被験者では COVID-19、上咽頭炎、頭痛及び上気道感染であり、プラセボを投与された被験者では上気道感染、注射部位紅斑及び頭痛であった（表 2.7.4-9）。

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 TEAE の大部分は軽度又は中等度であった（表 2.7.4-7）。重度の TEAE は CSL312 200 mg を投与された被験者 13 例に 20 件発現した。1 件（気分動揺）が治験薬との因果関係ありと判断された（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.3.6.1）。重度の HAE（2 例に 2 件）、重度の上咽頭炎（2 例に 2 件）及び重度の歯痛（2 例に 3 件）を除き複数の被験者に発現した重度の TEAE はなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.1）。プラセボを投与された被験者では重度の TEAE は認められなかった。

治験薬と因果関係のある TEAE は CSL312 200 mg を投与された被験者 29 例（17.5%）に 71 件、プラセボを投与された被験者 5 例（15.2%）に 8 件認められた（表 2.7.4-10）。治験薬と因果関係のある TEAE の発現率は、CSL312 200 mg を投与された被験者で 0.270 件／人年、プラセボを投与された被験者で 0.587 件／人年であった。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で認められた主な治験薬と因果関係のある TEAE（器官別大分類）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（CSL312 200 mg 19 例［11.4%］及びプラセボ 5 例［15.2%］）であった。主な治験薬と因果関係のある TEAE（基本語）は、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感であった。治験薬との因果関係ありと判断されたその他の TEAE（基本語）は、CSL312 200 mg を投与された被験者 5 例で発現した頭痛を除き、いずれも 2 例以下であった（表 2.7.4-10 並びに 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.6.1 及び Table 14.3.1.3.6.2）。

いずれの TEAE についても、器官別大分類、基本語、重症度又は因果関係別に、CSL312 との用量関係を示す所見は認められなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.1, Table 14.3.1.3.2, Table 14.3.1.3.6.1 及び Table 14.3.1.3.6.2）。

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）

器官別大分類 基本語	CSL312 200 mg (N = 166)			プラセボ (N = 33)			合計 (N = 176)[a]		
	n (%)	E	RY	n (%)	E	RY	n (%)	E	RY
TEAE	143 (86.1)	756	2.877	21 (63.6)	66	4.843	152 (86.4)	993	3.247
感染症および寄生虫症	104 (62.7)	247	0.940	10 (30.3)	13	0.954	115 (65.3)	293	0.958
COVID-19	59 (35.5)	61	0.232	3 (9.1)	3	0.220	63 (35.8)	65	0.213
上咽頭炎	30 (18.1)	44	0.167	1 (3.0)	1	0.073	32 (18.2)	50	0.163
上気道感染	17 (10.2)	22	0.084	4 (12.1)	4	0.293	23 (13.1)	29	0.095
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (25.9)	93	0.354	11 (33.3)	16	1.174	62 (35.2)	147	0.481
注射部位紅斑	13 (7.8)	17	0.065	4 (12.1)	4	0.293	19 (10.8)	29	0.095
神経系障害	26 (15.7)	53	0.202	5 (15.2)	5	0.367	34 (19.3)	76	0.249
頭痛	19 (11.4)	37	0.141	4 (12.1)	4	0.293	26 (14.8)	52	0.170

COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症；E = 件数；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = TEAE を発現した被験者数；RY = 件数／人年；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

a　合計欄はいずれかの用量で CSL312（75 mg、200 mg、400 mg 若しくは 600 mg を 4 週に 1 回又は 400 mg を 2 週に 1 回）又はプラセボを投与された被験者である。

注：併合解析では 2001 試験（完了）、3001 試験（完了、ピボタル）及び 3002 試験（実施中）の中間解析結果（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］）のデータを含めた。

CSL312 200 mg 及びプラセボは 4 週に 1 回皮下投与である。

被験者が複数の用量を投与された場合は、それぞれの用量でカウントした。

割合（%）は Safety Analysis Set の被験者数を分母とした。

有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコーディングした。

有害事象の発現日（時刻）が治験薬の初回投与と同時若しくはそれ以降の事象又は発現日（時刻）が不明の事象を集計した。2001 試験で初回用量の静脈内投与と初回皮下投与の間に発現した有害事象は集計していない。

Source: Module 5.3.5.3, ISS IA2 Tables 14.3.1.3.1 and 14.3.1.3.2

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）

器官別大分類 基本語	CSL312 200 mg (N = 166)			プラセボ (N = 33)		
	n (%)	E	RY	n (%)	E	RY
TEAE	29 (17.5)	71	0.270	5 (15.2)	8	0.587
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (11.4)	45	0.171	5 (15.2)	8	0.587
注射部位紅斑	13 (7.8)	17	0.065	4 (12.1)	4	0.293
注射部位そう痒感	6 (3.6)	15	0.057	1 (3.0)	1	0.073
注射部位蕁麻疹	2 (1.2)	9	0.034	0	0	0
注射部位内出血	2 (1.2)	2	0.008	0	0	0
疲労	1 (0.6)	1	0.004	1 (3.0)	3	0.220
神経系障害	5 (3.0)	9	0.034	0	0	0
頭痛	5 (3.0)	9	0.034	0	0	0
胃腸障害	3 (1.8)	4	0.015	0	0	0
腹痛	2 (1.2)	2	0.008	0	0	0

E = 件数；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = TEAE を発現した被験者数；RY = 件数／人年；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：併合解析では 2001 試験（完了）、3001 試験（完了、ピボタル）及び 3002 試験（実施中）の中間解析結果（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］）のデータを含めた。
CSL312 200 mg 及びプラセボは 4 週に 1 回皮下投与である。
被験者が複数の用量を投与された場合は、それぞれの用量でカウントした。
割合（%）は Safety Analysis Set の被験者数を分母とした。
有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコーディングした。
有害事象の発現日（時刻）が治験薬の初回投与と同時若しくはそれ以降の事象又は発現日（時刻）が不明の事象を集計した。2001 試験で初回用量の静脈内投与と初回皮下投与の間に発現した有害事象は集計していない。
Source: Module 5.3.5.3, ISS IA2 Tables 14.3.1.3.6.1 and 14.3.1.3.6.2

2.7.4.2.1.3.2　試験別の主な有害事象

2.7.4.2.1.3.2.1　3001 試験

3001 試験全体で認められた主な TEAE（器官別大分類）は、「感染症および寄生虫症」（64 例中 20 例［31.3%］）、「胃腸障害」（13 例［20.3%］）並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」（13 例［20.3%］）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-2）。すべての TEAE（器官別大分類）の発現割合は、CSL312 群とプラセボ群で同程度であった。

3001 試験全体で認められた主な TEAE（基本語）は、CSL312 群及びプラセボ群ともに頭痛（64 例中 7 例［10.9%］に 13 件）、上気道感染（6 例［9.4%］に 6 件）及び上咽頭炎（4 例［6.3%］に 4 件）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-2）。

試験全体で、治験薬と因果関係のある TEAE が認められた被験者数は少なく、投与群間で同程度であった。治験薬と因果関係のある TEAE は 64 例中 7 例（10.9%）に 14 件認められた（CSL312 群 39 例中 4 例［10.3%］に 9 件、プラセボ群 25 例中 3 例［12.0%］に 5 件）（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-3）。治験薬と因果関係のある TEAE のほとんどは、器官別大分類で「一般・

全身障害および投与部位の状態」（CSL312 群 2 例［5.1%］に 3 件、プラセボ群 3 例［12.0%］に 5 件）であった。主な治験薬と因果関係のある TEAE（基本語）は、注射部位紅斑（CSL312 群 1 例［2.6%］に 1 件、プラセボ群 2 例［8.0%］に 2 件）であった。その他の TEAE はすべて 1 例に発現した事象であった。治験薬と因果関係のある TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.7.2）。治験薬と因果関係のある TEAE の転帰は、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加（CSL312 群、軽度、転帰：未回復）の 1 例を除き、すべて「回復」であった。治験薬と因果関係のある TEAE が認められた被験者の多く（7 例中 4 例）に「注射部位反応」が認められた。その内訳は、CSL312 群の 2 例（5.1%）に注射部位紅斑、注射部位内出血及び注射部位そう痒感が各 1 件認められ、プラセボ群の 2 例（8.0%）に注射部位紅斑が 2 件認められた（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.1.2.5 及び Listing 16.2.7.10）。「注射部位反応」の詳細は 5.3.5.1, 3001 CSR 12.2.4 に記載している。治験薬と因果関係のあるその他の主な TEAE は、頭痛及び疲労であった。これらの詳細は 5.3.5.1, 3001 CSR 12.2.3 に記載している。

2.7.4.2.1.3.2.2　3002 試験（2 回目の中間解析）

3002 試験において、データカットオフ時点（2 回目の中間解析）では、C1-INH HAE（1 型又は 2 型）被験者は 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）。TEAE は 161 例中 135 例（83.9%）に 526 件認められた。主な TEAE（器官別大分類、15%以上）は、「感染症および寄生虫症」（96 例［59.6%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（35 例［21.7%］）、「胃腸障害」（30 例［18.6%］）並びに「筋骨格系および結合組織障害」（27 例［16.8%］）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-2）。主な TEAE（基本語、5%以上）は、COVID-19（58 例［36.0%］に 60 件）、上咽頭炎（27 例［16.8%］に 34 件）、注射部位紅斑（11 例［6.8%］に 14 件）、インフルエンザ（11 例［6.8%］に 11 件）、頭痛（10 例［6.2%］に 15 件）及び上気道感染（9 例［5.6%］に 11 件）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-2 及び Table 14.3.3.2.2）。

治験薬と因果関係のある TEAE が認められた被験者数は少なかった（161 例中 21 例［13.0%］に 52 件）。治験薬と因果関係のある TEAE の大部分（41 件中 31 件）は器官別大分類の「一般・全身障害および投与部位の状態」（15 例［9.3%］）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-3）。「注射部位反応」は 19 例（11.8%）に 43 件認められた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.3.1.1 及び Listing 16.2.7.3）。このうち治験薬と因果関係のある「注射部位反応」は 14 例（8.7%）に 36 件認められた（0.19 件／人年）。その内訳は注射部位紅斑（11 例に 14 件）、注射部位そう痒感（4 例に 12 件）、注射部位蕁麻疹（2 例に 9 件）及び注射部位刺激感（1 例に 1 件）であった。「注射部位反応」の詳細については、5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.2.2.4 に記載している。

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。

2.7.4.2.1.3.2.3　2001 試験

C1-INH HAE 被験者

2001 試験の治療期 1 では、CSL312 群（盲検下のすべての用量）で認められた主な TEAE（器官別大分類）は、「感染症および寄生虫症」（24 例中 9 例［37.5%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（9 例［37.5%］）、「皮膚および皮下組織障害」（6 例［25.0%］）並びに「胃腸障害」（5 例［20.8%］）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-3）。「注射部位反応」に分類される TEAE は、CSL312 群の 24 例中 6 例（25.0%）に認められた。

盲検下の CSL312 群で認められた主な TEAE（基本語別）は、上気道感染（24 例中 5 例［20.8%］）、上咽頭炎（3 例［12.5%］）、注射部位疼痛（3 例［12.5%］）、発疹（3 例［12.5%］）及び頭痛（3 例［12.5%］）であった。

