CSL312

400 mg 群では、計 6 回すべて投与された被験者が 5 例、5 回投与された被験者が 1 例であった（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.5.2.1）。治療期 1 の曝露状況の詳細を 2.7.4.1.2.2.3 に示す。

治療期 1 において、TEAE が発現した被験者の割合は、CSL312 群（盲検下のすべての用量）とプラセボ群で同程度であった（CSL312 群 24 例中 21 例［87.5%］、プラセボ群 8 例中 7 例［87.5%］）。TEAE はすべて非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、重度の TEAE は認められなかった。治療期 1 では、ほとんどの TEAE は治験薬との因果関係が否定され、治験薬と因果関係のある TEAE が発現した被験者の割合は、CSL312 群とプラセボ群で同程度であった（CSL312 群 24 例中 8 例［33.3%］、プラセボ群 8 例中 3 例［37.5%］）（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-2）。

全 38 例が治療期 1 を完了後、治療期 2（CSL312 200 mg 又は 600 mg）の投与を開始し、このうち 36 例が試験を完了した（5.3.5.1, 2001 CSR Figure 10-2）。治療期 2 では、CSL312 の皮下投与回数の中央値は全体で 26.0 回（範囲：4～29 回）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-1）。治療期 2 の曝露状況の詳細を 2.7.4.1.2.2.3 に示す。

治療期 2 では、重篤な有害事象が 2 例に報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。その内訳は、CSL312 200 mg を投与された被験者の 1 例に重度の憩室穿孔（転帰：回復したが後遺症あり）、CSL312 600 mg を投与された被験者の 1 例に中等度の喘息（転帰：回復）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.2.1.2.3 及び Listing 16.2.7.3.1）。C1-INH HAE 被験者 1 例（治療期 1 にプラセボを投与され、治療期 2 を Day 91 に開始［CSL312 600 mg を 4 週に 1 回投与、その後 Day 400 に CSL312 200 mg の 4 週に 1 回投与に変更して継続］）に鼻出血が認められた（Day 206、CSL312 600 mg 投与時）。本事象は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。本事象の重症度は軽度で、治療を必要とせず、CSL312 との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった（5.3.5.1, 2001 CSR 12.7.1 及び Listing 16.2.7.7.1）。当該被験者に鼻出血の既往歴はなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.3.1.1 及び Listing 16.2.4.1.1）。その他の有害な臨床症状は認められず、鼻出血の原因は不明であった。当該被験者では、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（鼻出血の発現翌日に規定外評価）、回復した（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.6.5.1 及び Listing 16.2.7.7.1）。その他の凝固パラメータ（プロトロンビン時間及び INR など）は基準範囲内であった。例外として、ベースライン（Day 1）のプロトロンビンフラグメント 1・2 は増加していたが、鼻出血発現時にさらなる増加は認められず、試験期間を通して高値を維持していた（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.6.5.1、Listing 16.2.7.2.1 及び Listing 16.2.8.1.3.1）。本被験者は 3002 試験で CSL312 200 mg の月 1 回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）（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.1.6 及び Listing 16.2.7.2）。被験者の妊娠が 2 件、男性被験者の女性パートナーの妊娠が 2 件報告された。1 例が妊娠により試験を中止した（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-7 及び Listing 16.2.7.4.1）。

治療期 2 では、C1-INH HAE 被験者のうち、CSL312 200 mg を投与された被験者の 36 例中 30 例（83.3%）、CSL312 400 mg を投与された被験者の 3 例中 2 例（66.7%）及び CSL312 600 mg を

投与された被験者の 18 例中 17 例（94.4%）に TEAE が報告された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-6）。ほとんどの TEAE は治験薬との因果関係が否定され、重症度は軽度又は中等度であった。重度の事象は 38 例中 5 例（13.2%）に発現した。

C1-INH HAE 被験者のうち、治療期 1 でプラセボを投与された C1-INH HAE 被験者 1 例が治療期 1 の終了時点（Week 13 来院）で抗ガラダシマブ抗体検査陽性（抗体価 10）であった。この被験者は治療期 2 で CSL312 200 mg 投与にランダム化され、その後の来院時に抗ガラダシマブ抗体は検出されなかった（5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity 4.4.4 及び 4.8）。

FXII HAE 被験者

治療期 1 では、FXII HAE 被験者の 3 例中 1 例に重度の重篤な有害事象として HAE（報告用語：Inpatient hospitallisation due to HAE attack［HAE 発作による入院］）が 1 件認められた。本事象は回復し、治験薬との因果関係は否定された。TEAE は 2 例（66.7%）に計 4 件認められ（上述の重篤な有害事象を含む）、2 件は軽度、1 件は中等度であった。治験薬と因果関係のある TEAE は 1 件（注射部位反応［軽度］）であった。すべての TEAE の転帰は「回復」であった（5.3.5.11, 2001 CSR Table 12-9 及び Listing 16.2.7.2.2）。

FXII HAE 被験者 2 例が治療期 2 に移行した。治療期 2 では、両被験者に TEAE が 13 件認められ、重症度は軽度が 6 件、中等度が 7 件であった。これらの TEAE はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

PLG HAE 被験者

治療期 1 では、PLG HAE 被験者の 3 例中 2 例（66.7%）に非重篤な TEAE が 6 件認められ、重症度は軽度が 4 件、中等度が 2 件であった。いずれの TEAE も治験薬との因果関係は否定された。すべての TEAE の転帰は「回復」であった。PLG HAE 被験者のいずれも治療期 2 に移行しなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-10、Listing 14.3.2.2、Listing 16.2.7.1.2 及び Listing 16.2.7.2.2）。

C1-INH HAE 又は FXII/PLG HAE 被験者において、CSL312 75 mg、200 mg、600 mg（4 週に 1 回）又は 400 mg（2 週に 1 回）の皮下投与は安全かつ忍容性が良好であった。安全性シグナルや懸念は認められず、TEAE に用量依存的なパターンは認められなかった。

2.7.4.1.1.1.4　1001 試験の概要

1001 試験は、健康被験者に CSL312 を静脈内投与又は皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を検討する単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与、第 1 相試験である。主要目的は、健康被験者に CSL312 を用量漸増して単回静脈内投与又は皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。副次目的は、健康被験者に CSL312 を単回静

脈内投与又は皮下投与したときの PK プロファイル及び免疫原性を明らかにすることである。試験デザインの詳細は 5.3.3.1, 1001 CSR 9.1 に記載している。

安全性は、すべての有害事象（頻度、因果関係、重症度）、局所忍容性反応、重篤な有害事象、死亡、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、補体活性検査、免疫原性［抗ガラダシマブ抗体］）、バイタルサイン（血圧、呼吸数、脈拍数、体温）、ECG 及び身体検査に基づき評価した。

安全性の結果

本試験では、CSL312 を 32 例に、プラセボを 16 例に投与した（5.3.3.1, 1001 CSR Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.2 及び Table 14.1.1.3）。曝露状況の詳細を 2.7.4.1.2.2.4 に示す。

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（5.3.3.1, 1001 CSR Table 12-1 及び Table 14.3.1.1）。

全体で 48 例中 43 例（89.6%）に TEAE が認められた。TEAE を発現した被験者は、CSL312 群（32 例中 30 例［93.8%］に 106 件）で、プラセボ群（16 例中 13 例［81.3%］に 50 件）よりも多かった。CSL312 又はプラセボの投与後に報告された TEAE のほとんどは Grade 1（軽度）であった（CSL312 群 106 件中 100 件［94.3%］、プラセボ群 50 件中 45 件［90.0%］）。すべての TEAE のうち、CSL312 又はプラセボと因果関係ありと評価されたものは 3 分の 1 未満であった（CSL312 群 106 件中 31 件［29.2%］、プラセボ群 50 件中 14 件［28.0%］）。プラセボ群の 3 例で継続していた 3 件の TEAE を除き、すべての TEAE の転帰は「回復」であった。TEAE の発現頻度又は重症度に用量依存的な傾向は認められなかった。

「注入部位反応」又は「注射部位反応」が報告された被験者の割合は、CSL312 群（32 例中 18 例［56.3%］に 21 件）で、プラセボ群（16 例中 5 例［31.3%］、9 件）よりも高かった。これは主に皮下投与コホートで報告された事象によるものであった。「注入部位反応」又は「注射部位反応」はすべて Grade 1（軽度）であり、転帰は「回復」であった（5.3.3.1, 1001 CSR Table 14.3.8.1、Table 14.3.9.2、Table 14.3.9.3 及び Listing 16.2.7.1）。全体として、静脈内投与コホートにおける「注入部位反応」の発現割合は、CSL312 群とプラセボ群で同程度であった（いずれの投与群でも 30.0%）（5.3.3.1, 1001 CSR Table 12-3 及び Table 14.3.10.1）。皮下投与コホートでは、CSL312 を投与された全被験者で「注射部位反応」が発現したのに対し、プラセボを投与された被験者では 33.3%であった（5.3.3.1, 1001 CSR Table 12-4 及び Table 14.3.10.1）

ベースライン及び試験期間中のいずれの時点でも抗ガラダシマブ抗体検査で陽性となった被験者はいなかった（5.3.3.1, 1001 CSR 12.4.2.6）。血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査又は補体活性検査の結果に臨床的に意義のある傾向は認められなかった（5.3.3.1, 1001 CSR 12.4.2.1～12.4.2.5）。個々の被験者では臨床検査値の異常が認められたが、安全性上の懸念は認められなかった。

健康男性被験者に CSL312 を最大 10 mg/kg 単回静脈内投与又は皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.4.1.1.1.5　1003 試験の概要

1003 試験は、日本人及び白人の健康成人被験者を対象として、CSL312 を皮下投与及び静脈内投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を検討する 2 パートから成る、単施設、非盲検、用量漸増、単回投与、第 1 相試験である。主要目的は、日本人被験者に対して CSL312 を皮下投与したときの PK を明らかにすること、並びに日本人被験者及び白人被験者に対して CSL312 200 mg を皮下投与したときの PK を比較することである。副次目的は、日本人被験者及び白人被験者に対して CSL312 を皮下投与したときの PK の特性をさらに明らかにすること、日本人被験者に対して CSL312 を静脈内投与したときの PK の特性を明らかにすること、日本人被験者（パート A 及びパート B）及び白人被験者（パート A）を対象に、FXIIa が介在するカリクレイン活性に対する CSL312 の効果を明らかにすること、並びに皮下投与（パート A）及び静脈内投与（パート B）したときの CSL312 の安全性及び忍容性を検討することである。本試験のパート A は、CSL312 皮下投与 3 コホートから構成された。コホート 1a（200 mg 皮下投与）には日本人被験者を組み入れ、コホート 1b（200 mg 皮下投与）には体重を一致させた白人被験者を組み入れ、コホート 2（600 mg 皮下投与）には日本人被験者を組み入れた。本試験のパート B は、CSL312 静脈内投与 2 コホートで構成された。コホート 3（3 mg/kg 静脈内投与）及びコホート 4（10 mg/kg 静脈内投与）のいずれのコホートにも日本人被験者を組み入れた。試験デザインの詳細は 5.3.4.1, 1003 CSR 9.1 に記載している。

安全性は、すべての有害事象（重症度及び因果関係）、局所忍容性反応、重篤な有害事象、死亡、特に注目すべき有害事象（出血事象、血栓塞栓症、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）、TEAE として報告された臨床的に意義のある臨床検査値異常、臨床検査値評価（血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、免疫原性［抗ガラダシマブ抗体］）、バイタルサイン等（血圧、呼吸数、脈拍数、体温、身長、体重）、ECG 及び身体検査に基づき評価した。

安全性の結果

CSL312 の規定量を 37 例に投与した（5.3.4.1, 1003 CSR Table 14.1.5）。曝露状況の詳細を 2.7.4.1.2.2.5 に示す。

死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（出血事象、血栓塞栓症、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）及び試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.4.1, 1003 CSR 12.2.1）。TEAE（すべて非重篤）が皮下投与群の 7 例で 7 件発現した（コホート 1a で 1 例、コホート 1b で 5 例、コホート 2 で 1 例）（5.3.4.1, 1003 CSR Table 12-1）。静脈内投与群では TEAE は認められなかった（5.3.4.1, 1003 CSR Table 14.3.1.1）。

CSL312 の皮下投与群の 7 例で TEAE が発現した。内訳は、頭痛 2 例（コホート 1b 及びコホート 2 で各 1 例）、尿路感染 1 例（コホート 1a）、失神 1 例（コホート 1b）、注射部位そう痒感 1 例（コホート 1b、治験薬と因果関係あり）、手骨折 1 例（コホート 1b）、及び肉離れ 1 例（コホ

ート 1b）であった（5.3.4.1, 1003 CSR Table 12-2）。報告された事象はすべて軽度であり、転帰は「回復」であった（5.3.4.1, 1003 CSR Listing 16.2.7.1）。