CSL312 400 mg 群（非盲検期）で認められた主な TEAE（器官別大分類）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（6 例中 2 例［33.3%］）並びに「神経系障害」（2 例［33.3%］）であった。複数の被験者に認められた事象（基本語）は頭痛（2 例［33.3%］）のみであった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.1.1.2.2）。

治療期 1 で、治験薬と因果関係のある TEAE が盲検投与群で 18 件報告された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-2）。治験薬と因果関係のある TEAE は、プラセボ群の 8 例中 3 例（37.5%）、CSL312 75 mg 群の 9 例中 2 例（22.2%）、CSL312 200 mg 群の 8 例中 1 例（12.5%）、CSL312 600 mg 群の 7 例中 5 例（71.4%）で認められた。治験薬と因果関係のある TEAE のほとんどが「注射部位反応」（18 件中 13 件）であった。これらの TEAE の詳細は、5.3.5.1, 2001 CSR 12.2.1.1.3 及び Table 12-4 に記載している。

CSL312 400 mg 群（非盲検期）では、治験薬と因果関係のある TEAE が被験者の 6 例中 3 例（50.0%）に認められた。治験薬と因果関係のある TEAE は、「注射部位反応」（11 件中 7 件）及び頭痛（11 件中 4 件）であった。治験薬と因果関係のある TEAE はすべて軽度であり、1 日以内に回復した（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-5）。

治療期 2 で認められた主な TEAE（器官別大分類）は、「感染症および寄生虫症」（38 例中 22 例［57.9%］）、「胃腸障害」（20 例［52.6%］）並びに「筋骨格系および結合組織障害」（17 例［44.7%］）であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-7）。「注射部位反応」に分類された TEAE は 5 例（13.2%）に認められた。治療期 2 全体で認められた主な TEAE（基本語）は頭痛（9 例［23.7%］）及び腹痛（7 例［18.4%］）であった。

治験薬と因果関係のある TEAE が治療期 2 で 21 件認められた（5.3.5.1, 2001 CSR Table 12-6）。治験薬と因果関係のある TEAE は、CSL312 200 mg を投与された被験者 36 例中 5 例（13.9%）及び CSL312 600 mg を投与された被験者 18 例中 4 例（22.2%）に認められた。CSL312 400 mg を投与された被験者では、治験薬と因果関係のある TEAE は認められなかった。治療期 2 で認められた治験薬と因果関係のある TEAE の多くは「注射部位反応」であった（21 件中 10 件）。これらの TEAE の詳細は、5.3.5.1, 2001 CSR 12.2.1.2.3 及び Table 12-8 に記載している。治験薬と因果関係のあるその他の TEAE は、頭痛 4 件、挫傷 3 件並びに腹痛、浮動性めまい、四肢痛及

び光視症が各 1 件であった。治験薬と因果関係のある TEAE の転帰はすべて「回復」であった。

FXII/PLG HAE 被験者

2001 試験の治療期 1 及び治療期 2 において、FXII/PLG HAE 被験者に発現した器官別大分類及び基本語別の TEAE を 5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.1.1.2.5 に示す。

2.7.4.2.1.4 COVID-19 関連事象

COVID-19 のパンデミックは、3001 試験、3002 試験（2 回目の中間解析）及び 2001 試験（治療期 2）の実施期間を通して継続していた。したがって、COVID-19 関連の TEAE が多数発現することが予想された。COVID-19 に関連する TEAE のうち、CSL312 との因果関係がある事象はなかった。なお、第 2 相試験及び第 3 相試験に組み入れられた HAE 被験者のうち、COVID-19 のワクチン接種を受けた被験者は半数未満であった（2.7.4.2.1.4.1）。

2.7.4.2.1.4.1 併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

併合解析において、死亡、投与中止、試験中止又は投与中断に至った COVID-19 関連の有害事象は認められなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.5.1）。重篤な有害事象として COVID-19 が CSL312 200 mg を投与された 2 例に認められた（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.5.1 及び Table 14.3.1.3.7.1）。COVID-19 関連の TEAE は、CSL312 200 mg を投与された被験者 166 例中 60 例（36.1%）、プラセボを投与された被験者 33 例中 3 例（9.1%）、CSL312 600 mg を投与された被験者 24 例中 2 例（8.3%）に認められた。いずれの TEAE も治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.5.1）。COVID-19 関連の TEAE の重症度のほとんどは軽度又は中等度であった。重度の TEAE が CSL312 200 mg を投与された被験者に 1 件認められた。

CSL312 200 mg を投与された被験者の 71 例（42.8%）が COVID-19 のワクチン（トジナメラン：54 例、エラソメラン：23 例、COVID-19 Vaccine Inact [Vero] CZ02：3 例、COVID-19 Vaccine NRVV Ad [ChAdOx1 nCov-19]：1 例）を接種し、プラセボを投与された被験者の 13 例（39.4%）が COVID-19 のワクチン（トジナメラン：10 例、エラソメラン：3 例）を接種した（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.7）。COVID-19 のワクチン接種後 7 日以内に TEAE を発現した被験者は CSL312 200 mg を投与された被験者の 12 例（7.2%）及びプラセボを投与された被験者の 4 例（12.1%）であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.5.2）。主な TEAE（器官別大分類、CSL312 200 mg を投与された被験者の 2%以上に発現）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（CSL312 200 mg 6 例［3.6%］、プラセボ 4 例［12.1%］）並びに「筋骨格系および結合組織障害」（CSL312 200 mg 4 例［2.4%］、プラセボ 2 例［6.1%］）であった。CSL312 200 mg 又はプラセボの投与期間中に複数の被験者に認められた TEAE（基本語）は、発熱、四肢痛及び頭痛であった。

COVID-19 関連の TEAE 及び COVID-19 ワクチン接種後 7 日以内に発現した TEAE の概要を CSL312 の各用量別に 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.5.1 及び Table 14.3.1.5.2 に示す。また、

COVID-19 ワクチン接種後 7 日以内に発現した事象を除く TEAE を 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.5.3 に示す。

2.7.4.2.1.4.2 試験別の COVID-19 関連事象

2.7.4.2.1.4.2.1 3001 試験

3001 試験では、全体で被験者 64 例中 5 例（7.8%）に COVID-19 関連の有害事象が認められた。その内訳は、COVID-19 が 4 件（TEAE 3 件、非 TEAE 1 件）、重症急性呼吸器症候群（SARS-CoV-2 検査陽性）が 1 件（TEAE）であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定され、非重篤であり、試験中止には至らず、転帰は「回復」であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.1.1.3、Table 14.3.1.2.8 及び Listing 16.2.7.5）。

試験全体では、COVID-19 ワクチンを接種したのは 64 例中 41 例（トジナメラン：34 例、エラソメラン：9 例、COVID-19 Vaccine NRVV Ad [ChAdOx1 nCov-19]：2 例、COVID-19 ワクチン：1 例）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.5 及び Listing 16.2.2.3.4.3）。試験全体では、COVID-19 のワクチン接種後 7 日以内に TEAE が 6 例（9.4%）に 12 件発現した（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.1.2.9）。CSL312 群の 2 例に発熱及び腹痛（各 1 件）が発現したが、重症度はそれぞれ軽度及び中等度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.7.6）。プラセボ群の 4 例に発熱、四肢痛、心血管障害、疲労、頭痛、悪心及びワクチン接種部位反応（COVID-19 ワクチン接種後 7 日以内）が計 10 件発現した。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.7.6 及び Listing 16.2.7.10）。腹痛（95 日間）及び四肢痛（6 日間）を除き、これらの事象は 1〜2 日で回復した。

2.7.4.2.1.4.2.2 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、COVID-19 に関連する死亡又は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 14.3.1.2.3）。COVID-19 関連の重篤な有害事象は 2 例に 2 件（中等度及び重度各 1 件）認められたが、いずれもデータカットオフ時点で回復していた（詳細な叙述を 5.3.5.2, 3002 iCSR2 14.3.3 に示す）。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.1.2.3）。

COVID-19 関連の TEAE は C1-INH HAE 被験者 159 例中 57 例（35.8%）に 60 件認められた。これらの TEAE の重症度の多くは軽度（32 例［20.1%］に 34 件）又は中等度（24 例［15.1%］に 25 件）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.1.2.3）。COVID-19 関連の重度の TEAE は 1 例に認められた。COVID-19 に関連するすべての TEAE の転帰は、「回復」（53 例［33.3%］）、回復したが後遺症あり（2 例［1.3%］）、軽快（1 例［0.6%］）又は未回復（1 例［0.6%］）であった。

データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、スクリーニングされた被験者 171 例中 44 例が COVID-19 ワクチンの接種を受けていた。COVID-19 ワクチン接種後 7 日以内に 161 例中 9 例（5.6%）に 20 件の TEAE が認められた。その内訳は、発熱（3 件）、ワクチン接種部位反応（3

件)、頭痛（2 件)、関節痛（2 件)、倦怠感（2 件)、ワクチン接種部位腫脹、筋拘縮、筋肉痛、神経痛、四肢痛、傾眠、ワクチン接種部位疼痛及び子宮平滑筋腫（各 1 件）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.3.2.8)。四肢痛（中等度、1 件)、頭痛（重度、1 件）及び神経痛（重度、1 件）を除き、ほとんどの事象は軽度であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.7.10)。いずれの TEAE 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で継続中であった子宮平滑筋腫 1 件を除き、転帰は「回復」であった。筋拘縮（12 日間）を除き、すべての TEAE は 1～5 日で回復した。

2.7.4.2.1.4.2.3　2001 試験

2001 試験では、COVID-19 パンデミックは治療期 1 に影響を及ぼさず、治療期 1 は COVID-19 パンデミックが始まる前の 2020 年 1 月に完了した。治療期 2 では、COVID-19 関連の死亡、重篤な有害事象又は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 16.2.7.2.1 及び Listing 16.2.7.2.2)。COVID-19 関連の TEAE は 3 例に認められた。その内訳は COVID-19 が 2 件、重症急性呼吸器症候群（SARS-CoV-2 検査陽性）が 2 件であった。いずれも軽度又は中等度であり、CSL312 との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった。

COVID-19 ワクチンの接種を受けた被験者は 27 例（トジナメラン：21 例、エラソメラン：7 例、COVID-19 Vaccine Inact [Vero] CZ02：1 例、COVID-19 Vaccine NRVV Ad [ChAdOx1 nCov-19]：1 例）（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.1.5.2.3）であった。COVID-19 ワクチン接種に関連する TEAE が 2 例に 7 件認められた。これらの重症度は軽度又は中等度であり、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 Listing 16.2.7.2.1 及び Listing 16.2.7.2.2)。

2.7.4.2.1.5　死亡

CSL312 の HAE 臨床開発プログラムでは、死亡は認められていない。

2.7.4.2.1.6　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が認められた被験者の叙述は、2.7.6.4 並びに 5.3.5.1, 3001 CSR 12.3.2、5.3.5.2, 3002 iCSR2 14.3.3 及び 5.3.5.1, 2001 CSR 12.7.1 に記載している。

2.7.4.2.1.6.1　併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

併合解析において、重篤な有害事象は少なかった（176 例中 7 例［4.0%］）（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.1)。重篤な有害事象は CSL312 200 mg を投与された被験者 5 例及び CSL312 600 mg を投与された被験者 2 例に認められた。重篤な有害事象の発現率は、CSL312 200 mg を投与された被験者で 0.019 件／人年、CSL312 600 mg を投与された被験者で 0.089 件／人年であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.2)。

CSL312 200 mg を投与された被験者に発現した重篤な有害事象 5 件（HAE［2 件］、COVID-19［2 件］、憩室穿孔）の治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.2.1 及び Table 14.3.1.3.7.1）。重症度は重度が 4 件、中等度 1 件であり、転帰は「回復」又は「回復したが後遺症あり」であった。CSL312 600 mg を投与された被験者に発現した重篤な有害事象 2 件（HAE 及び喘息）の治験薬との因果関係は否定された。重症度は中等度及び重度が各 1 件であり、転帰はいずれも「回復」であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.2.1 及び Table 14.3.1.3.7.1）。投与回数及び曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率を 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.2.2 及び Table 14.3.1.3.7.2 に示す。

併合解析における 3001 試験の被験者における重篤な有害事象のリスク差を 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.6 に示す。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.8.1 に、投与回数及び曝露期間で調整した治験薬と因果関係のある重篤な有害事象の発現率を 5.3.5.3, ISS IA2 14.3.1.3.8.2 に示す。

2.7.4.2.1.6.2　試験別の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.6.2.1　3001 試験

3001 試験では重篤な有害事象が CSL312 群の 1 例に 1 件認められた。本事象は 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］）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.2.1）。本事象は治験薬との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.7.7）。詳細な被験者の叙述を 2.7.6.4.1 及び 5.3.5.1, 3001 CSR 12.3.2 に記載している。

2.7.4.2.1.6.2.2　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］）

3002 試験では、データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、重篤な有害事象が 161 例中 3 例（1.9%）に 3 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（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.3.1.2、Table 14.3.3.2.1 及び Listing 16.2.7.11）。

- HAE（報告用語：abdominal HAE attack［腹部 HAE 発作］）（重度、治験薬との因果関係なし）が 1 例に認められた。本事象は Day 102 に報告され、Day 108（CSL312 の直前の投与［Day 95］から 13 日後）に回復した（5.2.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.1.3）。この重篤な有害事象による CSL312 の用量調節はなかった。
- COVID-19（中等度 1 例、重度 1 例。いずれも治験薬との因果関係なし）が 2 例に認められた。これらの重篤な有害事象による CSL312 の用量調節はなかった。いずれの事象も転帰は「回復」であった。

詳細な被験者の叙述を 2.7.6.4.2 及び 5.3.5.2, 3002 iCSR2 14.3.3 に記載している。3 回目の中間解析（青少年被験者のみ）時点で、青少年被験者 10 例に重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.3.1.1.3a）。

2.7.4.2.1.6.2.3　2001 試験

2001 試験の治療期 1 では、CSL312 600 mg を皮下投与された FXII HAE 被験者 1 例に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。本事象は重度と報告され、転帰は「回復」であり、治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.2.1.2.5 及び Listing 16.2.7.3.2）。治療期 2 では、重篤な有害事象は C1-INH HAE 被験者 2 例に 2 件認められた。その内訳は、CSL312 200 mg を皮下投与された 1 例に重度の憩室穿孔が発現し、転帰は「回復したが後遺症あり」であった。また、CSL312 600 mg を皮下投与された 1 例に中等度の喘息が発現し、転帰は「回復」であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.2.1.2.3 及び Listing 16.2.7.3.1）。詳細な被験者の叙述を 2.7.6.4.3 及び 5.3.5.1, 2001 CSR 12.7.1 に記載している。

2.7.4.2.1.7　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.7.1　試験中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.1.1　併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

併合解析において、試験中止に至った有害事象は、CSL312 200 mg を投与された被験者 1 例に認められた注射部位刺激感のみであった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.3.9.1）。投与回数及び曝露期間で調整した試験中止に至った有害事象の発現率を 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.3.9.2 に示す。

2.7.4.2.1.7.1.2　試験別の試験中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.1.2.1　3001 試験

3001 試験では、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, 3001 CSR Table 14.3.1.1.1）。

2.7.4.2.1.7.1.2.2　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］）

3002 試験では、データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、注射部位刺激感（報告用語：abdomen irritation at injection site［注射部位の腹部刺激］）（治験薬との因果関係あり）が 1 例に認められ、CSL312 の投与を中止した。本事象は中等度で、CSL312 の皮下投与後 24 時間以内に発現し、「注射部位反応」に該当した。本事象により、CSL312 の投与は中止され、被験者は試験を中止した。注射部位刺激感は発現から 13 日後に回復した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.3.2.4 及び Listing 16.2.7.6）。

気分動揺（重度）の TEAE が 1 例に認められ、CSL312 の投与を中止した。本被験者は 3001 試験に参加し、CSL312 を 6 ヵ月間投与された後、3002 試験に移行した。既往歴として片頭痛及び不安があった。不安に対する併用薬は、buspirone（5 mg 1 日 2 回、継続中）及びエスシタロプ

ラムシュウ酸塩（20 mg 1 日 1 回、継続中）であった。被験者は 19 回目の CSL312 投与の 4 日後に、極度の易刺激性及び感情管理困難を報告した。TEAE として気分動揺が記録された。気分動揺の発現から約 2 ヵ月後、CSL312 の投与が中止され、転帰は「回復」であった。気分動揺は CSL312 投与と密接な時間的関連性があるため、CSL312 と因果関係ありと判断されたが、既往歴である不安が要因として特定された（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.1.1 及び Listing 16.2.4.1 並びに 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.3.2.2、Listing 16.2.3.4.1、Listing 16.2.4.1 及び Listing 16.2.7.7）。本被験者はデータカットオフ日（2023 年 2 月 13 日）の 2 日後に試験を中止したため、3002 試験及び併合解析の集計には含まれていない（社内資料）。

3 回目の中間解析時点（青少年被験者のみ）で、青少年被験者 10 例に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 IA3 Table 14.3.1.1.3a）。

2.7.4.2.1.7.1.2.3　2001 試験

2001 試験の治療期 1 では、C1-INH HAE 及び FXII/PLG HAE 被験者において、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 Table 12-2、Table 12-9 及び Table 12-10）。治療期 2 では、C1-INH HAE 及び FXII/PLG HAE 被験者において、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 Table 12-2、Table 12-9 及び Table 12-10）。C1-INH HAE 被験者 1 例が妊娠により治療期 2 の期間中に CSL312 の投与を中止した（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.4.1 及び Listing 12.7.1）。妊娠により CSL312 の投与を中止した被験者の詳細を 2.7.4.5.4 に示す。PLG HAE 被験者は、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）。

2.7.4.2.1.7.2　臨床的に意義のある臨床検査値異常

2.7.4.2.1.7.2.1　併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

併合解析において、臨床的に意義のある臨床検査値異常と判断された TEAE が CSL312 200 mg を投与された 166 例中 8 例（4.8%）に 21 件、プラセボを投与された 33 例中 2 例（6.1%）に 5 件認められた（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.4.1.1 及び Table 14.3.4.1.2）。主な TEAE は細菌検査陽性（尿）（CSL312 200 mg 4 例、プラセボ 1 例）、尿中赤血球陽性（CSL312 200 mg 2 例、プラセボ 0 例）及び尿路感染（CSL312 200 mg 2 例、プラセボ 0 例）であった。他に 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で、CSL312 200 mg を投与された被験者の複数例に認められたものはなかった。

CSL312 を投与された被験者に 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の概要を 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.4.1.1 及び Table 14.3.4.1.2 に示す。

2.7.4.2.1.7.2.2　試験別の臨床的に意義のある臨床検査値異常

2.7.4.2.1.7.2.2.1　3001 試験

3001 試験では、以下の臨床的に意義のある臨床検査値異常（基準値範囲外であり、臨床的に意義がある異常値と判断された個々の被験者の値）が TEAE として報告された（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.1.2.7、Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.4 及び Listing 16.2.8.1）。

CSL312 群：

- 2[redacted] 歳男性被験者にプロトロンビンフラグメント 1・2 増加が認められた。本被験者では Day 181 のプロトロンビンフラグメント 1・2 が 779.4 pmol/L（高値）であり、臨床的に意義のある臨床検査値異常と判断された。その他の臨床検査値異常及び血栓塞栓症は認められなかった。本事象の重症度は軽度で、治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は「未回復」であった。

プラセボ群：

- 5[redacted] 歳男性被験者にプロトロンビンフラグメント 1・2 増加が認められた。本事象発現日（Day 176）のプロトロンビンフラグメント 1・2 が 576.6 pmol/L（高値）であり、臨床的に意義のある臨床検査値異常と判断された。同日、グルコース 3.9 mmol/L（低値）が認められた。本事象の発現時に他の臨床検査値異常は認められなかった。なお、スクリーニング時及び Day 92 にもプロトロンビンフラグメント 1・2 増加が認められた。本事象の発現時に血栓塞栓症は認められなかった。本事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は「未回復」であった。本事象は他の TEAE、異常出血、血栓塞栓症及び出血の臨床徴候を伴わなかった。
- 4[redacted] 歳女性被験者に尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中白血球陽性、細菌検査陽性及び尿沈渣陽性が認められた。本事象発現日（Day 183）に、尿中白血球エステラーゼ陽性（1+）、尿中細菌数 1+/HPF（高値）、尿中白血球数 11～20（高値）、尿中扁平上皮細胞数 4+/LPF（高値）及びリンパ球数 1.02×10^9/L（低値）であり、臨床的に意義のある臨床検査値異常と判断された。いずれの事象も軽度であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は「未回復」であった。事象発現時に尿路感染の臨床症状は併発していなかった。

2.7.4.2.1.7.2.2.2　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、臨床的に意義のある臨床検査値異常（基準値範囲外であり、臨床的に意義がある異常値と判断された個々の被験者の値）が TEAE として CSL312 200 mg を投与された被験者 6 例に 19 件報告された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.3.2.10、Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.8 及び Listing 16.2.8.1）。

- 2[redacted] 歳女性被験者に細菌検査陽性が認められた。本事象発現日（Day 181）に尿中細菌数 2+/HPF（高値）、尿中白血球エステラーゼ陽性（2+）（高値）及び扁平上皮細胞 3+/LPF（高値）であり、臨床的に意義のある臨床検査値異常と判断された。また、同日に aPTT は 23.2 秒（低値）、プロトロンビンフラグメント 1・2 は 367.6 pmol/L（高値）、好酸球は 0.52×10^9/L（高値）、リンパ球分画は 18.8%（低値）、平均赤血球ヘモグロビンは 26.9 pg（低値）であった。本事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった。事象発現時に尿路感染の臨床症状は併発していなかった。