CSL312 皮下投与コホート間で、TEAE の発現頻度又は種類に明らかな用量依存的傾向又は差は認められなかった。

抗ガラダシマブ抗体が検出された被験者はいなかった（5.3.4.1, 1003 CSR 12.4.2.5）。臨床的に意義のある臨床検査値異常は報告されなかった（5.3.4.1, 1003 CSR 12.4.2.1～12.4.2.4）。

安全性及び忍容性の評価から、日本人健康被験者及び白人健康被験者に CSL312 200 mg（コホート 1a 及びコホート 1b）又は 600 mg（コホート 2）を単回皮下投与、並びに 3 mg/kg（コホート 3）及び 10 mg/kg（コホート 4）を静脈内投与したとき、忍容性は良好であることが示された。日本人健康被験者と白人健康被験者で、CSL312 投与後の安全性プロファイルに差はなかった。

2.7.4.1.1.1.6　1004 試験の概要

1004 試験は、健康成人被験者を対象として、CSL312 AI 又は CSL312 NSD により CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの PK 及び相対的バイオアベイラビリティを検討する単施設、非盲検、並行群間比較、第 1 相試験である。主要目的は、CSL312 AI 又は CSL312 NSD により CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの PK を明らかにし、比較することである。副次目的は、CSL312 AI 又は CSL312 NSD により CSL312 200 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性並びに PK をさらに評価することである。試験デザインの詳細を 5.3.1.2, 1004 CSR 9.1 に記載している。

安全性は、すべての有害事象（重症度及び CSL312 又は機器［AI 及び NSD］との因果関係）、重篤な有害事象、死亡、特に注目すべき有害事象（アナフィラキシーを含む重度の過敏症）、局所忍容性反応、免疫原性（抗ガラダシマブ抗体）、TEAE として報告された臨床的に意義のある臨床検査値異常、身体検査、バイタルサイン（血圧、呼吸数、脈拍数、体温）、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査）、及びウイルス検査に基づき評価した。

安全性の結果

CSL312 200 mg を 132 例に投与した（5.3.1.2, 1004 CSR Table 14.2.5）。曝露状況の詳細を 2.7.4.1.2.2.6 に示す。

死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（アナフィラキシーを含む重度の過敏症）、試験中止に至った有害事象、及び妊娠は報告されなかった（5.3.1.2, 1004 CSR Table 14.1.1、Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.3.2 及び Table 14.3.1.3.3）。

試験全体で TEAE は 132 例中 52 例（39.4%）に 92 件認められた。TEAE の発現割合は CSL312 AI 群（45.5%）の方が CSL312 NSD 群（33.3%）よりも高かった。試験全体では、TEAE のほとんどは軽度（132 例中 48 例［36.4%］）であり、重度の TEAE は認められなかった。ほとんどの事象の転帰は「回復」（92 件中 89 件）であった（5.3.1.2, 1004 CSR Table 12-2）。試験全体

で、注射部位関連の TEAE の発現割合は低く（132 例中 22 例［16.7%］）、CSL312 NSD 群（66 例中 6 例［9.1%］）よりも CSL312 AI 群（66 例中 16 例［24.2%］）で高かった（5.3.1.2, 1004 CSR Table 14.3.1.3.4）。注射部位関連の TEAE はすべて軽度であった（5.3.1.2, 1004 CSR Table 14.3.1.3.5）。機器と因果関係がある TEAE が認められた被験者の割合は、CSL312 AI 群（66 例中 8 例［12.1%］）で CSL312 NSD 投与群（66 例中 2 例［3.0%］）よりも高かったが、CSL312 と因果関係がある TEAE が認められた被験者の割合は、CSL312 AI 群（66 例中 11 例［16.7%］）と CSL312 NSD 群（66 例中 9 例［13.6%］）で同程度であった（5.3.1.2, 1004 CSR Table 12-2）。

抗ガラダシマブ抗体が検出された被験者はいなかった（5.3.1.2, 1004 CSR 12.4.2.5）。血液学的検査、生化学検査、凝固検査又は尿検査のパラメータに、CSL312 AI 群と CSL312 NSD 群の間で臨床的に意義のある傾向又は差は認められなかった（5.3.1.2, 1004, CSR Table 12.4.2.1～Table 12.4.2.4）。

安全性及び忍容性の評価から、健康成人被験者に CSL312 AI 又は CSL312 NSD を用いて CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であることが示された。

2.7.4.1.1.1.7　安全性データの提示

曝露データの要約を 6 試験（1001 試験、1003 試験、1004 試験、2001 試験、3001 試験及び 3002 試験［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）］）ごとに示す。HAE 被験者を対象に実施した第 3 相試験 2 試験（3001 試験及び 3002 試験）及び第 2 相試験（2001 試験）は、承認申請で予定している用法及び用量である CSL312 200 mg 月 1 回皮下投与と最も関連していることから、安全性データの解析及び要約を試験別に示す。健康被験者を対象とした第 1 相試験（1001 試験、1003 試験及び 1004 試験）の安全性データについては、追加の安全性所見が認められなかったため、要約していない。健康被験者を対象とした補助的な第 1 相試験の安全性情報は、それぞれの CSR に記載している。さらに、第 3 相試験 2 試験（3001 試験［最終解析］、実施中の非盲検試験である 3002 試験［2 回目の中間解析］）及び第 2 相試験（2001 試験［最終解析］）の併合データを用いて、曝露及び安全性データの併合解析を実施した。1001 試験、1003 試験及び 1004 試験は、健康被験者に CSL312 を投与した試験であり、これらの試験で特定された追加の安全性シグナル又は懸念はなかったため、併合解析には含めなかった。

3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の安全性データの併合解析の結果（表、図及び一覧表）を 5.3.5.3 ISS に添付した。

安全性の併合解析の結果については、個々の試験デザインの性質上、複数の試験に参加して投与群が変わる場合、同一被験者に複数の用量が投与される場合があった。したがって、被験者データは実際に投与された投与群に基づき要約した。つまり、同一被験者が複数の投与群でカウントされている場合があるが、各投与群では 1 回のみカウントした（5.3.5.3, ISS Statistical Analysis Plan Section 7）。

また、添付文書に記載する副作用を特定するために、3001 試験（ピボタル試験）で報告された有害事象の解析も実施した。副作用の特定に用いた方法の詳細は、添付文書における副作用の特定の根拠となる文書に記載されている（2.7.4.8 参照）。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

HAE を対象とした CSL312 の臨床開発プログラムでは、CSL312 を 373 例に投与し、プラセボを 49 例に投与した（表 2.7.4-2）。

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（1001 試験 32 例、1003 試験 37 例、1004 試験 132 例）。第 2 相試験である 2001 試験（完了）では、C1-INH HAE 被験者又は FXII/PLG HAE 被験者 44 例が治験薬を投与され治療期 1 を完了した（CSL312 群 36 例、プラセボ群 8 例）。その後、C1-INH HAE 被験者又は FXII HAE 被験者 38 例が CSL312 を投与され治療期 2 を完了した。

第 3 相試験である 3001 試験（ピボタル試験、完了）では、HAE 被験者 64 例が治験薬を投与された（CSL312 群 39 例、プラセボ群 25 例）。

第 3 相試験である 3002 試験（実施中）の 2 回目の中間解析では、青少年被験者 10 例を含む HAE 被験者 161 例（3001 試験からの移行例 57 例［CSL312 投与 36 例、プラセボ投与 21 例］、2001 試験からの移行例 36 例［全被験者は治療期 2 で CSL312 を投与］、新規登録被験者 68 例）が CSL312 を投与された（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.2.1）。3001 試験及び 3002 試験の被験者の内訳を 2.7.3.3.1.3 に示す。なお、2001 試験で CSL312 を投与された被験者 1 例が[redacted]ため、2001 試験完了直後に 3002 試験に移行せず、3002 試験の再スクリーニングを受けた。本被験者は、新規登録被験者として解析した。このため、3002 試験の解析では、2001 試験からの移行例を 35 例及び新規登録被験者を 69 例とした。

これまでに、第 2 相試験及び第 3 相試験で HAE 被験者 172 例が CSL312（75 mg 以上）を反復投与されている（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.1.1）。また、プラセボを投与された 49 例のうち、16 例が第 1 相試験で投与され、第 2 相試験及び第 3 相試験では 4 例がプラセボのみ、29 例がプラセボ及び CSL312 を投与された（表 2.7.4-2、5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.1.1 及び Table 14.1.2.1）。

HAE の臨床開発プログラムで CSL312 を投与された被験者数を試験別に表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-2　CSL312 の臨床開発プログラムで治験薬を投与された被験者の内訳

Studies	CSL312 (N = 373)[a]	Placebo (N = 49)[b]
Phase 3 Subjects with C1-INH HAE or FXII HAE		
Study 3001 (pivotal)	39	25
Study 3002 (IA 2 for all subjects)	161[c]	0
Phase 2 Subjects with C1-INH HAE or FXII / PLG HAE		
Study 2001	44	8[d]
Phase 1 Healthy Subjects		
Study 1001	32	16
Study 1003	37	0
Study 1004	132	0

C1-INH HAE = hereditary angioedema with C1-esterase inhibitor deficiency; FXII HAE= hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII mutation; FXII / PLG HAE = hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII or plasminogen gene mutation; HAE = hereditary angioedema; IA2 = interim analysis 2; IA3 = interim analysis 3; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2.

a This total is a sum of subjects who received any dose of garadacimab during the phase 1, 2, and 3 studies. Please note that for the phase 2 and 3 studies, subjects who received multiple doses of garadacimab, or who rolled over from Study 2001 and Study 3001 to Study 3002 were only counted once in this total. Therefore, a total 172 subjects had been treated with garadacimab during the phase 2 and 3 studies.

b This total is the sum of any subject that received placebo during the phase 1, 2, and 3 studies. Please note that due to subjects with HAE being allowed to roll-over from Study 2001 and Study 3001 to Study 3002, a total of 4 subjects with HAE received placebo only in the phase 2 and 3 studies, the other subjects went on to receive garadacimab.

c In Study 3002, out of 161 subjects with HAE treated with garadacimab, 57 rolled over from Study 3001 (36 previously treated with garadacimab and 21 previously treated with placebo), 36 rolled over from Study 2001 (all previously treated with garadacimab during TP2), and 68 were newly-enrolled garadacimab-naïve subjects (all had not previously participated in a garadacimab study). Of note, 1 subject from Study 2001 who received garadacimab did not roll over immediately upon completing the study as he [redacted]; he was rescreened for Study 3002 and analyzed as a newly enrolled garadacimab-naïve subject. Therefore, 35 subjects rolled over from Study 2001 and 69 subjects were newly enrolled garadacimab-naïve, and are presented in the analyses for individual Study 3002.

d These 8 subjects all received placebo during Study 2001, TP1 and went on to receive garadacimab during TP2.

Note: For Study 3002, data from the IA2 for all subjects (data cut-off 13 February 2023) and IA3 for adolescents only (data cut-off [redacted] 20[redacted]) are presented.

Source: Module 5.3.3.1, Study 1001 CSR Figure 10-1; Module 5.3.4.1, Study 1003 CSR Figure 10-1; Module 5.3.1.2, Study 1004 CSR Figure 10-1; Module 5.3.5.1, Study 2001 CSR Sections 10.1.1.1 and 10.1.2; Module 5.3.5.1, Study 3001 CSR Figure 10-1; Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 Figure 10-1.