- 4[redacted] 歳女性被験者に細菌検査陽性、尿中ケトン体陽性、尿中亜硝酸塩陽性及び尿中白血球陽性が認められた。Day 184 に尿中細菌数 3+/HPF（高値）、尿中亜硝酸塩陽性、尿中ケトン体（trace）、尿中白血球 6～10（高値）、尿中白血球エステラーゼ陽性（1+）（高値）及び扁平上皮細胞数 4+/LPF（高値）が認められ、臨床的に意義のある尿検査異常と判断された。また、事象発現日の血中リンパ球数は 1.13×10^9/L（低値）であった。いずれの事象も軽度で、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）で未回復であった。事象発現時に尿路感染の臨床症状は併発していなかった。
- 1[redacted] 歳女性被験者に血中ビリルビン増加（Day 92）、細菌検査陽性（Day 183）、抱合ビリルビン増加（Day 183）、尿潜血陽性（Day 183）及び尿中赤血球陽性（Day 183）が認められた。Day 92 のビリルビンは 36.6 µmol/L（高値）であり、臨床的に意義のある臨床検査値異常と判断された。また、同日にアルブミン 45 g/L（高値）、カルシウム 2.49 mmol/L（高値）、クレアチニン 65.5 µmol/L（低値）、ヘマトクリット 0.395（高値）、平均赤血球容積 89.1 fL（高値）及び平均赤血球ヘモグロビン濃度 32.1 g/dL（低値）であった。血中ビリルビン増加以外の事象と同日（Day 183）に、直接ビリルビン 11.2 µmol/L（高値）、アルブミン 48 g/L（高値）、ビリルビン 32.1 µmol/L（高値）、クレアチニン 69.5 µmol/L（低値）、グルコース 2.62 mmol/L（低値）、ヘマトクリット 0.420（高値）、ヘモグロビン 13.5 g/dL（高値）、赤血球数 4.75×10^{12}/L（高値）、平均赤血球容積 88.2 fL（高値）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 32.3 g/dL（低値）、単球数 0.37×10^9/L（低値）、血小板数 320×10^9/L（高値）の臨床検査結果が得られ、臨床的に意義があると判断された。また、Day 183 の尿検査で、尿中細菌数が 2+/HPF、ヘモグロビン（尿）が中等度、赤血球（尿）が 8～15（高値）、扁平上皮細胞数が 4+/LPF（高値）であった。いずれの事象も軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。尿潜血陽性、尿中赤血球陽性及び細菌検査陽性はデータカットオフ時点で回復していた。血中ビリルビン増加及び抱合ビリルビン増加はデータカットオフ時点（2 回目の中間解析）で未回復であった。事象発現時に尿路感染の臨床症状は併発していなかった。未回復の血中ビリルビン増加及び抱合ビリルビン増加は、ホルモン避妊薬プロゲステロン（デソゲストレル）の服用（Day -19～Day 152）（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.3.4.1）と関連している可能性が高いと考えられた。
- 6[redacted] 歳女性被験者に血中クレアチニン増加が認められた。同日、クレアチニンは 149.3 µmol/L（臨床的に意義のある高値）であり、血中尿素窒素 7.5 mmol/L（高値）、プロトロンビン INR 1.2（高値）、プロトロンビン時間 13.8 秒（高値）、リンパ球分画 18.1%（低値）、尿中ケトン体（trace）（高値）であった。血中クレアチニン増加の重症度は中等度、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）で軽快していた。
- 2[redacted] 歳女性被験者に尿中蛋白陽性、尿比重増加、尿中赤血球陽性、尿検査異常、細菌検査陽性、尿沈渣陽性及び尿中結晶陽性が Day 540 に認められた。同日、尿中細菌数 1+/HPF（高値）、尿中シュウ酸カルシウム結晶多数/LPF（高値）、尿中扁平上皮細胞 3+/LPF（高値）、尿粘液糸 2+/LPF（高値）、尿蛋白 30（高値）、尿中赤血球 4～7（高値）及び尿比重 1.030 超（高値）であり、臨床的に意義のある臨床検査値異常と判断された。また、事象発現日にアルカリホスファターゼ 19 U/L（低値）及び血中尿素窒素 7.2 mmol/L（高値）が認められた。これらの事象はいずれも軽度であり、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。事象発現時に尿路感染の臨床症状は併発していなかった。

- 7[redacted] 歳女性被験者に尿路感染が Day 364 に認められた。同日、尿中白血球エステラーゼ（中等度、高値）、尿中白血球 6～10/HPF（高値）であり、臨床的に意義のある異常値であった。事象発現日のその他の結果は、尿蛋白 63 g/L（低値）、プロトロンビンフラグメント 1・2 422.7 pmol/L（高値）、尿中細菌 1+/HPF（高値）、尿中扁平・移行上皮細胞散在（高値）であった。尿路感染の重症度は中等度であり、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）で軽快していた。

2.7.4.2.1.7.2.2.3　2001 試験

2001 試験では、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（基準値範囲外であり、臨床的に意義がある異常値と判断された個々の被験者の値）は、治療期 2 において C1-INH HAE 被験者に認められた（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 14.3.4.1、Listing 16.2.7.9.1 及び Listing 16.2.1.1.1.1）。

CSL312 200 mg：

- 3[redacted] 歳女性被験者に尿路感染（Day 488）が認められた。本事象発現日の 3 日後の尿検査で赤血球 41/HPF（高値）であり、臨床的に意義がある異常値と判断された。同日、ヘモグロビン（尿）陽性、尿中白血球エステラーゼ陽性及び尿蛋白陽性も認められた。また、事象発現日の 3 日後にリンパ球分画 19%（低値）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 290 g/L（低値）、平均赤血球容積 102 fL（高値）、血小板数 144×10^9/L（低値）であった。尿路感染は中等度であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった。

CSL312 600 mg：

- 5[redacted] 歳男性被験者に鼻出血（Day 206）が認められた。本事象翌日、臨床的に意義のある aPTT の延長（>160 秒）、グルコース 3.2 mmol/L（低値）及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加（293.9 pmol/L）が認められた（規定外評価）。鼻出血は軽度で、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。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。本被験者に鼻出血の既往歴はなかった。その他の血液凝固パラメータ（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 16.2.3.1.1、Listing 16.2.4.1.1、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）。本被験者の叙述を 5.3.5.1, 2001 CSR 12.7.1 に記載している。
- 3[redacted] 歳男性被験者にリンパ球減少症（Day 119）が認められた。同日、リンパ球分画 12%（臨床的に意義のある低値）が認められ、赤血球数 4.4×10^{12}/L（低値）及び好中球数分画 80%（高値）も認められた。リンパ球減少症は軽度であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった。
- 5[redacted] 歳女性被験者に腎結石症（20[redacted] 年 7 月に発現）が認められた。尿中赤血球数が 50/HPF 超（臨床的に意義のある高値）であった。同年 6 月 10 日の臨床検査では、ヘモグロビン 119 g/L（低値）、リンパ球 0.7×10^9/L（低値）、リンパ球分画 15%（低値）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 306 g/L（低値）、好中球数分画 76%（高値）、及び重炭酸塩 21 mmol/L（低値）であった。また、同年 9 月 2 日には、尿中ビリルビン、ヘモグロビン、ケトン体、尿中白血球エステラーゼ及び蛋白陽性が認められた。腎結石症の重症度は中等度、治験薬との因果関係は否定され、転帰は「回復」であった。

2.7.4.2.1.8　器官別又は症候群別有害事象の解析

安全性の併合解析及び個別の試験（第 2 相試験及び第 3 相試験）で認められた特に注目すべき有害事象（異常出血、血栓塞栓症、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）を以下に示す。特に注目すべき有害事象は個々の治験実施計画書で規定した定義（表 2.7.4-11）に従い、治験責任医師が評価した。また、SMQ を用いた特に注目すべき有害事象の解析（表 2.7.4-12）も実施したが、安全性シグナルは特定されなかった。

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）

試験	定義
CSL312_2001 試験	血栓塞栓事象 • 全身性血栓塞栓症はすべて重篤な有害事象とみなし、重篤な有害事象として報告する。また、重篤性基準を満たす非全身性血栓塞栓性症（血管アクセスに関連する血栓塞栓症など）はすべて重篤な有害事象として報告する。 • 非重篤な血管アクセスに関連する血栓症はすべて電子症例報告書に有害事象として記録する。非重篤な血管アクセスに関連する血栓症は独立データモニタリング委員会による特に注目すべき有害事象の定期的検討の対象となる。 出血事象 • 治験責任医師が異常と判断した出血事象は全て重篤な有害事象とみなし、重篤な有害事象として報告する。また、治験責任医師等が重篤な有害事象と判断した異常な出血性イベントは、重篤な有害事象として報告する。 アナフィラキシー • アナフィラキシーの事象は全て重篤な有害事象とみなし、重篤な有害事象として報告する。
CSL312_3001 試験 及び CSL312_3002 試験	血栓塞栓症 • 全身性血栓塞栓症はすべて重篤な有害事象とみなし、重篤な有害事象として報告する。また、重篤性基準を満たす非全身性血栓塞栓性症（血管アクセスに関連する血栓塞栓症など）はすべて重篤な有害事象として報告する。 • 非重篤な血管アクセスに関連する血栓症はすべて電子症例報告書に有害事象として記録する。非重篤な血管アクセスに関連する血栓症は独立データモニタリング委員会による特に注目すべき有害事象の定期的検討の対象となる。 出血性イベント • 治験責任医師等が重篤な有害事象と判断した異常な出血性イベントは、重篤な有害事象として報告する。 重度の過敏症及びアナフィラキシー • 重度の過敏症及びアナフィラキシー事象はすべて重篤な有害事象とみなし、重篤な有害事象として報告する。

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）

試験	定義
2001 試験	血栓塞栓事象：塞栓および血栓（SMQ） 出血：出血（SMQ） アナフィラキシー：アナフィラキシー反応（SMQ）（広域）
3001 試験、3002 試験及び安全性の併合解析	血栓塞栓事象：塞栓および血栓（SMQ）（狭域） 出血事象：出血（SMQ）（狭域） アナフィラキシーを含む重度の過敏症：過敏症（SMQ）（広域）、アナフィラキシー反応（SMQ）（広域）、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（SMQ）（広域）

SMQ = Standardised MedDRA Query
MedDRA version は、2001 試験では 24.1、3001 試験では 25.0、3002 試験及び安全性の併合解析では 25.1 を使用した。

2.7.4.2.1.8.1　併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

併合解析において、治験責任医師により特定された特に注目すべき有害事象が 1 件認められた。これは、CSL312 600 mg 投与時に発現した鼻出血（因果関係なし）であった（5.3.5.3 ISS IA2 Table 14.3.1.1.1 及び 2.7.4.2.1.8.2.1）。投与回数及び曝露期間で調整した特に注目すべき有害事象（治験責任医師判断）の発現率を、5.3.5.3 ISS IA2 Table 14.3.1.1.2 に示す。