2.7.4.1.2.1　併合解析における曝露状況（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析、データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日］、2001 試験）

併合解析では、3001 試験、3002 試験及び 2001 試験のデザインが異なるため、CSL312 の各用量及びプラセボの曝露期間が異なることに留意が必要である。CSL312 200 mg の 4 週に 1 回投与は 3 試験すべてで検討し、CSL312 75 mg の 4 週に 1 回投与（治療期 1）、CSL312 400 mg の 4 週に 1 回投与（治療期 2）、CSL312 600 mg の 4 週に 1 回投与（治療期 1 及び治療期 2）及び CSL312 400 mg の 2 週に 1 回投与（治療期 1）は 2001 試験で検討し、プラセボ投与は 3001 試験及び 2001 試験（治療期 1）に含めた。そのため、併合解析における投与群間の TEAE の総数の比較は、投与群間で治験薬への曝露期間が異なるため適切ではないと考えられた。したがって、併合解析の結果は曝露期間で調整した TEAE の発現率を中心に記載する。

併合解析の被験者の内訳を表 2.7.4-3 に示す。また、曝露状況を表 2.7.4-4 及び 5.3.5.3, ISS IA2 Figure 14.1.8.1 に示す。

CSL312 又はプラセボを投与された被験者が 176 例、CSL312 75 mg 以上を 4 週に 1 回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）。また、CSL312 75 mg を 4 週に 1 回投与された被験者が 9 例、CSL312 200 mg を 4 週に 1 回投与された被験者が 166 例、CSL312 400 mg を 4 週に 1 回投与された被験者が 3 例、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回投与された被験者が 24 例、CSL312 400 mg を 2 週に 1 回投与された被験者が 6 例、プラセボを 4 週に 1 回投与された被験者が 33 例であった。

CSL312（75 mg 以上を 4 週に 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）であり、CSL312 200 mg を投与された被験者では 15.75 ヵ月（範囲：5.1～47.4 ヵ月）、プラセボを投与された被験者では 5.88 ヵ月（範囲：1.0～8.0 ヵ月）であった（表 2.7.4-4）。3001 試験及び 2001 試験（治療期 1）では曝露期間が短かったため、プラセボを投与された被験者の曝露期間の中央値は、CSL312 200 mg を投与された被験者の曝露期間の約 1/3 であった。

CSL312 75 mg 以上を 4 週に 1 回投与された 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。また、CSL312 200 mg を 4 週に 1 回投与された 166 例のうち、曝露期間が 6 ヵ月以上の被験者は 160 例（96.4%）、12 ヵ月以上の被験者は 142 例（85.5%）であった（表 2.7.4-4）。

表 2.7.4-3　被験者の内訳：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set）

	200 mg CSL312 (N = 166) n (%)	**400 mg CSL312 (N = 3) n (%)**	**600 mg CSL312 (N = 24) n (%)**	**≥ 200 mg CSL312 (N = 172) n (%)**	**Placebo (N = 33) n (%)**	**75 mg CSL312 (N = 9) n (%)**	**400 mg CSL312 q2wk (N = 6) n (%)**	**≥ 75 mg CSL312 (N = 172) n (%)**	**Total (N = 176)[a] n (%)**
Subjects Who Received Treatment[b]	166	3	24	172	33	9	6	172	176
Ongoing Treatment	146 (88.0)	0	0	146 (84.9)	0	0	0	146 (84.9)	146 (83.0)
Completed Treatment	9 (5.4)	3 (100)	21 (87.5)	12 (7.0)	30 (90.9)	9 (100)	6 (100)	12 (7.0)	13 (7.4)
Subjects Who Discontinued Treatment	11 (6.6)	0	3 (12.5)	14 (8.1)	3 (9.1)	0	0	14 (8.1)	17 (9.7)
Reasons for Discontinuation of Treatment[c]									
Adverse Event	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.9)
Pregnancy	1 (9.1)	0	1 (33.3)	2 (14.3)	0	0	0	2 (14.3)	2 (11.8)
Lack of Efficacy	0	0	1 (33.3)	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.9)
Lost to Follow-up	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.9)
Physician Decision	2 (18.2)	0	0	2 (14.3)	0	0	0	2 (14.3)	2 (11.8)
Withdrawal by Subject	3 (27.3)	0	0	3 (21.4)	3 (100)	0	0	3 (21.4)	6 (35.3)
Site Terminated by Sponsor	3 (27.3)	0	0	3 (21.4)	0	0	0	3 (21.4)	3 (17.6)
Other	0	0	1 (33.3)	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)	1 (5.9)

表 2.7.4-3　被験者の内訳：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set）（続き）

	200 mg CSL312 (N = 166) n (%)	400 mg CSL312 (N = 3) n (%)	600 mg CSL312 (N = 24) n (%)	≥ 200 mg CSL312 (N = 172) n (%)	Placebo (N = 33) n (%)	75 mg CSL312 (N = 9) n (%)	400 mg CSL312 q2wk (N = 6) n (%)	≥ 75 mg CSL312 (N = 172) n (%)	Total (N = 176)[a] n (%)
Subjects Who Discontinued Study	12 (7.2)	0	3 (12.5)	15 (8.7)	3 (9.1)	0	0	15 (8.7)	18 (10.2)
Reasons for Discontinuation of Study[d]									
Adverse Event	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Pregnancy	1 (8.3)	0	1 (33.3)	2 (13.3)	0	0	0	2 (13.3)	2 (11.1)
Lack of Efficacy	0	0	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)	2 (11.1)
Lost to Follow-up	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Physician Decision	2 (16.7)	0	0	2 (13.3)	0	0	0	2 (13.3)	2 (11.1)
Withdrawal by Subject	4 (33.3)	0	0	4 (26.7)	2 (66.7)	0	0	4 (26.7)	6 (33.3)
Site Terminated by Sponsor	3 (25.0)	0	0	3 (20.0)	0	0	0	3 (20.0)	3 (16.7)
Other	0	0	1 (33.3)	1 (6.7)	0	0	0	1 (6.7)	1 (5.6)

CSL312 = garadacimab; IA2 = interim analysis 2; N = number of subjects in the Safety Analysis Set; n = number of subjects in the specified category; q2wk = every 2 weeks; q4wk = every 4 weeks; SC = subcutaneous.

a Total column includes subjects treated with any dose of garadacimab (75 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg [q4wk] or 400 mg q2wk) or placebo.

b Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment as the denominator.

c Percentages are calculated with the number of subjects who discontinued the study treatment as the denominator.

d Percentages are calculated with the number of subjects who discontinued the study as the denominator.

Notes: For pooled data, data from completed Studies 2001 and 3001 (pivotal), and interim data from ongoing Study 3002 (IA2 for all subjects [data cut-off 13 February 2023]) are presented.

Dosing displayed as 200 mg garadacimab, 600 mg garadacimab, 400 mg garadacimab, placebo, and 75 mg garadacimab is q4wk SC.

Subjects were counted in multiple treatments if their treatment changed throughout the different studies they participated in. Subject data were summarized based upon the treatment received; therefore, a subject could have been counted in more than 1 treatment, but a subject was counted only once within each treatment.

Source: Module 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.1.1

表 2.7.4-4　曝露状況：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set）

	200 mg CSL312 (N = 166)	400 mg CSL312 (N = 3)	600 mg CSL312 (N = 24)	≥ 200 mg CSL312 (N = 172)	Placebo (N = 33)	75 mg CSL312 (N = 9)	400 mg CSL312 q2wk (N = 6)	≥ 75 mg CSL312 (N = 172)	Total (N = 176)[a]
Duration of Exposure per Subjects (Months)[b, c]									
Mean (SD)	19.00 (10.272)	14.12 (6.095)	11.29 (5.900)	20.16 (12.398)	5.00 (1.580)	3.00 (0.036)	2.79 (0.013)	20.42 (12.739)	20.89 (12.802)
Median	15.75	15.57	10.10	15.28	5.88	3.02	2.79	15.28	16.46
Min, Max	5.1, 47.4	7.4, 19.4	2.1, 25.1	2.3, 49.0	1.0, 8.0	2.9, 3.0	2.8, 2.8	2.3, 50.4	1.0, 50.4
1st Quartile, 3rd Quartile	12.91, 21.13	7.43, 19.35	7.38, 15.64	12.86, 21.62	3.09, 6.01	2.99, 3.02	2.79, 2.79	12.86, 21.62	13.27, 21.82
Total Cumulative Number of Injections[d]	3267	46	284	3597	170	36	35	3668	3838
Total Number of IV Loading Doses	8	0	13	21	8	9	0	30	38
Total Number of SC Loading Doses	108	0	0	108	25	0	0	108	133
Total Number of SC Injections	3151	46	271	3468	137	27	35	3530	3667
Total Subject-years of Exposure[e]	262.9	4	23	289	14	2	1	292.6	306.4
Total Subject-years of SC Exposure	262.7	4	22	288.6	14	2	1	292.1	305.8
Total Subject-years of SC Loading Dose Exposure	8.9	0	0	8.9	2	0	0	8.9	10.9
Cumulative Exposure of at Least, n (%)									
≥ 6 Months (ie, 182 days)	160 (96.4)	3 (100.0)	20 (83.3)	164 (95.3)	12 (36.4)	0	0	164 (95.3)	165 (93.8)
≥ 12 Months (ie, 365 days)	142 (85.5)	2 (66.7)	10 (41.7)	143 (83.1)	0	0	0	143 (83.1)	143 (81.3)

CSL312 = garadacimab; IA2 = interim analysis 2; IV = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the Safety Analysis Set; n = number of subjects with nonmissing value; q2wk = every 2 weeks; q4wk = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation

a Total column includes subjects treated with any dose of garadacimab (75 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg [q4wk] or 400 mg q2wk) or placebo.

b The subject's duration of exposure for a subject's first treatment (in years) is equal to (Date of End of Study / Final Study Visit of last study a subject participated in or date and time of treatment change [whatever is first] / Data cut-off date for ongoing subjects – the date and time of first administration of this treatment + 1) / 365.25. The subject's duration of exposure for a subject's treatment after a treatment change (in years) is equal to (Date of End of Study / Final Study Visit of last study a subject participated in or date and time of treatment change [whatever is first] - the date and time of first administration of this treatment) / 365.25. Exposure in months is calculated with 30.4375 as the denominator instead.

c The exposure starts with the first administration of the corresponding treatment, also including loading doses. The loading dose will be summarized under the subsequent garadacimab dose or placebo.

d Sum over all subjects.

e Sum of all subjects' exposure time as derived in footnote a.

Notes: For pooled data, data from completed Studies 2001 and 3001 (pivotal), and interim data from ongoing Study 3002 (IA2 for all subjects [data cut-off 13 February 2023]) are presented.

Dosing displayed as 200 mg garadacimab, 600 mg garadacimab, 400 mg garadacimab, placebo, and 75 mg garadacimab is q4wk SC.

Subjects were counted in multiple treatments if their treatment changed throughout the different studies they participated in. Subject data were summarized based upon the treatment received; therefore, a subject could have been counted in more than 1 treatment, but a subject was counted only once within each treatment.

Percentages are based in the Safety Analysis Set.

The dosing error of a 600 mg garadacimab record for 1 subject has been excluded.

Source: Module 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.8.1

2.7.4.1.2.2　試験別の曝露状況

2.7.4.1.2.2.1　3001 試験（ピボタル試験）：C1-INH HAE 被験者

3001 試験全体で、被験者 64 例がランダム化された通り治験薬を投与された（CSL312 群 39 例、プラセボ群 25 例）（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.4.1）。CSL312 群では、39 例全例が計 6 回の投与をすべて完了した。CSL312 400 mg を初回用量（200 mg を 2 回）として投与後、CSL312 200 mg を 5 回皮下投与された（計 234 回）。プラセボ群では、25 例中 22 例が計 6 回の投与をすべて完了した。CSL312 と同用量のプラセボを初回用量として投与後、プラセボを 5 回皮下投与された（計 132 回）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.6.1 及び Listing 16.2.4.1）。プラセボ群で計 6 回の投与を完了しなかった 3 例の投与回数の内訳は、1 回、2 回及び 3 回が各 1 例であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.4.1）。被験者の曝露期間の中央値は両投与群で同程度であり、CSL312 群では 0.498 年（範囲：0.47～0.54 年）、プラセボ群では 0.496 年（範囲：0.08～0.52 年）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.6.1）。CSL312 皮下投与の総曝露期間は 19.43 人年、プラセボ皮下投与の総曝露期間は 11.29 人年であった。治験期間中に機器の使用過誤又は不具合は発生せず、すべての投与で治験薬の規定量が投与された。治験実施計画書で用量調節は許容しなかった。

2.7.4.1.2.2.2　3002 試験（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］）：C1-INH HAE 被験者及び FXII HAE 被験者

3002 試験では、データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、治療期に移行した全 161 例が CSL312 を投与された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.1.1）。その内訳は、2001 試験からの移行例 35 例、3001 試験からの移行例 57 例（CSL312 投与 36 例、プラセボ投与 21 例）及び新規登録被験者 69 例（CSL312 の臨床試験への参加歴なし）であった（5.3.5.2, 3002, iCSR2 10.1）。なお、2001 試験で CSL312 を投与された被験者 1 例が[redacted]ため、試験完了直後に移行せず、3002 試験の再スクリーニングを受けた。本被験者は、新規登録被験者として解析した。

全体では、データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、161 例中 119 例（73.9%）の曝露期間が 12 ヵ月以上であり、131 例（81.4%）が CSL312 を 12 回以上皮下投与されていた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Figure 14.1.6.1、Figure 14.1.6.2 及び Table 14.1.6.1）。曝露期間の中央値は 13.83 ヵ月（範囲：3.0～21.1 ヵ月）（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.1）であった。CSL312 皮下投与の総曝露期間は 184.57 人年（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.1）であった。データカットオフ時点で用量調節をした被験者はいなかった。全被験者が規定通り CSL312 を投与され、規定量に満たない投与はなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.6.3）。

データカットオフ時点（3 回目の中間解析［青少年被験者のみ］）で、青少年被験者の 10 例中 8 例（80.0%）の曝露期間が 12 ヵ月以上であり、10 例中 9 例（90.0%）が CSL312 を 12 回以上皮下投与されていた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.1.6.1a）。曝露期間の中央値は 14.36 ヵ月（範囲：8.9～22.9 ヵ月）であり、CSL312 皮下投与の総曝露期間は 12.55 人年であ