併合解析において 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）を表 2.7.4-13 に部分集団（成人、青年、日本人集団）別の集計とともに示す。血栓塞栓事象の SMQ 検索の結果、血栓塞栓事象の可能性のある事象（血管穿刺部位血栓）が 1 件特定された。出血事象の SMQ 検索の結果、異常出血事象を発現した被験者数に全体集団と各部分集団で大きな差は認められなかった。SMQ 検索で特定された異常出血事象の可能性のある事象の多くは、交絡因子（例：転倒のような外傷、合併症、又は併用薬）を有していた。過敏症の SMQ 検索の結果、過敏症関連事象を発現した被験者数に全体集団と各部分集団で大きな差は認められなかった。SMQ 検索で特定された過敏症の可能性のある事象は、日本人被験者人 5 例に 7 件（結膜炎、そう痒症、感染性皮膚炎、季節性アレルギー、呼吸困難［各 1 件］及び蕁麻疹［2 件］）認められたが、いずれの事象も非重篤で CSL312 との因果関係は否定され、結膜炎（中等度）及びそう痒症（中等度）以外の 5 件は軽度であった。SMQ で特定された特に注目すべき有害事象の可能性のある事象について医学的レビューを実施した結果、安全性の懸念及びシグナルは認められなかった。

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）

	CSL312 200 mg	
	N	n (%) E
血栓塞栓事象		
全体	166	1 (0.6) 1
日本人	12	0
成人	155	1 (0.6) 1
青少年	11	0
出血事象		
全体	166	17 (10.2) 21
日本人	12	2 (16.7) 2
成人	155	16 (10.3) 19
青少年	11	1 (9.1) 2
アナフィラキシーを含む重度の過敏症		
全体	166	33 (19.9) 61
日本人	12	5 (41.7) 7
成人	155	33 (21.3) 61
青少年	11	0

E＝件数；MedDRA＝国際医薬用語集；N＝被験者数；n＝有害事象を発現した被験者数；SMQ = Standardised MedDRA Query
有害事象の集計は事象の重症度に係わらず以下の MedDRA 検索式を用いた。
血栓塞栓事象：塞栓および血栓（SMQ）（狭域）
出血事象：出血（SMQ）（狭域）
アナフィラキシーを含む重度の過敏症：過敏症（SMQ）（広域）、アナフィラキシー反応（SMQ）（広域）、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（SMQ）（広域）
MedDRA version: 25.1
Source: ISS IA2 Tables 14.3.1.1.1 and 14.3.1.1.3

併合解析における SMQ で特定した特に注目すべき有害事象を 5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2、Table 14.3.1.1.6、Table 14.3.1.3.10.1 及び Table 14.3.1.3.10.2 に示す。

2.7.4.2.1.8.2　試験別の器官別又は症候群別有害事象

3001 試験及び 3002 試験（2 回目の中間解析）では、治験実施計画書で定義した特に注目すべき有害事象（異常出血、血栓塞栓症又はアナフィラキシーを含む重度の過敏症）は認められなかった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 12-1 及び 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 12-1）。3002 試験の 3 回目の中

間解析時点で、青少年被験者 10 例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（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.3.1.1.3a）。

2.7.4.2.1.8.2.1　2001 試験

2001 試験の治療期 1 では、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）は認められなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.1 及び Listing 16.2.7.2.2）。治療期 2 では、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。鼻出血は軽度で、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）。本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）。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）。

2.7.4.2.1.9　副作用

治験依頼者の部門横断的なチームがすべての有害事象をレビューし、CSL312 200 mg と因果関係があると考えられる副作用を特定した。副作用の特定には以下の基準を用いた。

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

治験依頼者による有害事象の評価及び副作用の判定に用いた基準の詳細を添付文書における副作用の特定の根拠となる文書（2.7.4.8）に記載している。

CSL312 の臨床開発プログラムで認められたすべての TEAE を治験依頼者が慎重に検討した結果、表 2.7.4-14 に示す事象を副作用に分類した。3001 試験（ピボタル試験）を副作用の発現頻度の決定根拠とした（表 2.7.4-14）。

表 2.7.4-14　副作用（3001 試験、Safety Analysis Set）

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

E＝件数；MedDRA＝国際医薬用語集；N＝被験者数；n＝有害事象を発現した被験者数
a　「注射部位反応」は MedDRA 基本語の注射部位内出血、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感を含む。
注：副作用の頻度は 3001 試験（ピボタル試験）に基づいている。
CSL312 200 mg 及びプラセボは月 1 回皮下投与である。
副作用は MedDRA version 25.0 を用いてコーディングした。
Source: Justification Document for Identification of Adverse Drug Reactions in the Labelling Documents, Sections 5.3 and 5.4.1, Section 8

2.7.4.2.2　個別の有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象、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）及び妊娠に関する被験者の叙述は、各臨床試験の CSR に記載している（モジュール 5.3）。1001 試験、1003 試験及び 1004 試験では、死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び妊娠は認められなかった。妊娠の詳細な叙述を 2.7.4.5.4 に記載する。

- 3001 試験：重篤な有害事象が認められた被験者 1 例（HAE）の叙述を 2.7.6.4.1 及び 5.3.5.1, 3001 CSR 12.3.2 に示す。
- 3002 試験（2 回目の中間解析）：重篤な有害事象を発現した 3 例（COVID-19 2 例及び HAE 1 例）の叙述を 2.7.6.4.2 及び 5.3.5.2, 3002 iCSR2 14.3.3 に、妊娠 5 例（被験者 1 例及び被験者のパートナー4 例）の叙述を 5.3.5.2, 3002 iCSR2 14.3.3 に示す。
- 2001 試験：重篤な有害事象が発現した 3 例（HAE、憩室穿孔、喘息））の叙述を 2.7.6.4.3 及び 5.3.5.1, 2001 CSR 12.7.1 に、特に注目すべき有害事象（鼻出血）及び妊娠（被験者 2 例及び被験者のパートナー2 例）の叙述を 5.3.5.1, 2001 CSR 12.7.1 に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

第 2 相試験及び第 3 相試験では類似した臨床検査パラメータを評価しており、血液学的検査、生化学検査、凝固検査、尿検査及び免疫原性を評価した。臨床検査は、尿妊娠検査（実施医療機関で測定）を除き、すべて中央検査機関で実施した。第 2 相試験及び第 3 相試験で測定した臨床検査項目を 5.3.5.1, 3001 CSR 9.5.1.6.9、5.3.5.2, 3002 iCSR2 9.5.1.6.9 及び 5.3.5.1, 2001 CSR 9.5.1.4.9 に示す。

2.7.4.3.1 血液学的検査

第 3 相試験 2 試験（3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］）及び第 2 相試験（2001 試験）では、いずれの血液学的検査項目についても投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった（5.3.5.1, 3001 CSR 12.4.2.1、5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.4.2.1、5.3.5.1, 2001 CSR 12.4.2.1）。

2.7.4.3.2 生化学検査

第 3 相試験 2 試験（3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］）及び第 2 相試験（2001 試験）では、いずれの生化学検査項目についても投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった（5.3.5.1, 3001 CSR 12.4.2.2、5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.4.2.2、5.3.5.1, 2001 CSR 12.4.2.2）。概して、臨床的に意義のある肝酵素の上昇は認められず、肝損傷の可能性を示す基本語も認められなかった。なお、1 例で Day 1（77 U/L）、Day 92（167 U/L）及び Day 183（123 U/L）に生化学検査でアラニンアミノトランスフェラーゼ高値が認められた。本被験者は Day 92（200 U/L）及び Day 183（130 U/L）にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値も示した。これらの値はいずれの肝臓関連の TEAE とも関連していなかった。Day 360 の生化学検査では基準範囲内であり、アラニンアミノトランスフェラーゼは 48 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 34 U/L であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.8、Listing 16.2.8.1 及び Listing 16.2.8.3.1）。これらの肝酵素上昇は、被験者の既往歴からアルコール乱用（継続中）に関連している可能性が高いと考えられた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.3.2.2）。

2.7.4.3.3 凝固検査

3001 試験、3002 試験及び 2001 試験では、凝固系に影響を及ぼす可能性のある薬剤は禁止された。FXIIa を阻害する CSL312 の作用機序から、FXIIa 活性の低下による aPTT の延長が予測される。CSL312 の薬理活性を確認した非臨床試験をモジュール 2.4 に要約する。全体として、第 2 相試験及び第 3 相試験では、aPTT 延長が CSL312 を投与された一部の被験者に認められた（3001 試験：3 例、3002 試験：21 例［スクリーニング時の 5 例を含む］、2001 試験：16 例）。これらは一過性であり、他の凝固パラメータ（プロトロンビン時間及び INR）の異常を伴わず、異常出血又は出血の臨床症状を伴わなかった。aPTT 延長は CSL312 投与後 1～4 日以内に発現し、CSL312 200 mg の用量では稀であった。報告された aPTT 延長事象の転帰はすべて「回復」であり、ほとんどは 1 回のみの発現であった。その他の凝固パラメータである INR、プロトロンビン時間、プロトロンビンフラグメント 1・2 又は D ダイマーについて、CSL312 群とプラセボ群の間で差は認められなかった。

併合解析において、3001 試験のプラセボ群から 3002 試験の CSL312 200 mg に移行した被験者 21 例では、aPTT は基準範囲内であった。aPTT の平均値（標準偏差）は 3 ヵ月時点で 32.81（13.115）秒、6 ヵ月時点で 31.08（8.798）秒及び 12 ヵ月時点で 28.89（1.987）秒であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.4.3.1）。これらの被験者 21 例における aPTT のベースラインからの変化量は小さく、臨床的に意義があるものではなかった。aPTT のベースラインからの変化量の平

均値（標準偏差）は、3 ヵ月時点で 4.87（14.189）秒、6 ヵ月時点で 3.14（8.621）秒及び 12 ヵ月時点で 1.63（3.556）秒であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.4.3.2）。

2.7.4.3.3.1　試験別の凝固検査

2.7.4.3.3.1.1　3001 試験

3001 試験では、aPTT 延長が CSL312 群の 3 例に認められた。1 例目では、aPTT は Day 91 に 59.4 秒、Day 182 に 95.5 秒であり、2 例目では Day 182 に 67 秒、3 例目では Day 182 に 126 秒であった。プラセボ群の全被験者で aPTT は基準範囲内であった（5.3.5.1, 3001 CSR 12.4.2.3 及び Listing 16.2.8.5.1）。これらの aPTT 延長は一過性で、臨床的に意義はなく、プロトロンビン時間及び INR の変化を伴わず（1 例のみプロトロンビン時間が Day 182 に 19.4 秒に延長した）、異常出血又は出血の臨床症状を伴わなかった（5.3.5.1, 3001 CSR 12.4.2.3 及び Listing 16.2.7.2）。

2.7.4.3.3.1.2　3002 試験（2 回目の中間解析）

3002 試験では（2 回目の中間解析）、161 例中 21 例に 25 件の aPTT 延長（スクリーニング時に 5 件、Day 1 に 5 件、Month 3 に 6 件、Month 6 に 8 件及び Month 12 に 1 件）が認められた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.8.5.1）。aPTT 延長は 45.1～126.0 秒の範囲であり、いずれも臨床的に意義のあるものではなかった。これらは一過性であり、治験薬の初回投与前を含む複数の時点で aPTT 延長が認められた 3 例を除き、1 時点でのみ発現した。いずれの被験者においても、プロトロンビン時間及び INR に臨床的に意義のある変化は認められなかった。これらの臨床検査値異常に関連する出血事象は認められなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.7.1 及び Listing 16.2.7.2）。