った（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.1.6.1a）。青少年被験者 10 例全例が C1-INH HAE 1 型であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA2 Listing 16.2.3.2.1）。

2.7.4.1.2.2.3　2001 試験：C1-INH HAE 被験者及び FXII/PLG HAE 被験者

C1-INH HAE 被験者

2001 試験では、C1-INH HAE 被験者 38 例が観察期を完了し、治療期 1 の各投与（プラセボ群 8 例、CSL312 75 mg 群 9 例、CSL312 200 mg 群 8 例、CSL312 600 mg 群 7 例、CSL312 400 mg 群［2 週に 1 回投与］6 例）に割り付けられた（5.3.5.1, 2001 CSR Figure10-1）。

治療期 1 では、盲検投与群の全被験者に、初回用量を単回静脈内投与後、プラセボ、CSL312 75 mg、CSL312 200 mg、又は CSL312 600 mg を 4 週に 1 回のいずれかを 3 回皮下投与した（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.7.1.1）。CSL312 400 mg 群（非盲検期）では、投与回数の中央値は 6 回（範囲：5～6 回）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.7.1.2）。CSL312 の曝露期間の中央値は、盲検投与群（静脈内投与及び皮下投与）と非盲検の CSL312 400 mg 群（皮下投与）で同程度であり、プラセボ群及び CSL312 200 mg 群が 90.5 日、CSL312 75 mg 群及び CSL312 600 mg 群が 91.0 日、CSL312 400 mg 群が 84.0 日であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.7.1.1 及び Table 14.1.7.1.2）。盲検投与群では、総曝露期間は CSL312 75 mg 群で 2.08 人年、CSL312 200 mg 群で 1.84 人年、CSL312 600 mg 群で 1.62 人年、及びプラセボ群で 1.85 人年であった。非盲検投与群では、CSL312 400 mg 群における総曝露期間は 1.38 人年であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.7.1.1 及び Table 14.1.7.1.2）。

治療期 1 では、盲検投与群及び非盲検投与群の全被験者がランダム化された通り治験薬を投与された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.6.1 及び Table 14.1.6.2）。盲検投与群の全被験者が規定量を投与された（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.5.1.1）。CSL312 400 mg 群（非盲検期）では、治療期 1 に 6 回投与のうち 5 回投与された 1 例を除く全被験者が規定量を投与された（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.5.1.1 及び Listing 16.2.5.1.2）。

全 38 例が治療期 1 を完了後、治療期 2 に移行（CSL312 200 mg 又は 600 mg を投与）し、このうち 36 例が試験を完了した（5.3.5.1, 2001 CSR Figure 10-2）。治療期 2 では、CSL312 皮下投与回数の中央値は 26.0 回（範囲：4～29 回）、曝露期間の中央値は 727.0 日（範囲：121～816 日）、総曝露期間は 71.89 人年であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-1）。CSL312 200 mg の曝露期間の中央値は 615 日、総曝露期間は 53.82 人年であり、CSL312 600 mg の曝露期間（中央値：308.5 日、総曝露期間：14.53 人年）より長かった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-1）。これは、治験実施計画書改訂第 2 版に従って治療期 2 で CSL312 600 mg を投与された全被験者が減量されたためと考えられた。治療期 2 で CSL312 200 mg から 400 mg に増量した 3 例の曝露期間の中央値は 474 日であり、総曝露期間は 3.53 人年であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-1）。

治療期 2 では、CSL312 が規定量を皮下投与されなかったのは計 25 回であった（CSL312 200 mg を投与された被験者 1 回、CSL312 600 mg を投与された被験者 24 回）

（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.6.3）。治療期 2 では、6 例が規定量を投与されなかった。1 例（CSL312 200 mg を 4 週に 1 回投与）は予定よりも高い用量を投与され（48 mL ではなく 52 mL）、5 例（CSL312 200 mg を 4 週に 1 回投与の 1 例及び治験実施計画書改訂第 2 版への署名前に 600 mg を 4 週に 1 回から 200 mg を 4 週に 1 回に減量した 4 例）は予定よりも低い用量を投与された（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.5.1.1）。

治療期 2 では、治験実施計画書に従って用量調節が可能であった。治験実施計画書改訂第 2 版以降、12 例で用量を CSL312 600 mg から 200 mg を 4 週に 1 回に減量した（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.7.2）。

FXII/PLG HAE 被験者

2001 試験では、FXII/PLG HAE 被験者 6 例が治療期 1 に組み入れられ、5 例が治療期 1 を完了した（5.3.5.1, 2001 CSR 10.1.2）。治療期 1 では、FXII/PLG HAE 全被験者に CSL312 初回用量を静脈内投与し、5 例に CSL312 600 mg（4 週に 1 回）を 3 回皮下投与し、1 例に CSL312 600 mg（4 週に 1 回）を 2 回皮下投与した（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.5.2.2）。治験薬の曝露期間の中央値は 91.5 日（範囲：57～103 日）であった（5.3.5.1, 2001, CSR Table 14.1.7.1.5）。

FXII HAE 被験者 2 例が治療期 2 を完了したが、PLG HAE 被験者は治療期 2 を開始しなかった（5.3.5.1, 2001 CSR 10.1.2, Listing 16.2.5.2.2 及び Listing 16.2.2.2.2）。FXII HAE 被験者 2 例には、治療期 2 で CSL312 600 mg（4 週に 1 回）をそれぞれ 21 回及び 24 回皮下投与し、曝露期間はそれぞれ 587 日及び 672 日であった。両投与期（静脈内投与も含む）を通じて、これら 2 例の総曝露期間は 3.94 人年であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.7.1.5）。

治療期 1 及び治療期 2 の FXII/PLG HAE 全被験者は、割り付けられた治験薬を投与され、規定量を投与された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.6.5 及び Listing 16.2.5.1.2）。

2.7.4.1.2.2.4　1001 試験：健康被験者

1001 試験では、32 例が CSL312 を投与され、16 例がプラセボを投与された（5.3.3.1, 1001 CSR Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.2 及び Table 14.1.1.3）。治験実施計画書に従い、静脈内投与の 5 コホートそれぞれで被験者各 4 例に CSL312 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg 又は 10 mg/kg を単回投与し、各 2 例にプラセボを単回投与した。静脈内投与コホートの全被験者は割り付けられた治験薬を規定量投与された（5.3.3.1, 1001 CSR Listing 16.2.5.1）。治験実施計画書に従い、皮下投与の 3 コホートそれぞれで被験者各 4 例に CSL312 1 mg/kg、3 mg/kg 又は 10 mg/kg を単回投与し、各 2 例にプラセボを単回投与した。皮下投与コホートの全被験者は計画どおりに割り付けられた治験薬を投与された。治験薬の調製時に液量及び体重を四捨五入したため、皮下投与コホートの一部の被験者では規定量をわずかに上回る（又は下回る）投与が行われ、コンプライアンスは 100%をわずかに上回る（又は下回る）結果となった（5.3.3.1, 1001 CSR 11.4）。

2.7.4.1.2.2.5　1003 試験：健康被験者

1003 試験では、37 例が割り付けられた CSL312 の規定量を投与された（5.3.4.1, 1003 CSR Table 14.1.5）。コホート 3 及び 4 の全被験者は、約 60 分間にわたり中断することなく静脈内投与された。治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.4.1, 1003 CSR Table 14.1.5 及び Listing 16.2.5.1）。

2.7.4.1.2.2.6　1004 試験：健康被験者

1004 試験では、132 例が CSL312 200 mg を単回皮下投与された。内訳は、AI による投与が 66 例、NSD による投与が 66 例であった（5.3.1.2, 1004 CSR Table 14.1.1）。全被験者が割り付けられた機器の治験薬を投与された。すべての投与で規定量の CSL312 が投与された（5.3.1.2, 1004 CSR Table 14.2.5 及び Listing 16.2.5）。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験で類似していた。この理由として 3002 試験で治療期に移行した被験者の過半数が 3001 試験（161 例中 57 例［35.4%］）又は 2001 試験（161 例中 36 例［22.4%］）から移行した被験者であることが寄与していると考えられた。

2.7.4.1.3.1　併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

解析対象の被験者 176 例の過半数が女性（113 例［64.2%］）であった（表 2.7.4-5）。ほとんどが白人（146 例［83.0%］）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系［163 例（92.6%）］であった。被験者全体の年齢の平均値（標準偏差）は 40.9（15.07）歳（範囲：12～73 歳）であった。BMI の平均値（標準偏差）は 28.29（6.627）kg/m^2（範囲：17.8～52.1 kg/m^2）であった。

表 2.7.4-5　人口統計学的特性：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set）

	200 mg CSL312 (N = 166)	**400 mg CSL312 (N = 3)**	**600 mg CSL312 (N = 24)**	**≥ 200 mg CSL312 (N = 172)**	**Placebo (N = 33)**	**75 mg CSL312 (N = 9)**	**400 mg CSL312 q2wk (N = 6)**	**≥ 75 mg CSL312 (N = 172)**	**Total (N = 176)[a]**
Age (Years)									
n	166	3	24	172	33	9	6	172	176
Mean (SD)	41.2 (15.28)	44.7 (17.90)	39.7 (13.39)	41.2 (15.15)	38.6 (12.63)	48.1 (7.62)	37.2 (18.02)	41.2 (15.15)	40.9 (15.07)
Median	41.0	55.0	38.5	41.0	39.0	46.0	30.5	41.0	41.0
Min, Max	12, 73	24, 55	21, 65	12, 73	14, 62	39, 61	21, 64	12, 73	12, 73
1st Quartile, 3rd Quartile	29.0, 53.0	24.0, 55.0	28.0, 49.5	29.0, 52.5	31.0, 48.0	43.0, 55.0	22.0, 55.0	29.0, 52.5	29.0, 52.0
Sex, n (%)									
N	166	3	24	172	33	9	6	172	176
Female	105 (63.3)	1 (33.3)	18 (75.0)	111 (64.5)	18 (54.5)	7 (77.8)	3 (50.0)	111 (64.5)	113 (64.2)
Male	61 (36.7)	2 (66.7)	6 (25.0)	61 (35.5)	15 (45.5)	2 (22.2)	3 (50.0)	61 (35.5)	63 (35.8)
Race, n (%)									
n	166	3	24	172	33	9	6	172	176
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian	24 (14.5)	0	2 (8.3)	24 (14.0)	2 (6.1)	0	1 (16.7)	24 (14.0)	24 (13.6)
Japanese	12 (7.2)	0	0	12 (7.0)	2 (6.1)	0	0	12 (7.0)	12 (6.8)
Black or African American	2 (1.2)	0	1 (4.2)	3 (1.7)	1 (3.0)	0	1 (16.7)	3 (1.7)	3 (1.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
White	137 (82.5)	3 (100.0)	20 (83.3)	142 (82.6)	29 (87.9)	9 (100.0)	4 (66.7)	142 (82.6)	146 (83.0)
Other	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Multiple	1 (0.6)	0	1 (4.2)	1 (0.6)	1 (3.0)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

表 2.7.4-5　人口統計学的特性：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set）（続き）

	200 mg CSL312 (N = 166)	**400 mg CSL312 (N = 3)**	**600 mg CSL312 (N = 24)**	**≥ 200 mg CSL312 (N = 172)**	**Placebo (N = 33)**	**75 mg CSL312 (N = 9)**	**400 mg CSL312 q2wk (N = 6)**	**≥ 75 mg CSL312 (N = 172)**	**Total (N = 176)** [a]
Ethnicity, n (%)									
n	166	3	24	172	33	9	6	172	176
Hispanic or Latino	10 (6.0)	0	1 (4.2)	10 (5.8)	3 (9.1)	0	1 (16.7)	10 (5.8)	10 (5.7)
Not Hispanic or Latino	153 (92.2)	3 (100.0)	23 (95.8)	159 (92.4)	30 (90.9)	9 (100.0)	5 (83.3)	159 (92.4)	163 (92.6)
Not Reported	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.1)
Unknown	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
BMI (kg/m^2)									
n	165	3	24	171	33	9	6	171	175
Mean (SD)	28.03 (6.207)	27.66 (3.606)	29.84 (9.108)	28.24 (6.598)	28.41 (6.728)	29.76 (9.349)	30.12 (10.241)	28.24 (6.598)	28.29 (6.627)
Median	27.38	26.84	29.01	27.40	27.43	29.55	26.44	27.40	27.43
Min, Max	17.8, 52.1	24.5, 31.6	17.8, 49.8	17.8, 52.1	19.0, 44.1	18.9, 47.8	22.7, 49.8	17.8, 52.1	17.8, 52.1
1st Quartile, 3rd Quartile	23.32, 31.41	24.54, 31.61	22.01, 34.11	23.29, 31.60	23.07, 31.61	21.01, 31.80	23.12, 32.18	23.29, 31.60	23.29, 31.61

BMI = body mass index; CSL312 = garadacimab; IA2 = interim analysis 2; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the Safety Analysis Set; n = number of subjects with nonmissing value; q2wk = every 2 weeks; q4wk = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

a Total column includes subjects treated with any dose of garadacimab (75 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg [q4wk] or 400 mg q2wk) or placebo.

Notes: For pooled data, data from completed Studies 2001 and 3001 (pivotal), and interim data from ongoing Study 3002 (IA2 for all subjects [data cut-off 13 February 2023]) are presented.

Dosing displayed as 200 mg garadacimab, 600 mg garadacimab, 400 mg garadacimab, placebo, and 75 mg garadacimab is q4wk SC.

Subjects were counted in multiple treatments if their treatment changed throughout the different studies they participated in. Subject data were summarized based upon the treatment received; therefore, a subject could have been counted in more than 1 treatment, but a subject was counted only once within each treatment.

Baseline was defined as the most recent, nonmissing value prior to the first investigational product administration (including unscheduled visits) in the first study a subject participated in for all assessments.

Percentages were calculated with the number of subjects in each treatment as the denominator (N).

Subjects were assumed to be Japanese if race was entered as Asian and study site was in Japan.

Source: Module 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.3

解析対象被験者 176 例のほとんど（157 例［89.2%］）は C1-INH HAE 1 型であった（表 2.7.4-6）。また、ほとんどの被験者（147 例［83.5%］）に HAE の家族歴があり、過半数（107 例［60.8%］）に喉頭発作の既往歴があった。全体として、被験者の約 3 分の 1（65 例［36.9%］）がスクリーニング前の 3 ヵ月間に HAE の予防治療を受けていた。スクリーニング前 3 ヵ月以内の主な HAE 発作部位は、皮膚（四肢）（130 例［73.9%］）及び腹部（127 例［72.2%］）であった。

表 2.7.4-6　HAE の既往歴：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set）

	200 mg CSL312 (N = 166)	**400 mg CSL312 (N = 3)**	**600 mg CSL312 (N = 24)**	**≥ 200 mg CSL312 (N = 172)**	**Placebo (N = 33)**	**75 mg CSL312 (N = 9)**	**400 mg CSL312 q2wk (N = 6)**	**≥ 75 mg CSL312 (N = 172)**	**Total (N = 176)[a]**
HAE Type, n (%)									
C1-INH HAE Type 1	151 (91.0)	3 (100.0)	17 (70.8)	153 (89.0)	29 (87.9)	9 (100.0)	6 (100.0)	153 (89.0)	157 (89.2)
C1-INH HAE Type 2	13 (7.8)	0	1 (4.2)	13 (7.6)	4 (12.1)	0	0	13 (7.6)	13 (7.4)
FXII HAE	2 (1.2)	0	3 (12.5)	3 (1.7)	0	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)
PLG HAE	0	0	3 (12.5)	3 (1.7)	0	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)
History of Laryngeal Attack, n (%)									
Yes	103 (62.0)	3 (100.0)	12 (50.0)	103 (59.9)	25 (75.8)	5 (55.6)	2 (33.3)	103 (59.9)	107 (60.8)
No	61 (36.7)	0	5 (20.8)	61 (35.5)	8 (24.2)	3 (33.3)	2 (33.3)	61 (35.5)	61 (34.7)
Missing	2 (1.2)	0	7 (29.2)	8 (4.7)	0	1 (11.1)	2 (33.3)	8 (4.7)	8 (4.5)
Family History of HAE, n (%)									
Yes	144 (86.7)	2 (66.7)	16 (66.7)	144 (83.7)	30 (90.9)	8 (88.9)	4 (66.7)	144 (83.7)	147 (83.5)
No	20 (12.0)	1 (33.3)	1 (4.2)	20 (11.6)	3 (9.1)	0	0	20 (11.6)	21 (11.9)
Missing	2 (1.2)	0	7 (29.2)	8 (4.7)	0	1 (11.1)	2 (33.3)	8 (4.7)	8 (4.5)
HAE Prophylaxis During 3 Months Before Screening, n (%)									
Subjects With HAE Prophylaxis	61 (36.7)	2 (66.7)	9 (37.5)	63 (36.6)	8 (24.2)	6 (66.7)	1 (16.7)	63 (36.6)	65 (36.9)
Subjects Without HAE Prophylaxis	105 (63.3)	1 (33.3)	15 (62.5)	109 (63.4)	25 (75.8)	3 (33.3)	5 (83.3)	109 (63.4)	111 (63.1)

表 2.7.4-6　HAE の既往歴：3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験の併合データ（Safety Analysis Set）（続き）

	200 mg CSL312 (N = 166)	400 mg CSL312 (N = 3)	600 mg CSL312 (N = 24)	≥ 200 mg CSL312 (N = 172)	Placebo (N = 33)	75 mg CSL312 (N = 9)	400 mg CSL312 q2wk (N = 6)	≥ 75 mg CSL312 (N = 172)	Total (N = 176)[a]
Primary Locations of HAE Attacks in the Last 3 Months Prior to Screening, n (%)[b]									
Abdomen	123 (74.1)	3 (100.0)	14 (58.3)	123 (71.5)	22 (66.7)	6 (66.7)	4 (66.7)	123 (71.5)	127 (72.2)
Buttocks	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.1)
Cutaneous–Extremities	127 (76.5)	3 (100.0)	11 (45.8)	127 (73.8)	23 (69.7)	7 (77.8)	4 (66.7)	127 (73.8)	130 (73.9)
Cutaneous–Genitourinary	14 (8.4)	0	0	14 (8.1)	5 (15.2)	0	0	14 (8.1)	14 (8.0)
Cutaneous–Head / Face / Lip / Neck	52 (31.3)	0	4 (16.7)	52 (30.2)	10 (30.3)	2 (22.2)	1 (16.7)	52 (30.2)	53 (30.1)
Cutaneous–Trunk	19 (11.4)	0	1 (4.2)	19 (11.0)	2 (6.1)	0	0	19 (11.0)	19 (10.8)
Epigastrium	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Feet	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Genitourinary	12 (7.2)	1 (33.3)	0	12 (7.0)	3 (9.1)	0	0	12 (7.0)	12 (6.8)
Groin and Testicles	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Hands	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (3.0)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Hips	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)	1 (3.0)	0	0	2 (1.2)	2 (1.1)
Missing	5 (3.0)	0	2 (8.3)	5 (2.9)	3 (9.1)	0	0	5 (2.9)	5 (2.8)
Oral Cavity	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.1)
Peripheral	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Throat / Larynx / Tongue	16 (9.6)	0	2 (8.3)	16 (9.3)	3 (9.1)	1 (11.1)	0	16 (9.3)	17 (9.7)

C1-INH HAE = hereditary angioedema with C1-esterase inhibitor deficiency; CSL312 = garadacimab; FXII HAE = hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII gene mutation; HAE = hereditary angioedema; IA2 = interim analysis 2; N = number of subjects in the Safety Analysis Set; n = number of subjects with nonmissing value; PLG HAE = hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, plasminogen gene mutation; q2wk = every 2 weeks; q4wk = every 4 weeks; SC = subcutaneous.

a Total column includes subjects treated with any dose of garadacimab (75 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg [q4wk] or 400 mg q2wk) or placebo.

b Up to 3 locations could be selected per subject (applicable for Studies 3001 and 3002).

Notes: For pooled data, data from completed Studies 2001 and 3001 (pivotal), and interim data from ongoing Study 3002 (IA2 for all subjects [data cut-off 13 February 2023]) are presented.

Dosing for 75 mg garadacimab, 200 mg garadacimab, 400 mg garadacimab, 600 mg garadacimab, and placebo is q4wk SC.

Percentages were based on the Safety Analysis Set.

Subjects were counted in multiple treatments if their treatment changed throughout the different studies they participated in. Subject data were summarized based upon the treatment received; therefore, a subject could have been counted in more than 1 treatment, but a subject was counted only once within each treatment.

Source: Module 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.4

併合解析では、CSL312 200 mg を投与された被験者 166 例及びプラセボを投与された被験者 33 例の 3 分の 1 以上に既往歴が報告されていた。主な既往歴（器官別大分類、10%以上）は、「外科および内科処置」（CSL312 200 mg 46 例［27.7%］、プラセボ 9 例［27.3%］）であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.5）。CSL312 200 mg を投与された被験者に報告された主な既往歴（基本語、5 例以上）は、虫垂切除、女性不妊手術、扁桃摘出及び智歯抜歯であった。プラセボを投与された被験者に報告された主な既往歴（基本語、2 例以上）は、智歯抜歯、胆嚢切除及び精管切除であった。

CSL312 200 mg を投与された被験者及びプラセボを投与された被験者全例に併存疾患が報告された。主な併存疾患（器官別大分類）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった（CSL312 200 mg 43 例［25.9%］、プラセボ 14 例［42.4%］）（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.6）。CSL312 200 mg を投与された被験者に報告された主な併存疾患（基本語、10%以上）は、高血圧、頭痛、喘息、及び季節性アレルギーであった。プラセボを投与された被験者に報告された主な併存疾患（基本語、10%以上）は、アレルギー性鼻炎、頭痛、薬物過敏症、うつ病、食物アレルギー、季節性アレルギー及び高血圧であった。

CSL312 200 mg を投与された被験者及びプラセボを投与された被験者のほとんどが前治療薬及び併用薬を投与されていた（CSL312 200 mg 156 例［94.0%］、プラセボ 30 例［90.9%］）（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.7）。主な前治療薬及び併用薬は解剖治療化学分類でその他のウイルスワクチン及びプロピオン酸誘導体であり、基本語別ではトジナメラン及びイブプロフェンであった。

CSL312 400 mg（4 週に 1 回）を投与された被験者又は CSL312 600 mg（4 週に 1 回）を投与された被験者の既往歴、併存疾患、並びに前治療薬及び併用薬を 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.5、Table 14.1.6 及び Table 14.1.7 に示す。

2.7.4.1.3.2　試験別の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.2.1　3001 試験

3001 試験では、被験者の過半数が女性（64 例中 38 例［59.4%］）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.3.1.1）。ほとんどが白人（55 例［85.9%］）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系（60 例［93.8%］）であった。日本人が 6 例（9.4%）、黒人が 1 例（1.6%）、ハワイ先住民（又はその他の太平洋諸島系民族）が 1 例（1.6%）であった。被験者全体の年齢の平均値（標準偏差）は 41.2（15.92）歳（範囲：12～69 歳）であった。全被験者の BMI の平均値（標準偏差）は 28.05（6.612）kg/m^2（範囲：18.7～52.7 kg/m^2）であった。

本試験の青少年被験者（12～17 歳）6 例（CSL312 群 4 例、プラセボ群 2 例）のうち、女性は 3 例であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.3.1.1）。青少年被験者部分集団の年齢の平均値（標準偏差）は 14.5（1.76）歳（範囲：12～17 歳）であり、BMI の平均値（標準偏差）は 25.83（8.629）kg/m^2（範囲：18.7～42.3 kg/m^2）であった。

本試験には日本人被験者 6 例（CSL312 群 4 例、プラセボ群 2 例）が組み入れられた（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.3.1.1）。年齢の平均値（標準偏差）は 46.6（10.62）歳（範囲：2[redacted]～6[redacted] 歳）であり、BMI の平均値（標準偏差）は 25.65（1.728）kg/m^2（範囲：23.5～28.0 kg/m^2）であった。

全被験者が C1-INH HAE（治験実施計画書の適格基準）と診断されており、ほとんどが 1 型（87.5%）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-2）。ほとんどの被験者に HAE の家族歴（57 例［89.1%］）があり、過半数に喉頭発作の既往歴（38 例［59.4%］）があった。全体として、21 例（32.8%）がスクリーニング前の 3 ヵ月間に HAE の予防治療を受けた。そのうち、CSL312 群の 14 例が C1-インアクチベーター（6 例）、ベロトラルスタット塩酸塩（4 例）、トラネキサム酸（2 例）、ダナゾール（1 例）、及びラナデルマブ（1 例）を投与されていた。プラセボ群の 7 例がベロトラルスタット塩酸塩（3 例）、C1-インアクチベーター（2 例）、トラネキサム酸（1 例）及びダナゾール（1 例）を投与されていた（5.3.5.1, 3001 CSR Table 11-2、Listing 16.2.3.2.1 及び Listing 16.2.3.4.1）。

既往歴、併存疾患、前治療薬及び併用薬の詳細については、5.3.5.1, 3001 CSR 11.2.2.1、11.2.2.2 及び 11.2.3 に記載している。