2.7.4.3.3.1.3　2001 試験

2001 試験では、試験期間中に aPTT の延長が認められた。プラセボ又は CSL312（75 mg 及び 200 mg 皮下投与）を投与された被験者における aPTT の平均値は基準範囲内であった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.2.3.3.7.5）。CSL312 600 mg 皮下投与群では、aPTT の平均値は基準範囲を超えていた（5.3.5.1, 2001 CSR 11.5.1 及び 12.4.2.3）。

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（治験責任医師により特に注目すべき有害事象と判定）が認められ（Day 206）、その翌日に臨床的に意義のある aPTT（>160 秒）が認められた（規定外評価）（5.3.5.1, 2001 CSR 12.7.1、Listing 16.2.6.5.1 及び Listing 16.2.7.9.1）。鼻出血は軽度で、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」であり、一過性で持続期間は 2 日間であった（5.3.5.1, 2001 CSR 12.7.1、Listing 16.2.7.2.1 及び Listing 16.2.7.7.1）。本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。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）。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）。

2.7.4.3.4 尿検査

第 3 相試験 2 試験（3001 試験及び 3002 試験［2 回目の中間解析］）及び第 2 相試験（2001 試験）では、いずれの尿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差は認められなかった（5.3.5.1, 3001 CSR 12.4.2.4、5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.4.2.4 及び 5.3.5.1, 2001 CSR 12.4.2.4）。

2.7.4.3.5 免疫原性

併合解析及び試験別の免疫原性の要約を以下に示す。併合解析において、治験薬投与後に抗ガラダシマブ抗体が認められた被験者は 5 例であったが、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。安全性、PK、PD 及び有効性に対する抗ガラダシマブ抗体の影響の評価を含む免疫原性の詳細については、5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に記載している。

2.7.4.3.5.1 併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

併合解析において、CSL312 200 mg 以上を投与された HAE 被験者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（5.3.5.3 ISS IA2 Table 14.3.4.2）。過敏症反応はいずれの被験者にも認められなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.7.2）。治験薬投与後に抗ガラダシマブ抗体が陽性となった青少年被験者はいなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.3.1）。

2.7.4.3.5.2 試験別の免疫原性

2.7.4.3.5.2.1 3001 試験

3001 試験全体で、CSL312 を投与された 2 例が抗ガラダシマブ抗体検査で陽性を示した（5.3.5.1, 3001 CSR 12.4.2.5 及び Table 14.3.4.5）。青少年被験者 1 例がベースライン（Day 1）で陽性（抗体価 10）を示したが、その後の来院時では抗ガラダシマブ抗体は検出されなかった。別の 1 例では、Day 182 に抗ガラダシマブ抗体陽性（抗体価 10）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.8.6.1）。

2.7.4.3.5.2.2 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、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 12.4.2.5 及び Table 14.3.5.1）。3001 試験（CSL312 群）から移行した被験者 1 例は、3002 試験の Month 6 来院時に抗ガラダシマブ抗体検査で陽性（抗体価 160）であった。3001 試験では、本被験者は、Day 182 の治療期終了来院時の CSL312 投与後の抗ガラダシマブ抗体検査でも陽性（抗体価 10）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.1.6.1、5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.1.6.1 及び Listing 16.2.8.6.1）。3001 試験から移行した別の被験者（CSL312 群）は、3002 試験の Month 12 来院時に抗ガラダシマブ抗体陽性（抗体価 10）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.1.6.1 並びに 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.5.1、Listing 16.1.6.1 及び Listing 16.2.8.6.1）。本被験者は 3001 試験において抗ガラダシマブ抗体陰性であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.8.6.1）。新規登録被験者 1 例は、初回用量 CSL312 400 mg、その後 CSL312 200 mg を 4 回投与後に「注射部位反応」のために試験を中止し、治療期終了来院時に抗ガラダシマブ抗体検査で陽性（抗体価 320）と判定された。治療期終了来院は、最終投与の約 40 日後であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.5.1、Listing 16.2.7.2 及び Listing 16.2.8.6.1）。3002 試験では、新規登録被験者 2 例が Month 12 来院時の抗ガラダシマブ抗体検査で陽性（抗体価 10）を示した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.5.1 及び Listing 16.2.8.6.1）。

3 回目の中間解析（青少年被験者のみ）時点で、青少年被験者 10 例に抗ガラダシマブ抗体検査で陽性は認められなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.3.5.1.3a）。

2.7.4.3.5.2.3 2001 試験

2001 試験では、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（抗体価 10）と判定された（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.4.4.1 及び Listing 16.2.8.1.4.1）。本被験者は治療期 2 で CSL312 200 mg 皮下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（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.4.4.3、Table 14.3.4.4.5 及び Listing 16.2.8.1.4.1）。

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

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

2.7.4.4.1.1 3001 試験

3001 試験では、バイタルサインにベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.5 及び Listing 16.2.9.1）。ECG 所見について、臨床的に意義のあるベースラインからの変化はみられなかった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.6.1、Table 14.3.6.2 及び Listing 16.2.9.2）。試験期間中に QT 延長は認められず、身体検査による異常も認められなかった。

2.7.4.4.1.2　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、バイタルサインのベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.6）。

2.7.4.4.1.3　2001 試験

2001 試験では、投与群間でバイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった（5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.5.1～Table 14.3.5.5、Listing 16.2.8.2.1 及び Listing 16.2.8.2.2）。また、身体検査による異常も認められなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢

2.7.4.5.1.1.1　併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

併合解析では、TEAE を年齢区分別の部分集団（12～17 歳、18 歳以上、65 歳以上）により要約した。なお、全体として、12～17 歳及び 65 歳以上の被験者は少数であった。したがって、これらの部分集団間の比較は適切ではないと考えられた。しかし、年齢区分別の部分集団解析では、年齢が CSL312 の安全性に影響を及ぼす結果は認められなかった。青少年被験者又は高齢被験者に CSL312 を投与しても安全性上の懸念は認められなかった。

青少年

併合解析では、CSL312 又はプラセボを投与された 12～17 歳の青少年被験者は 11 例であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.1.2.3 及び Table 14.1.2.2.3）。青少年被験者 11 例が CSL312 200 mg を投与され、2 例がプラセボを投与された。死亡、重篤な有害事象、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）又は試験中止に至った有害事象は、青少年被験者には認められなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。CSL312 200 mg を投与された被験者 1 例が妊娠のために CSL312 の投与を中止した（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.1.2.3）。

TEAE は CSL312 200 mg を投与された青少年被験者 11 例中 8 例（72.7%）に 34 件認められた。このうち CSL312 皮下投与後 24 時間以内に発現した事象は 3 例（27.3%）に 7 件認められた（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。すべての TEAE で治験薬との因果関係は否定された。大部分の事象（8 例［72.7%］に 27 件）で重症度は軽度であり、重度の事象は認められなかった。多くの事象（7 例［63.6%］に 27 件）で転帰は「回復」であった。転帰が「未回復」の事象は 5 例（45.5%）に 7 件認められた。主な TEAE（器官別大分類）は「感染症および寄生虫症」（6 例［54.5%］に 13 件）であった。主な TEAE（基本語）は、上咽頭炎（3 例［27.3%］に 5 件）及

び COVID-19（4 例［36.4%］に 4 件）であった。この他に複数の被験者に認められた事象はなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.3）。

プラセボを投与された青少年被験者 2 例に TEAE が 7 件認められた。CSL312 の皮下投与後 24 時間以内に発現した事象はなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。すべての TEAE で治験薬との因果関係は否定された。重症度はいずれも軽度であった。転帰はほとんどの事象で「回復」（7 件中 6 件）であり、「軽快」が 1 件であった。複数の被験者に認められた事象はなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.3）。

青少年部分集団における安全性の結果は、成人部分集団と一貫していた（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3 及び Table 14.3.1.3.3）。成人及び青少年の HAE 被験者において、CSL312 は安全であり、忍容性も良好であると考えられた。

高齢者

併合解析では、CSL312 を投与された高齢被験者（65 歳以上）は 13 例であった。CSL312 200 mg を投与されたのは 13 例で、CSL312 600 mg を投与されたのは 1 例であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.1.2.3 及び Table 14.1.2.2.3）。プラセボを投与された高齢被験者はいなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.1.2.3、Table 14.1.2.2.3、Table 14.3.1.1.3 及び Table 14.3.1.3.3）。死亡、重篤な有害事象、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）又は試験中止に至った有害事象は高齢被験者には認められなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。

CSL312 200 mg を投与された高齢被験者 13 例のほとんどに TEAE が認められた（11 例［84.6%］に 51 件）（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。CSL312 の皮下投与後 24 時間以内に発現した事象は 6 例（46.2%）に 14 件認められ、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は 5 例（38.5%）に 12 件認められた。TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。重度の TEAE は 1 例（7.7%）に 2 件認められたが、いずれの TEAE も治験薬との因果関係は否定された。ほとんどの TEAE の転帰（10 例［76.9%］に 34 件）は「回復」であり、転帰が「未回復」であったのは 6 例（46.2%）に 11 件であった。その他の TEAE の転帰は「軽快」又は「回復したが後遺症あり」であった。主な TEAE（4 例以上）（器官別大分類）は「感染症および寄生虫症」（8 例［61.5%］に 12 件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（4 例［30.8%］に 11 件）並びに「筋骨格系および結合組織障害」（4 例［30.8%］に 4 件）であった。主な TEAE（基本語）は、COVID-19（3 例［23.1%］に 3 件）、頭痛（2 例［15.4%］に 4 件）、注射部位紅斑（2 例［15.4%］に 2 件）及び胃腸炎（2 例［15.4%］に 2 件）であった。この他に複数の被験者に認められた TEAE はなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.3）。

高齢者部分集団の安全性の結果は、全体集団の結果と一貫していた（2.7.4.2.1.1 及び 2.7.4.2.1.3.1）。高齢の HAE 被験者において、CSL312 は安全であり、忍容性も良好であると考えられた。

2.7.4.5.1.1.2　試験別の年齢区分別部分集団の安全性

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］）について、TEAE を年齢区分別の部分集団（12～17 歳及び 65 歳超）により要約した。

2001 試験には 12～17 歳の小児及び青少年被験者は含まれておらず、安全性データはすべて 65 歳以下の成人被験者から得られたものであった。2001 試験では部分集団解析を実施しなかったため、年齢区分別の部分集団に関する安全性データは得られていない。

2.7.4.5.1.1.2.1　3001 試験

3001 試験では、12～17 歳の青少年被験者 6 例（CSL312 群 4 例、プラセボ群 2 例）を部分集団解析の対象とした（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.3.1.1）。本試験には 65 歳を超える高齢被験者 4 例（すべて CSL312 群）も含まれていた。治験薬を投与された青少年被験者又は高齢者被験者に安全性上の懸念は認められなかった。3001 試験では、年齢区分別の部分集団に関する安全性データの解析は実施しなかった。