2.7.4.1.3.2.2　3002 試験（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］）

3002 試験では、データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、All Treated Subjects Analysis Set の 161 例のうち、過半数が女性（101 例［62.7%］）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-1）。ほとんどが白人（135 例［83.9%］）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系（150 例［93.2%］）であった。アジア人は 22 例（13.7%）で、このうち日本人は 12 例であった。全被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 42.3（15.31）歳（範囲：13～73 歳）であった。青少年被験者（12～17 歳）は 10 例（6.2%）であった。全被験者の BMI の平均値（標準偏差）は 28.10（6.210）kg/m^2（範囲：17.8～50.0 kg/m^2）であった。日本人被験者 12 例の年齢の平均値（標準偏差）は 42.7（11.74）歳（範囲：1[redacted]～6[redacted] 歳）であった。BMI の平均値（標準偏差）は 25.35（1.798）kg/m^2（範囲：22.9～28.6 kg/m^2）であった。

All Treated Subjects Analysis Set の大部分（161 例中 145 例［90.1%］）は、確定診断された C1-INH HAE 1 型であった。C1-INH HAE 2 型は 14 例（8.7%）であり、FXII HAE の 2 例は 2001 試験から移行した被験者であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.3.2.1）。ほとんどの被験者（142 例［88.2%］）に HAE の家族歴があり、喉頭発作の既往歴は 103 例（64.0%）に認められた。全体として、スクリーニング前の 3 ヵ月間に HAE の予防治療を受けていたのは 59 例（36.6%）であった。主な HAE 発作部位は皮膚（四肢）（124 例［77.0%］）、腹部（123 例［76.4%］）及び皮膚（頭部／顔／口唇／頚部）（51 例［31.7%］）であった。

データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、青少年被験者（12～17 歳）10 例の内訳は男性 5 例、女性 5 例であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.3.1）。年齢の範囲は 1[redacted]～1[redacted] 歳で

あった。全被験者が白人（10 例）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系が大部分（10 例中 8 例）であった。BMI の範囲は 17.89～28.73 kg/m^2 であった。3 回目の中間解析の時点（青少年被験者のみ）で、青少年被験者の人口統計学的特性に 2 回目の中間解析時点との違いはなかった。

既往歴、併存疾患、前治療薬及び併用薬の詳細については、5.3.5.2, 3002, iCSR2 11.2.2.1、11.2.2.2 及び 11.2.3 に記載している。

2.7.4.1.3.2.3　2001 試験

C1-INH HAE 被験者

2001 試験の治療期 1 の盲検投与群では女性は 32 例中 18 例（56.3%）であった。非盲検投与群では、男性と女性は同数であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-1）。治療期 1 では、盲検投与群のほとんどが白人（29 例［90.6%］）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系（31 例［96.9%］）であった。アジア人は CSL312 600 mg 群で 7 例中 2 例（28.6%）であり、混血（非ヒスパニック系又は非ラテン系）はプラセボ群で 8 例中 1 例（12.5%）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-1、Listing 16.2.2.1.1 及び Listing 16.2.2.1.2）。非盲検投与群では、白人が 6 例中 4 例（66.7%）、黒人 1 例（16.7%）、アジア人 1 例（16.7%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 1 例（16.7%）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-1）。治療期 1 で盲検投与群全体の年齢の平均値（標準偏差）は 40.3（12.76）歳（範囲：20～65 歳）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-1）。非盲検投与群全体の年齢の平均値（標準偏差）は 37.2（18.02）歳（範囲：21～64 歳）であった。治療期 1 で盲検投与群の BMI の平均値（標準偏差）は、28.7（6.56）kg/m^2（範囲：18.7～48.3 kg/m^2）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-1）。非盲検投与群の BMI の平均値（標準偏差）は 30.3（9.84）kg/m^2（範囲：23.0～49.2 kg/m^2）であった。

治療期 2 で投与を継続した 38 例中 21 例（55.3%）が女性であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-2）。治療期 2 の被験者のほとんどは白人（33 例［86.8%］）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系（36 例［94.7%］）であった。アジア人は 3 例、黒人は 1 例、混血は 1 例であった。治療期 2 で治験薬を投与された被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 39.8（13.48）歳（範囲：20～65 歳）であった。治療期 2 で治験薬を投与された被験者の BMI の平均値（標準偏差）は 29.0（7.03）kg/m^2（範囲：18.7～49.2 kg/m^2）であった。

治療期 1 の盲検投与群のほとんど（32 例中 30 例［93.8%］）は、C1-INH HAE 1 型と診断されていた（5.3.5.1, 2001 CSR Table 11-3）。非盲検投与群の全 6 例は C1-INH HAE 1 型と診断されていた。治療期 1 で盲検投与群にランダム化された被験者の過半数（32 例中 21 例［65.6%］）が、スクリーニング前の 3 ヵ月間に HAE 予防薬を一度も投与されていなかった。また、非盲検投与群のほとんど（6 例中 5 例［83.3%］）は、スクリーニング前の 3 ヵ月間に HAE 予防薬を一度も投与されなかった。

FXII/PLG HAE 被験者

2001 試験では、FXII/PLG HAE 被験者全 6 例が女性、白人、非ヒスパニック系又は非ラテン系であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.3.1.1.5）。治療期 1 の 6 例の年齢の平均値（標準偏差）は 41.5（7.71）歳であった。治療期 2 に移行した 2 例の年齢の平均値（標準偏差）は 39.5（2.12）歳であった。BMI の平均値（標準偏差）は治療期 1 の 6 例で 29.5（11.42）kg/m^2、治療期 2 の 2 例で 27.6（10.35）kg/m^2 であった。

C1-INH HAE 又は FXII/PLG HAE 被験者の既往歴、合併症、前治療薬及び併用薬の詳細については、5.3.5.1, 2001 CSR 11.2.3.1.1、11.2.3.1.2、11.2.3.2 及び 11.2.4 に記載している。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項では、併合解析（2001 試験、3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］）及び個々の試験（3001 試験、3002 試験［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）］及び 2001 試験）で報告された安全性事象を要約する。TEAE の概要、主な TEAE、COVID-19 関連事象、死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び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）を要約し、考察する。有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計には、MedDRA version 25.1（併合解析及び 3002 試験）、MedDRA version 25.0（3001 試験）及び MedDRA version 24.1（2001 試験）を用いた。異なる MedDRA version を用いて有害事象をコード化したことによる結果の解釈への影響はないと考えた。

その他の留意点は以下のとおりである。

- TEAE は、治験薬の初回投与日（該当する場合は時刻）以降に発現した有害事象とした。追跡期来院までに発現した TEAE を要約した。発現日時が不明（又は記録が完全でない）な有害事象については、得られているデータにより当該有害事象が初回投与より前に発現したことが明らかである場合を除き、worst-case principle に従い TEAE とみなした。TEAE の因果関係は治験責任医師が報告した。
- 同一の被験者において、同一の有害事象が複数回発現した場合、その有害事象の発現例数は 1 例としてカウントした。同様に、同一の器官別大分類内の有害事象を 1 件以上発現した被験者は、その器官別大分類内の有害事象の合計では 1 回のみカウントした。
- 第 2 相試験（2001 試験）で用いた特に注目すべき有害事象の定義は、出血事象、血栓塞栓症及びアナフィラキシーであった。一方、第 3 相試験（3001 試験及び 3002 試験）で用いた特に注目すべき有害事象の定義は、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であった。第 3 相試験では、特に注目すべき有害事象の定義を更新し、これらの事象をより正確に検出できるようにした。
- 併合解析では、被験者は複数の用量（最大 4 用量）を投与された可能性があった。
    - 被験者が複数の試験に参加し、それらの試験で用量が異なった場合
    - 2001 試験で増量された場合
    - 2001 試験の治療期 2 で CSL312 600 mg から 200 mg に減量された場合

被験者が複数の用量を投与された場合は、CSL312 200 mg 以上を投与された被験者としては 1 回のみカウントした。被験者データは投与された治験薬に基づき要約したため、被験者は複数の投与群でカウントされている場合があるが、各投与群でカウントは 1 回のみとした。

- 併合解析では、3001 試験及び 3002 試験で初回用量の皮下投与と維持用量の皮下投与の間に発現した TEAE は、初回の維持用量の欄に示した。2001 試験の初回用量の静脈内投与と最初の皮下投与の間に発現した TEAE は、併合解析の TEAE の要約表には含めなかった。
- 併合解析では、3001 試験、3002 試験及び 2001 試験のデザインが異なるため、CSL312 の各用量及びプラセボの曝露期間が異なることに留意が必要である。CSL312 200 mg の 4 週に 1 回投与は 3 試験すべてで検討し、CSL312 75 mg の 4 週に 1 回投与（治療期 1）、CSL312 400 mg の 4 週に 1 回投与（治療期 2）、CSL312 600 mg の 4 週に 1 回投与（治療期 1 及び治療期 2）及び CSL312 400 mg の 2 週に 1 回投与（治療期 1）は 2001 試験で検討し、プラセボ投与は 3001 試験及び 2001 試験（治療期 1）に含めた。そのため、併合解析における投与群間の TEAE の総数の比較は、投与群間で治験薬への曝露期間が異なるため適切ではないと考えられ、併合解析において曝露期間で調整した TEAE の発現率の比較は、CSL312 200 mg 投与とプラセボ投与の TEAE の発現割合を比較するより良い手段となる可能性がある。当該治験薬の曝露期間で調整した TEAE の発現率の算出に用いた治験薬の曝露状況を表 2.7.4-4 に示す。

2.7.4.2.1.1　併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

併合解析で、死亡は報告されなかった（表 2.7.4-7）。全体として、併合解析における重篤な有害事象の発現割合は低かった（176 例中 7 例［4.0%］）。CSL312 200 mg を投与された 5 例に、治験薬と因果関係のない重篤な有害事象である HAE（2 件）、憩室穿孔、及び COVID-19（2 件）が発現し、CSL312 600 mg を投与された 2 例に、治験薬と因果関係のない重篤な有害事象である HAE 及び喘息が発現した（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.3.7.1 及び Table 14.3.1.3.8.1）。CSL312 600 mg を投与された 1 例に治験薬と因果関係のない特に注目すべき有害事象として鼻出血が発現した（表 2.7.4-7、2.7.4.2.1.8.2.1 及び 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.4.1.1）。CSL312 200 mg を投与された 1 例は TEAE（注射部位刺激感）のために試験を中止した（表 2.7.4-7）。

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（表 2.7.4-7）。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）。初回用量 400 mg 又は維持用量 200 mg の皮下投与後 24 時間以内に TEAE が発現した被験者数は、CSL312 200 mg を投与された被験者で 56 例（33.7%）、プラセボを投与された被験者で 9 例（27.3%）であった。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。全体として、初回用量 400 mg 又は維持用量 200 mg の皮下投与後 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（個々の試験別の詳細については 2.7.4.2.1.2 参照）。

CSL312 200 mg を投与された被験者及びプラセボ投与を投与された被験者のいずれも、TEAE の大半は軽度又は中等度であった。重度の TEAE は CSL312 200 mg を投与された被験者 13 例（7.8%）に 20 件発現した。治験薬と因果関係ありと判断された重度の気分動揺が 1 例に発現し、CSL312 の投与中止に至った（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.6.1 及び Listing 16.2.7.7）。重度の TEAE はプラセボを投与された被験者には認められなかった。TEAE の多くは転帰が「回復」であり、CSL312 200 mg を投与された被験者で 135 例（81.3%）、プラセボを投与された被験者で 20 例（60.6%）であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.2）。

いずれの TEAE についても、CSL312 の用量依存性は示唆されなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.2）。概して、CSL312 に関連した肝酵素の上昇は認められず、肝損傷の可能性を示す TEAE（基本語）も認められなかった。

初回用量の種類別（静脈内投与、皮下投与、初回用量なし）（皮下投与の部分集団では、初回用量の皮下投与と維持用量の皮下投与の間に発現した TEAE を含む）の TEAE の概要を 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.5 に示す。

投与開始から 3 ヵ月間ごとの TEAE の発現状況を表 2.7.4-8 に示す。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。治療経過に応じて TEAE の頻度が上昇する傾向は認められなかった。重篤な有害事象は Month 4～6 では 2 例、Month 7～9 で 3 例に認められたが、CSL312 との因果関係は否定された。死亡又は特に注目すべき有害事象は認められなかった。治験薬と因果関係ありと判断された重度の気分動揺が Month 16～18 に発現し、CSL312 の投与を中止し、2 回目のデータカットオフ後に試験を中止した。

3001 試験でプラセボを投与され、その後 3002 試験で CSL312 200 mg を投与された被験者の TEAE、重症度別の TEAE、器官別大分類及び基本語別の TEAE、並びに投与回数で調整した TEAE の発現率及び曝露期間で調整した TEAE の発現率の概要を 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.4、Table 14.3.1.3.4 及び Table 14.3.1.3.5 に示す。

表 2.7.4-7　TEAE の概要（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］及び 2001 試験の併合データ、Safety Analysis Set）

	200 mg CSL312 (N = 166)			Placebo (N = 33)			Total (N = 176)[a]		
	n (%)	E	RY	n (%)	E	RY	n (%)	E	RY
Any TEAE	143 (86.1)	756	2.877	21 (63.6)	66	4.843	152 (86.4)	993	3.247
Occurring Within 24 hours after any SC Dose	56 (33.7)	119	0.453	9 (27.3)	12	0.880	71 (40.3)	171	0.559
Related to Study Treatment	29 (17.5)	71	0.270	5 (15.2)	8	0.587	43 (24.4)	114	0.373
Leading to Study Discontinuation	1 (0.6)	1	0.004	0	0	0	1 (0.6)	1	0.003
TEAEs by Severity									
Mild	115 (69.3)	456	1.736	20 (60.6)	52	3.815	130 (73.9)	611	1.998
Moderate	95 (57.2)	277	1.054	9 (27.3)	14	1.027	105 (59.7)	357	1.167
Severe	13 (7.8)	20	0.076	0	0	0	15 (8.5)	22	0.072
SAEs	5 (3.0)	5	0.019	0	0	0	7 (4.0)	7	0.023
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AESIs identified by the Investigator	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0.003

AESIs = adverse events of special interest; CSL312 = garadacimab; E = number of events; IA2 = interim analysis 2; IV = intravenous; N = number of subjects in the Safety Analysis Set; n = number of subjects with nonmissing values; q2wk = every 2 weeks; q4wk = every 4 weeks; RY = number of events / total subject-years of exposure of that treatment; SAEs = serious adverse events; SC = subcutaneous; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Total column includes subjects treated with any dose of garadacimab (75 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg [q4wk] or 400 mg q2wk) or placebo.

Notes: For pooled data, data from completed Studies 2001 and 3001 (pivotal), and interim data from ongoing Study 3002 (IA2 for all subjects [data cut-off 13 February 2023]) are presented.

Dosing displayed as 200 mg garadacimab and placebo is q4wk SC.

Percentages are based on the Safety Analysis Set.

Subjects were counted in multiple treatments if their treatment changed throughout the different studies they participated in. Subject data were summarized based upon the treatment received; therefore, a subject could have been counted in more than 1 treatment, but a subject was counted only once within each treatment.

Adverse events with start date and time on or after the date and time of first treatment with investigational product or missing start date and time are included. Adverse events with start time between the IV loading dose and the first SC dose in Study 2001 are not included.

Source: Module 5.3.5.3, ISS IA2 Tables 14.3.1.1.1 and 14.3.1.1.2

表 2.7.4-8　TEAE の 3 ヵ月ごとの発現状況（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］及び 2001 試験の併合データ、Safety Analysis Set）

	Garadacimab 200 mg (N = 166)					
	Month 1-3	**Month 4-6**	**Month 7-9**	**Month 10-12**	**Month 13-15**	**Month 16-18**
No. of Subjects	127	139	144	138	143	99
Any TEAE, n (%) E	62 (48.8%) 146	55 (39.6) 103	68 (47.2) 126	54 (39.1) 100	41 (28.7) 69	25 (25.3) 38
Mild, n (%) E	50 (39.4%) 100	36 (25.9) 65	41 (28.5) 73	30 (21.7) 57	25 (17.5) 43	13 (13.1) 21
Moderate, n (%) E	29 (22.8%) 45	25 (18.0) 34	35 (24.3) 48	29 (21.0) 40	19 (13.3) 25	12 (12.1) 15
Severe, n (%) E	1 (0.8%) 1	3 (2.2) 4	3 (2.1) 4	2 (1.4) 3	1 (0.7) 1	1 (1.0) 1
SAE, n (%) E	0	2 (1.4) 2	3 (2.1) 3	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
Death, n (%) E	0	0	0	0	0	0
Leading to Study Discontinuation, n (%) E	0	1 (0.7) 1	0	0	0	0
AESI, n (%) E	0	0	0	0	0	0

AESI = adverse event of special interest; E = number of events; IA2 = interim analysis 2; n = number of subjects with adverse events; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: For pooled data, data from completed Studies 2001 and 3001 (pivotal), and interim data from ongoing Study 3002 (IA2 for all subjects [data cut-off 13 February 2023]) are presented.
Percentages are based on the Safety Analysis Set.
Each three-month window consists of 91 days, eg, Months 1-3 is Day 1 through Day 91. AEs are assigned to a window based on start day. AEs with missing start date are displayed in every window.
Source: Module 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.4

2.7.4.2.1.1.1 併合解析の部分集団別（CSL312 の曝露期間 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上の被験者）の有害事象

併合解析では、CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上投与された被験者及び CSL312 200 mg を 12 ヵ月以上投与された被験者の安全性プロファイルは同様であった。CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上投与された被験者では、新たな安全性リスクは特定されなかった。TEAE の頻度は、CSL312 の曝露期間（6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上）に伴って上昇しなかったことから、CSL312 の継続使用は安全かつ忍容性が良好であることが示された。

CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上投与された 160 例中 5 例（3.1%）及び 12 ヵ月以上投与された 143 例中 5 例（3.5%）に重篤な有害事象が認められた（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上投与された被験者及び 12 ヵ月以上投与された被験者に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）は認められなかった。CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上投与された被験者 1 例に、試験中止に至った有害事象が認められた。

CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上投与された 160 例中 142 例（88.8%）及び 12 ヵ月以上投与された 143 例中 129 例（90.2%）に TEAE が認められた。CSL312 200 mg を投与された被験者に認められた TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。重度の TEAE は CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上投与された被験者の 13 例（8.1%）及び 12 ヵ月以上投与された被験者の 13 例（9.1%）に認められた。CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上投与された被験者に認められた主な TEAE（器官別大分類）は「感染症および寄生虫症」であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.3）。CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上投与された被験者に認められた主な TEAE は、COVID-19、上咽頭炎、頭痛及び上気道感染であった。治験薬と因果関係のある TEAE は CSL312 200 mg を 6 ヵ月以上投与された 29 例（18.1%）及び 12 ヵ月以上投与された 28 例（19.6%）に認められた（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。

2.7.4.2.1.2 試験別の有害事象の要約

2.7.4.2.1.2.1 3001 試験

3001 試験では、試験期間中に死亡、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）、試験中止に至った有害事象及び妊娠は報告されなかった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-1、Table 14.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.1）。CSL312 群の 1 例に重度の重篤な有害事象として HAE（報告用語：overnight stay in hospital for observation after laryngeal attack［喉頭発作後の経過観察のための一泊入院］）が発現した。本事象は治験薬との因果関係なしと判断され、転帰は「回復」であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-1, Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.2.11 及び Listing 16.2.7.7）。本事象は本試験で報告された唯一の重篤な有害事象であった。

3001 試験で TEAE が発現した被験者の割合は、CSL312 200 mg 群（39 例中 25 例［64.1%］）とプラセボ群（25 例中 15 例［60.0%］）で同程度であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-1）。TEAE

が認められた 40 例のうち、重度の重篤な有害事象である HAE を発現した CSL312 群の 1 例を除き、すべての TEAE は軽度（CSL312 群 39 例中 16 例［41.0%］、プラセボ群 25 例中 15 例［60.0%］）又は中等度（CSL312 群 39 例中 16 例［41.0%］、プラセボ群 25 例中 7 例［28.0%］）であった。

初回用量を皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE（64 例中 4 例［6.3%］に 4 件）及びいずれかの皮下投与（初回投与を含む）後 24 時間以内に発現した TEAE（64 例中 12 例［18.8%］に 19 件）は比較的少なく、投与群間で類似していた。初回用量の皮下投与後 24 時間以内に、CSL312 群の 39 例中 2 例（5.1%）に 2 件、プラセボ群の 25 例中 2 例（8.0%）に 2 件の TEAE が認められた。初回用量又はその後の皮下投与後 24 時間以内に、CSL312 群の 39 例中 6 例（15.4%）に 11 件、プラセボ群の 25 例中 6 例（24.0%）に 8 件の TEAE が発現した（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-1）。初回用量の皮下投与後 24 時間以内に発現した 4 件の TEAE のうち 3 件（CSL312 群 1 件、プラセボ群 2 件）は軽度の「注射部位反応」であり、治験薬と因果関係があり、4 日以内に回復した（「注射部位反応」は、CSL312 群の 1 件は 3 日以内に回復し、プラセボ群の 2 件はそれぞれ 1 日以内及び 4 日以内に回復した）。CSL312 又はプラセボの皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。ほとんどは「注射部位反応」ではなく、3 日以内に回復した（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.7.2）。

ほとんどの TEAE は治験薬との因果関係は否定された。治験薬と因果関係のある TEAE が発現した被験者の割合は、CSL312 群（39 例中 4 例［10.3%］に 9 件）とプラセボ群（25 例中 3 例［12.0%］に 5 件）で同程度であった。治験薬と因果関係のある TEAE を発現した被験者の 7 例中 4 例で「注射部位反応」が認められた。「注射部位反応」が発現した被験者数は CSL312 群及びプラセボ群でいずれも 2 例であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-1）。

TEAE の転帰の多くは、いずれの群でも「回復」であった（CSL312 群 39 例中 24 例［61.5%］に 66 件、プラセボ群 25 例中 14 例［56.0%］に 42 件）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-1）。

CSL312 投与群の 2 例が抗ガラダシマブ抗体検査で陽性であった（2.7.4.3.5.2.1）。いずれの臨床検査パラメータについても、投与群間で臨床的に意義のある違いはみられなかった（5.3.5.1, 3001 CSR 12.4.2.1～12.4.2.4）。

2.7.4.2.1.2.2　3002 試験（2 回目の中間解析）

3002 試験では、データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、死亡及び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）は認められなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-1）。重篤な有害事象は 3 例に 3 件報告された。その内訳は COVID-19 が 2 件、HAE が 1 件であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-1 及び Table 14.3.3.2.1）。すべての重篤な有害事象はデータカットオフ時点で回復しており、治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.3.1.2）。投与中止に至った有害事象は 2 例に認められ、いずれも試験を中止した。1 例が治験薬と因果関係のある注射部位刺激感（中等度）により CSL312 の投与を中止した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-1 及び Listing 16.2.7.11）。別の 1 例は治

験薬と因果関係のある気分動揺（重度）により、CSL312 の投与を中止し、2 回目のデータカットオフ後に試験を中止した。本試験の中止に関する詳細は 2.7.4.2.1.7.1.2.2 に記載している。被験者の妊娠が 1 件報告され、男性被験者の女性パートナーの妊娠が 4 件報告された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.1.1.2）。

3002 試験の主要評価項目は C1-INH HAE 被験者における TEAE であり、データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、C1-INH HAE 被験者 159 例が組み入れられていた。C1-INH HAE 被験者の 159 例中 133 例（83.6%）に 524 件の TEAE が発現した。TEAE の発現率は 0.23 件／投与及び 2.84 件／人年（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-1）であった。TEAE の転帰のほとんどは「回復」であった（122 例［76.7%］に 432 件）。TEAE のほとんどは軽度（99 例［62.3%］に 326 件）又は中等度（81 例［50.9%］に 184 件）であった。重度の TEAE は 9 例（5.7%）に 13 件認められ、その内訳は頭痛、神経痛、下痢、腱障害、上咽頭炎、歯痛（3 件）、歯髄炎、ウイルス性胃腸炎、COVID-19、HAE 及び気分動揺であった。いずれも転帰は「回復」であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-1 及び Listing 16.2.7.2）。重度の TEAE のうち 1 件（気分動揺）は治験薬と因果関係ありと判定された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-1 及び Listing 16.2.7.2）。初回用量又はその後の CSL312 皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE が 54 例（34.0%）に 108 件認められた。これらの被験者のうち 6 例に CSL312 の初回用量を皮下投与開始後 24 時間以内に 9 件の TEAE が発現した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.7.2）。初回用量の皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE（基本語）の約半数は軽度の「注射部位反応」であり、治験薬と因果関係ありと判断された。その他の基本語は、筋骨格痛、錯感覚、疲労、記憶障害及び頭痛であった。初回用量の皮下投与後 24 時間以内に発現したほとんどの「注射部位反応」は 1 日以内に回復した。初回用量又はその後の皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE の一部も軽度又は中等度の「注射部位反応」であり、その他の TEAE は主に器官別大分類で「臨床検査」であった。「注射部位反応」のほとんどは治験薬との因果関係ありと判断されたが、5 日以内に回復した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.7.2）。

ほとんどの TEAE は治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係がある TEAE は 159 例中 21 例（13.2%）に 52 件認められた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-1）。治験薬と因果関係のある TEAE を発現した被験者の 21 例中 14 例で「注射部位反応」が認められた。

副次評価項目は、C1-INH HAE 被験者 159 例及び FXII HAE 被験者 2 例における TEAE であり、合計 161 例が含まれた。FXII HAE 被験者 2 例では、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（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.2.1.1 及び Table 14.3.2.1.2）。FXII HAE 被験者 2 例の安全性プロファイルは、C1-INH HAE 被験者の安全性プロファイルと類似していた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.2.2）。2 例中 1 例に COVID-19（非重篤、軽度）、もう 1 例に失神（非重篤、軽度）が発現した。これらの TEAE はいずれも治験薬との因果関係は否定され、データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、回復していた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.2.1、12.2.2、Table 12-1、Table 14.3.3.1.1）。