青少年

Safety Analysis Set の青少年被験者 6 例（12～17 歳）全例が計 6 回の皮下投与をすべて完了した。機器の使用過誤や不具合はなく、すべての投与で治験薬の規定量が投与された（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.4.1）。

青少年被験者に死亡、重篤な有害事象、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）又は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, 3001 CSR Listing 16.2.7.3、Listing 16.2.7.7 及び Listing 16.2.7.9）。青少年被験者 6 例のうち、CSL312 群の 2 例に 4 件及びプラセボ群の 2 例に 7 件の TEAE が認められた。すべての TEAE は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。ほとんどの TEAE の転帰は「回復」であり、2 件の TEAE（下腹部痛［CSL312 群］及び筋痙縮［プラセボ群］）は「継続中」であった（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.7.2）。

高齢者

Safety Analysis Set の高齢被験者 4 例（66～69 歳）全例が計 6 回の皮下投与をすべて完了した。機器の使用過誤や不具合はなく、すべての投与で治験薬の規定量が投与された（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.4.1）。

高齢被験者に死亡、重篤な有害事象、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）又は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, 3001 CSR Listing 16.2.7.3 及び Listing 16.2.7.7 ）。高齢被験者 1 例に「注射部位反応」である注射部位紅斑（軽度、治験薬との因果関係あり、転帰：回復）が認められた（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.7.10）。その他の TEAE は、上咽頭炎及び眼瞼湿疹（5.3.5.1, 3001 CSR Listing

16.2.7.2）であった。いずれの TEAE も軽度又は中等度であり、転帰は「回復」であった。「注射部位反応」を除き、治験薬と因果関係のある TEAE は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.2.2 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（3 回目の中間解析［青少年被験者のみ］）で、CSL312 を投与された青少年被験者 10 例（12～17 歳）を対象に、安全性データの部分集団解析を実施した（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.1.6.1a 及び Table 14.3.1.1.3a）。被験者 1 例は、[redacted]のスクリーニング時に青少年[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）。データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、本試験には 65 歳を超える高齢被験者が 13 例含まれており、全例が CSL312 を投与された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.1.3.1.1）。高齢者部分集団の安全性データの解析は実施しなかったが、青少年被験者又は 65 歳を超える高齢被験者に CSL312 を投与したとき、安全性上の懸念は認められなかった。

青少年

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 CSL312 皮下投与の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。データカットオフ時点で用量調節は行わなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 IA3 Table 14.1.6.1a）。

データカットオフ時点で、青少年被験者に死亡、重篤な有害事象、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）又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。TEAE は青少年被験者 10 例中 7 例に 31 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。このうち、CSL312 皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 4 例に 8 件認められた。複数の被験者に認められた TEAE（基本語）は、上咽頭炎（3 例に 6 件）及び COVID-19（3 例に 3 件）のみであった。すべての TEAE は軽度（7 例に 26 件）又は中等度（2 例に 5 件）であった。ほとんどの TEAE の転帰は「回復」であった（6 例に 25 件）。「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 14.3.3.2.7a）。治験薬を投与された青少年被験者に安全性の懸念は認められず、青少年部分集団の安全性の結果は成人部分集団と同様であった。

高齢者

データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、高齢被験者 13 例全例（66～73 歳）が予定どおり CSL312 を皮下投与されていた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.1.1 及び Listing 16.2.4.1）。皮

下投与時の CSL312 の曝露期間は 9.0～20.2 ヵ月であった。用量調節及び機器の使用過誤又は不具合はなかった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.4.1 及び Listing 16.2.4.3）。

データカットオフ時点で、高齢被験者に死亡、重篤な有害事象、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）又は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 14.3.3.1.1、Listing 16.2.7.6、Listing 16.2.7.7 及び Listing 16.2.7.11）。高齢被験者 2 例に「注射部位反応」である注射部位蕁麻疹（1 例に 8 件）及び注射部位紅斑（1 例に 1 件）が認められた。これらは軽度であり、治験薬と因果関係ありと判断され、転帰は「回復」であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.7.2）。高齢被験者 12 例に 37 件のその他の TEAE が認められた（計 46 件）。重症度は、重度の TEAE 2 件（頭痛及び神経痛）を除き、軽度又は中等度であった。37 件の TEAE の因果関係は、頭痛 1 件（中等度）を除き、因果関係なしと判断された。これらの TEAE の転帰は「回復」、「回復したが後遺症あり」又はデータカットオフ時点で「継続中」であった。

2.7.4.5.1.2　性別

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

2.7.4.5.1.3　人種

併合解析の HAE 被験者 176 例中、白人が 146 例（83.0%）、アジア人が 24 例（13.6%）、黒人が 3 例（1.7%）、ハワイ先住民（又はその他の太平洋諸島系民族）が 1 例（0.6%）、混血が 1 例（0.6%）、その他が 1 例（0.6%）であった（表 2.7.4-5）。被験者の大半が白人（80%超）であったため、人種の部分集団間の比較は適切ではないと考えられた。白人及びアジア人以外の人種の割合が低いことから、安全性に対する人種の影響は評価しなかった。日本人部分集団の安全性解析について、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：2023 年 2 月 13 日）で実施した。人種別の部分集団の安全性データの解析は 2001 試験では実施しなかった。併合解析におけるアジア人部分集団の詳細を 5.3.5.3 ISS IA2 Table 14.1.1.2.2 及び Table 14.1.2.2.2 に示す。3002 試験（2 回目の中間解析）について、アジア人及び中国人の部分集団に関する詳細を 5.3.5.2, 3002 iCSR2 12.1 及び 12.2.3.2 に示す。日本人、中国人及びアジア人被験者における CSL312 の全体的な安全性プロファイルは、被験者全体で認められた安全性プロファイルと同様であった。

2.7.4.5.1.3.1　併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）

併合解析では、TEAE を日本人及び外国人被験者別に要約した。全体として、日本人被験者数が少なかったので、データの解釈には注意が必要である。しかし、日本人及び外国人被験者の部分集団において、日本人であることが CSL312 の安全性プロファイルに影響を及ぼす傾向は認められず、日本人部分集団で安全性の懸念は認められなかった。

併合解析において、CSL312 又はプラセボが投与された日本人被験者は 12 例であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.1.1.2.1 及び Table 14.1.2.2.1）。CSL312 200 mg を投与された日本人被験者は 12 例、プラセボを投与された日本人被験者は 2 例（3001 試験）であった。データカットオフ時点（2023 年 2 月 13 日）で、日本人被験者全 12 例は 3002 試験で CSL312 の投与継続中であった。CSL312 200 mg を投与された日本人被験者 12 例全例の曝露期間は 9 ヵ月以上であり、10 例は 12 ヵ月以上であった。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）。死亡、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）又は試験中止に至った有害事象は日本人被験者に認められなかった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。3002 試験で CSL312 200 mg を皮下投与された被験者 1 例に重篤な有害事象である COVID-19 が CSL312 の皮下投与から 24 時間以内に発現した。この重篤な有害事象は治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.2.7.4）。

CSL312 200 mg を投与された日本人被験者 12 例のほとんどに TEAE が認められた（11 例［91.7%］に 76 件）。CSL312 の皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 6 例（50.0%）に 6 件認められた（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。治験薬と因果関係ありと判定された軽度の TEAE（プロトロンビンフラグメント 1・2）が 1 例（8.3%）に 1 件認められた（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.6.3）。ほとんどの TEAE は軽度（9 例［75.0%］に 56 件）又は中等度（6 例［50.0%］に 19 件）であった。重度の TEAE は 1 件（COVID-19）であり、治験薬との因果関係は否定された。ほとんどの TEAE（11 例［91.7%］に 63 件）の転帰は「回復」であり、「未回復」は 8 例（66.7%）に 13 件であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。主な TEAE（器官別大分類、5 例以上）は「感染症および寄生虫症」（10 例［83.3%］に 22 件）であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.3）。主な TEAE（基本語、5 例以上）は、上咽頭炎（5 例［41.7%］に 6 件）及び COVID-19（5 例［41.7%］に 5 件）であった。

プラセボを投与された日本人被験者 2 例に TEAE が 4 件認められ、このうち 1 件は皮下投与後 24 時間以内に発現した（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3）。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。中等度の 1 件を除き、いずれの事象も軽度であった。事象の転帰は「回復」が 2 件及び「未回復」が 2 件であった。日本人被験者に発現した TEAE（基本語）は、COVID-19、発熱、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加及び高血圧であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.3.3）。

日本人部分集団の安全性の結果は、外国人部分集団と同様であった（5.3.5.3, ISS IA2 Table 14.3.1.1.3 及び Table 14.3.1.3.3）。

2.7.4.5.1.3.2　3001 試験

3001 試験では、部分集団解析に含められた日本人被験者は 6 例（CSL312 群 4 例、プラセボ群 2 例）であった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.1.3.1.1）。

日本人被験者 6 例全例が試験を完了した。曝露期間の中央値は CSL312 群で 0.500 年（範囲：0.5～0.5 年）、プラセボ群で 0.489 年（範囲：0.48～0.50 年）であった（5.3.5.3 日本人追加解析）。日本人被験者に死亡、重篤な有害事象、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）又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。日本人被験者 6 例全例に TEAE が認められた（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.1.1.2）。CSL312 群の日本人被験者 4 例に TEAE が 6 件（プロトロンビンフラグメント 1・2 増加、背部痛、結膜炎、上気道感染、非感染性歯肉炎、発熱）認められ、プラセボ群の日本人被験者 2 例に TEAE が 4 件（プロトロンビンフラグメント 1・2 増加、高血圧、発熱、COVID-19）認められた。日本人被験者に認められた TEAE の重症度は軽度（8 件）又は中等度（2 件）であった。皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 2 例（各群 1 例）に認められた。CSL312 投与群 1 例にプロトロンビンフラグメント 1・2 増加が認められ、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係ありと判断された（5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.7.2 及び Listing 16.2.3.1）。「注射部位反応」が認められた日本人被験者はいなかった（5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.1.1.2）。

日本人被験者に aPTT 延長は認められなかった。抗ガラダシマブ抗体陽性の日本人被験者は認められなかった。

2.7.4.5.1.3.3　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］）

3002 試験では、データカットオフ時点（2 回目の中間解析）で、CSL312 200 mg が投与された日本人被験者 12 例を部分集団解析に組み入れた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 11-1）。

日本人被験者 12 例の内訳は、3001 試験から移行した被験者が 6 例、新規登録被験者が 6 例であった。データカットオフ時点で、日本人被験者全 12 例は CSL312 の投与継続中であった。CSL312 200 mg を投与された日本人被験者 12 例の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。

データカットオフ時点で、日本人被験者に死亡、特に注目すべき有害事象（異常出血、血栓塞栓性事象、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）又は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 14.3.1.1.3）。日本人被験者 1 例に COVID-19 の重度の重篤な有害事象が発現したが、治験薬と因果関係なしと判断された。本事象はデータカットオフ時点で回復していた（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.1.1.3 及び Listing 16.2.7.4）。データカットオフ時点で、12 例中 11 例の日本人被験者に 70 件の TEAE が認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.1.1.3）。日本人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」（10 例［83.3%］に 20 件）であった。主な TEAE（基本語、5 例以上）は、上咽頭炎（5 例［41.7%］に 6 件）及び COVID-19（5 例［41.7%］に 5 件）であった（表 2.7.4-15）。ほとんどの TEAE は軽度（9 例［75.0%］に 51 件）又は中等度（6 例［50.0%］に 18 件）であった（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.1.1.3）。日本人被験者に認められた CSL312 皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 6 例に 6 件であった。TEAE の転帰のほ