3 回目の中間解析（青少年被験者のみ）における有害事象は 2.7.4.5.1.1.2.2 に記載している。

抗ガラダシマブ抗体検査陽性は 5 例に認められたが、青少年被験者には認められなかった（2.7.4.3.5.2.2）。血液学的検査、生化学検査、凝固検査及び尿検査のパラメータに、臨床的に意義のある傾向又はベースラインからの変化はみられなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.4）。

2.7.4.2.1.2.3　2001 試験

全被験者（C1-INH HAE 被験者及び FXII/PLG HAE 被験者）

2001 試験では、死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1, 2001 Listing 14.3.2.1、Listing 14.3.2.2、Table 12-2 及び Table 12-6）。重篤な有害事象は、治療期 1 の FXII HAE 被験者及び治療期 2 の C1-INH HAE 被験者に認められた（5.3.5.1, 2001 CSR 12.2.2, 12.3.1.2.1 及び 12.3.1.2.2）。特に注目すべき有害事象（出血事象、血栓塞栓症、アナフィラキシー）は、治療期 2 の C1-INH HAE 被験者に認められた（5.3.5.1, 2001 CSR 12.3.1.3）。
FXII/PLG HAE 被験者で妊娠は報告されなかった。治験薬投与後 24 時間以内に発現した TEAE の約半数は軽度又は中等度の「注射部位反応」であり、治験薬と因果関係ありと判断されたが、2 日以内に回復した（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.1 及び Listing 16.2.7.2.2）。

FXII/PLG HAE 被験者では抗ガラダシマブ抗体検査で陽性は認められなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.4.4.5）。C1-INH HAE 被験者又は FXII/PLG HAE 被験者のすべての臨床検査パラメータについて、投与群間で臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.1, 2001 CSR 12.4.2.1～12.4.2.4）。

C1-INH HAE 被験者

治療期 1 において、TEAE が発現した被験者の割合は、CSL312 群（盲検下のすべての用量）とプラセボ群で同程度であった（CSL312 群 24 例中 21 例［87.5%］、プラセボ群 8 例中 7 例［87.5%］）（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-2）。

TEAE は CSL312 75 mg 群の 9 例中 7 例（77.8%）、CSL312 200 mg 群の 8 例中 7 例（87.5%）、CSL312 600 mg 群の 7 例中 7 例（100.0%）及びプラセボ群の 8 例中 7 例（87.5%）で報告された。CSL312 400 mg 群（非盲検期）では、TEAE は 6 例中 4 例（66.7%）に報告された。プラセボ群、CSL312 75 mg 群及び CSL312 200 mg 群と比較して、CSL312 600 mg 群で TEAE がわずかに多く発現した。TEAE は CSL312 600 mg 群で 29 件認められ、プラセボ群では 16 件、CSL312 75 mg 群では 13 件及び CSL312 群 200 mg では 22 件認められた。CSL312 400 mg 群（非盲検期）では、TEAE は 15 件認められた。

静脈内投与後 24 時間以内に発現した TEAE は少なく（7 件）、皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE の発現割合は、プラセボ群（8 例中 3 例［37.5%］）、CSL312 75 mg 群（9 例中 1 例［11.1%］）及び CSL312 200 mg 群（8 例中 3 例［37.5%］）よりも CSL312 600 mg 群（7 例中 4 例［57.1%］）の方が高かった。CSL312 400 mg 群（非盲検期）では、皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 6 例中 3 例（50.0%）に認められた。

治療期 1 で発現した TEAE のほとんどは治験薬との因果関係は否定された。治験薬と因果関係のある TEAE が発現した被験者の割合は CSL312 600 mg 群で高かった（7 例中 5 例［71.4%］）が、CSL312 群（24 例中 8 例［33.3%］）とプラセボ群（8 例中 3 例［37.5%］）では同程度であった。

TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、大部分は軽度であった。CSL312 群で報告された TEAE 64 件のうち、重症度が軽度の事象は 24 例中 16 例（66.7%）に 43 件、中等度の事象は 11 例（45.8%）に 21 件認められた。CSL312 400 mg 群（非盲検期）では、軽度の事象が 6 例中 4 例（66.7%）に 13 件、中等度の事象が 6 例中 1 例（16.7%）に 2 件認められた。CSL312 群では重度の事象は認められなかった。

CSL312 群で認められた TEAE の大部分（24 例中 21 例に 63 件）の転帰は「回復」であった。CSL312 75 mg 群の被験者に認められた四肢膿瘍（軽度）の転帰は「未回復」であったが、CSL312 との因果関係は否定された（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.1）。CSL312 400 mg 群（非盲検期）では、すべての TEAE（6 例中 4 例に 15 件）の転帰は「回復」であった。

治療期 2 では、重篤な有害事象が 2 例に認められた（いずれも治験薬との因果関係なし）。この内訳は、憩室穿孔（CSL312 200 mg 投与例、重度、転帰：回復したが後遺症あり）及び喘息（CSL312 600 mg 投与例、中等度、転帰：回復）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.2.1.2.3 及び Listing 16.2.7.3.1）。これらの事象の詳細は 2.7.4.2.1.6.2.3 に記載している。C1-INH HAE 被験者 1 例（治療期 1 にプラセボを投与され、Day 91 に治療期 2 を開始［CSL312 600 mg を 4 週に 1 回投与、その後 Day 400 に CSL312 200 mg の 4 週に 1 回投与に変更して継続］）に鼻出血が認められた（Day 206［CSL312 600 mg 投与時］）。本事象は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。本事象の重症度は軽度で、治療を必要とせず、CSL312 との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった（5.3.5.1, 2001 CSR 12.7.1 及び Listing 16.2.7.7.1）。当該被験者に鼻出血の既往歴はなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.3.1.1 及び Listing 16.2.4.1.1）。その他の有害な臨床症状は認められず、鼻出血の原因は不明であった。当該被験者では、160 秒を超える臨床的に意義のある aPTT が認められたが（鼻出血の発現翌日に規定外評価）、回復した（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.6.5.1 及び Listing 16.2.7.7.1）。その他の凝固パラメータ（プロトロンビン時間及び INR）は基準範囲内であった。例外として、ベースライン（Day 1）のプロトロンビンフラグメント 1・2 は増加していたが、鼻出血発現時にさらなる増加は認められず、試験期間を通して高値を維持していた（5.3.5.1, 2001, CSR Listing 16.2.6.5.1、Listing 16.2.7.2.1 及び Listing 16.2.8.1.3.1）。当該被験者は 3002 試験で CSL312 200 mg の月 1 回投与を継続しており、新たな鼻出血又は他の出血事象は認められていない（2 回目の中間解析）（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.1.6 及び Listing 16.2.7.2）。被験者の妊娠が 2 件、男性被験者の女性パートナーの妊娠が 2 件報告された。1 例が妊娠により試験を中止した（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-7 及び Listing 16.2.7.4.1）。

治療期 2 では、C1-INH HAE 被験者のうち、CSL312 200 mg を投与された被験者の 36 例中 30 例（83.3%）、CSL312 400 mg を投与された被験者の 3 例中 2 例（66.7%）及び CSL312 600 mg を

投与された被験者の 18 例中 17 例（94.4%）で TEAE が報告された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-6）。治療期 2 における投与回数で調整した TEAE の発現率は、CSL312 200 mg を投与された被験者で 0.197 件／投与、CSL312 400 mg を投与された被験者で 0.065 件／投与、CSL312 600 mg を投与された被験者で 0.511 件／投与であった。また曝露期間で調整した TEAE の発現率は、CSL312 200 mg を投与された被験者で 2.545 件／人年、CSL312 400 mg を投与された被験者で 0.850 件／人年、CSL312 600 mg を投与された被験者で 6.606 件／人年であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.1.2.3.2）。

CSL312 皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 236 件中 27 件であった。また、治療期 2 で治験薬との因果関係ありと判定された TEAE は 236 件中 21 件であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-6）。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の 36 例中 5 例（13.9%）に 7 件、CSL312 600 mg を投与された被験者の 18 例中 4 例（22.2%）に 14 件認められた。

ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、これらの TEAE の大部分は軽度に分類された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-6）。報告された TEAE 236 件のうち、重症度が軽度の事象は 38 例中 32 例（84.2%）に 132 件認められ、重症度が中等度の事象は 27 例（71.1%）に 95 件認められた。重度の事象は 5 例（13.2%）に 7 件（上咽頭炎、消化不良、胃腸炎、肩回旋筋腱板症候群、関節痛、憩室穿孔、瘢痕ヘルニア）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-6 及び Listing 16.2.7.2.1）。

ほとんどの TEAE の転帰は、「回復」（38 例中 34 例［89.5%］に 205 件）又は「軽快」（4 例［10.5%］に 6 件）であり（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-6）、「回復したが後遺症あり」が 3 件（2 例［5.3%］）であった。治療期 2 終了時に「未回復」であった TEAE が 14 例に 22 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.1）。

投与回数で調整した TEAE の発現率から、治療期 2 では TEAE の発現率が全般的に改善したことが示された。治療期 1 の盲検化された CSL312 群全体の TEAE の発現率は 0.736 件／投与（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.1.2.1.2）であったが、治療期 2 全体では 0.253 件／投与（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.1.2.3.2）であり、治療期 2 で改善されたと考えられた。TEAE の発現率は、CSL312 200 mg を投与された被験者（0.197 件／投与）と比較して、CSL312 600 mg を投与された被験者（0.511 件／投与）で高かった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.1.2.3.2）。

治療期 1 及び治療期 2 の C1-INH HAE 被験者のうち、プラセボ群の C1-INH HAE 被験者 1 例が、治療期 1 終了時の Week 13 来院時に抗ガラダシマブ抗体検査で陽性を示した。本被験者は治療期 2 で CSL312 200 mg 投与にランダム化され、その後の来院時に抗ガラダシマブ抗体は検出されなかった（2.7.4.3.5.2.3）。

FXII HAE 被験者

2001 試験の治療期 1 では、重篤な有害事象である重度の HAE（報告語：Inpatient hospitallisation due to HAE attack［HAE 発作による入院］）が FXII HAE 被験者 1 例に認められ

た。本事象は回復し、治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.2）。TEAE は FXII HAE 被験者 3 例中 2 例（66.7%）に計 4 件（上述の重篤な有害事象を含む）認められた（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-9）。このうち 2 件は軽度であり、1 件は中等度であった。治験薬との因果関係があると判定された事象は軽度の注射部位反応 1 件であった。すべての事象の転帰は「回復」であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-9 及び Listing 16.2.7.2.2）。FXII HAE 被験者 1 例で、初回用量の静脈内投与後 24 時間以内に TEAE が認められた（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.2）。

治療期 2 に移行した FXII HAE の被験者 2 例に TEAE は 13 件認められ、このうち重症度が軽度は 6 件、中等度は 7 件であった。これらの TEAE はいずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-9）。転帰が「未回復」の TEAE（湿疹、軽度）が 1 例に 1 件認められた（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.2）。

PLG HAE 被験者

2001 試験では、治療期 1 中、PLG HAE 被験者の 3 例中 2 例（66.7%）に TEAE は合計 6 件認められた。軽度の事象は 4 件であり、中等度の事象は 2 件であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-10）。いずれの TEAE も治験薬との因果関係は否定された。TEAE の転帰はすべて「回復」と報告された。初回用量の静脈内投与後 24 時間以内に TEAE が発現した PLG HAE 被験者はいなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.2）。PLG HAE 被験者は治療期 2 に移行しなかった。

2.7.4.2.1.3 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.3.1 併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

併合解析における器官別大分類及び基本語別の主な TEAE を表 2.7.4-9 に示す。

CSL312 200 mg を投与された被験者 166 例及びプラセボを投与された被験者 33 例に認められた主な TEAE（器官別大分類、CSL312 200 mg を投与された被験者の 20%以上）は、「感染症および寄生虫症」（CSL312 200 mg 104 例［62.7%］及びプラセボ 10 例［30.3%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（CSL312 200 mg 43 例［25.9%］及びプラセボ 11 例［33.3%］）、「胃腸障害」（CSL312 200 mg 45 例［27.1%］及びプラセボ 6 例［18.2%］）並びに「筋骨格系および結合組織障害」（CSL312 200 mg 40 例［24.1%］及びプラセボ 6 例［18.2%］）であった（表 2.7.4-9 及び 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.1）。これらの器官別大分類について、曝露期間で調整した TEAE の発現率は、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概ね同程度であったが、例外として、「一般・全身障害および投与部位の状態」については、TEAE の発現率は、CSL312 200 mg を投与された被験者（0.354 件／人年）よりもプラセボを投与された被験者（1.174 件／人年）の方が高かった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.2）。

個々の基本語の発現割合は、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。主な TEAE（基本語、10%以上）は、CSL312 200 mg を投与された