とんどは「回復」（11 例［91.7%］に 58 件）であった。日本人被験者 2 例に軽度の「注射部位反応」が 2 件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

日本人被験者に aPTT 延長は認められなかった。抗ガラダシマブ抗体陽性の日本人被験者は認められなかった。

日本人被験者の全体的な安全性プロファイルは、全被験者の安全性プロファイルと同様であった。

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］）

器官別大分類 基本語	CSL312 200 mg (N = 12)
	n (%) E
TEAE	**11 (91.7) 70**
感染症および寄生虫症	**10 (83.3) 20**
COVID-19	5 (41.7) 5
上咽頭炎	5 (41.7) 6
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (25.0) 7**
発熱	2 (16.7) 3
胃腸障害	**4 (33.3) 16**
腹部膨満	2 (16.7) 4
筋骨格系および結合組織障害	**3 (25.0) 5**
背部痛	2 (16.7) 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (25.0) 4**
神経系障害	**3 (25.0) 4**
頭痛	2 (16.7) 2

COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症；E = 件数；N = 被験者数；n = TEAE を発現した被験者数；
MedDRA = 国際医薬用語集；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコーディングした（データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日）。
Source: Module 5.3.5.2, Study 3002 iCSR2 Table 14.3.3.2.7

2.7.4.5.2　外因性要因

併合解析（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］、2001 試験）及び個々の試験（3001 試験、3002 試験［2 回目の中間解析］及び 2001 試験）において、外因性要因に関する安全性データは要約していない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

CSL312 と他の薬剤との相互作用は知られていない。ヒトを対象とした CSL312 の薬物相互作用試験は実施していない。母集団 PK 解析で併用薬及びレスキュー薬の使用について評価した結果、CSL312 の PK に影響は認められなかった（2.7.2.3.3.3.1 及び 2.7.2.3.5.1）。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦における CSL312 の使用に関するデータは限られている。

2001 試験では、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。

- 被験者は 2[redacted] 歳女性で、2001 試験参加中に妊娠した。被験者は治療期 1 に CSL312 400 mg を 2 週に 1 回皮下投与され、Day 85 に治療期 2 を開始し、CSL312 600 mg を皮下投与された。最終月経日は Day 200 であった。Day 230 に妊娠が報告された（Day 232 のヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査陽性により確認）。被験者は CSL312 を 10 回投与され、最終投与日は Day 205 であった。経腟分娩により、妊娠 37 週に体重 2.07 kg の健康児を出産した。先天性欠損、先天異常及び周産期合併症はなかった。
- 被験者は 2[redacted] 歳女性で、2001 試験参加中に妊娠した。被験者は治療期 1 に CSL312 400 mg を 2 週に 1 回皮下投与され、Day 85 に治療期 2 を開始し、CSL312 200 mg を皮下投与された。最終月経日は Day 560 であった。Day 682 のヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査が陽性であった。被験者は CSL312 を 22 回投与され、最終投与日は Day 570 であった。出産予定日は、CSL312 の最終投与から約 8 ヵ月後であった。治験依頼者は被験者に試験中止を依頼した。被験者の最終の追跡調査来院を Day 774 に電話で実施した。妊娠の転帰に関する情報は得られていない。
- 被験者は 3[redacted] 歳男性で、2001 試験参加中にパートナーが妊娠した。被験者は治療期 1 に CSL312 400 mg を 2 週に 1 回皮下投与され、Day 84 に治療期 2 を開始し、CSL312 600 mg を皮下投与された。治験実施計画書改訂第 2 版に従って Day 315 から CSL312 200 mg の 4 週に 1 回皮下投与に変更し、試験を継続した。被験者は CSL312 を 29 回投与され、最終投与日は Day 708 であった。CSL312 200 mg 皮下投与期間中にパートナーが妊娠した。被験者のパートナーは、Day 758 の妊娠 40 週目に、経腟分娩により健康児を出産した。先天性欠損、先天異常及び周産期合併症はなかった。
- 被験者は 3[redacted] 歳の男性で、2001 試験参加中にパートナーが妊娠した。被験者は治療期 1 に CSL312 200 mg を 4 週に 1 回皮下投与され、Day 95 に治療期 2 を開始し、CSL312 200 mg を皮下投与された。被験者は CSL312 を 29 回投与され、最終投与日は Day 767 であった。CSL312 200 mg 皮下投与期間中にパートナーが妊娠した。被験者のパートナーは、Day 477 の妊娠 40 週目に、経腟分娩により健康児を出産した。先天性欠損、先天異常及び周産期合併症はなかった。

これらの 4 例の妊娠に関する詳細な叙述を 5.3.5.1, 2001 CSR 12.7.1 に示す。

3002 試験（2 回目の中間解析）では、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。

- 被験者は 1[redacted] 歳女性で、3002 試験参加中（CSL312 200 mg 皮下投与）に妊娠した。被験者は 3001 試験から移行し、20[redacted]年 11 月 3 日に 3002 試験で CSL312 200 mg を初回皮下投与され、その後　翌年* 8 月 1 日の最終投与まで CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与された。本被験者の曝露期間は 302 日間であった。本被験者は CSL312 200 mg の皮下投与期間中に妊娠し、妊娠のため試験を中止した。避妊方法は禁欲とし、各来院時に確認していた。20[redacted]年 8 月 15 日（CSL312 初回投与の 1 年 3 ヵ月 6 日後、CSL312 最終投与の 14 日後）、被験者の妊娠が判明した。妊娠歴はなかった。最終月経日は 20[redacted]年 7 月 7 日であった。出産予定日は 20[redacted]年 4 月 13 日であった。出生前検査で問題となる所見は認められなかった。出産の転帰は不明である。治験薬に対して取られた処置は投与中止であった。被験者は本試験を中止（治療期終了来院 20[redacted]年 8 月 31 日）し、その後 20[redacted]年 11 月 9 日に追跡調査が実施された。

＊新薬承認情報提供時に置換

- 被験者は 4[redacted] 歳男性で、3002 試験参加中（CSL312 200 mg 皮下投与）にパートナーが妊娠した。被験者は 2001 試験から移行し、20[redacted]年 8 月 11 日に 3002 試験で CSL312 200 mg を初回皮下投与され、その後 CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与された。データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で投与継続中であった。本被験者のデータカットオフ時点の投与期間は 552 日間であった。被験者のパートナーは自然流産（22 週未満、日付不明）を経験した。最終月経日は不明である。被験者のパートナーの妊娠は、20[redacted] 年 3 月 29 日に治験責任医師により初回報告された。この 22 週未満の自然流産について CSL312 との因果関係は否定され、偶発的と判断された。
- 被験者は 2[redacted] 歳男性で、3002 試験参加中（CSL312 200 mg 皮下投与）にパートナーが妊娠した。被験者は 2001 試験から移行し、20[redacted]年 8 月 25 日に 3002 試験で CSL312 200 mg を初回皮下投与され、その後 CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与された。データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で投与継続中であった。本被験者のデータカットオフ時点の投与期間は 538 日間であった。20[redacted]年 2 月 21 日、被験者はパートナーの妊娠を報告した。最終月経日は 20[redacted]年 8 月 2 日であった。被験者のパートナーに妊娠歴はなかった。今回の妊娠に関連する母体のリスク因子は喫煙であった（20[redacted] 年）。被験者のパートナーの既往歴には甲状腺機能低下症があった。妊娠中に使用した薬剤は、レボチロキシン 100 µg 1 日 1 回及び Prenatab 1 日 1 回 1 錠であった。出生前検査で問題となる所見は認められなかった。被験者のパートナーは、20[redacted]年 4 月 21 日、妊娠 37.3 週で帝王切開（理由：巨大児）により健康な新生児を出産した。先天性欠損、先天異常及び周産期合併症はなかった。
- 被験者は 2[redacted] 歳男性で、3002 試験参加中（CSL312 200 mg 皮下投与）にパートナーが妊娠した。20[redacted]年 1 月 18 日に初回用量 CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与され、その後は CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与された。データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で投与継続中であった。本被験者のデータカットオフ時点の投与期間は 392 日間であった。パートナーの最終月経日は 20[redacted]年 3 月 7 日であり、妊娠歴はなかった。今回の妊娠に関連する母体のリスク因子は喫煙及び環境曝露（職業：建築資材販売者）であった。出生前検査で問題となる所見は認められなかった。出産日は 20[redacted]年 12 月 3 日であった（転帰不明）。
- 被験者は 3[redacted] 歳男性で、3002 試験参加中（CSL312 200 mg 皮下投与）にパートナーが妊娠した。20[redacted] 年 1 月 6 日、初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）の CSL312 を皮下投与され、その後は CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与された。データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で投与継続中であった。本被験者のデータカットオフ時点の投与期間は 404 日間であった。パートナーの最終月経日は 20[redacted]年 11 月 7 日であった。出産予定日は 20[redacted]年 8 月 14 日であった。出生前検査で問題となる所見の有無は不明であった。被験者のパートナーには妊娠歴があった（2 妊 1 産）。過去の妊娠で既知の先天性欠損はなかった。

これら 5 例の妊娠に関する詳細な叙述を 5.3.5.2, 3002 iCSR2 14.3.3 に示す。

これらの妊娠以外に、CSL312 の臨床試験参加中の妊娠は報告されなかった。

授乳婦における CSL312 の使用に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

HAE を対象とした CSL312 の臨床試験では、過量投与は報告されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

臨床試験で CSL312 を投与された被験者に乱用、誤用、多幸症又は嗜癖の報告はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する CSL312 の影響を検討する試験は実施されていない。CSL312 の開発プログラムでは、CSL312 が自動車運転及び機械操作に影響を及ぼしたり、精神機能を障害したりするという徴候は認められていない。

2.7.4.6 市販後データ

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

2.7.4.7 結論

HAE を対象とした CSL312 の臨床開発プログラムでは被験者 373 例が CSL312 を投与され、これには 3001 試験、3002 試験及び 2001 試験で CSL312 を投与された HAE 被験者 172 例が含まれた。併合解析における被験者の CSL312（75 mg 以上を月 1 回）の曝露期間の中央値は 15.28 ヵ月（範囲：2.3～50.4 ヵ月）であり、データカットオフ時点（2 回目の中間解析、データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日）の曝露期間は 164 例（95.3%）が 6 ヵ月以上、143 例（83.1%）が 12 ヵ月以上であった。

HAE を対象とした CSL312 の臨床開発プログラムでは死亡は認められていない。全体として、CSL312 を投与された被験者に認められた重篤な有害事象は少なかった（172 例中 7 例）。3001 試験で CSL312 200 mg 群の被験者 1 例に、重篤な有害事象である HAE（因果関係なし）が認められたが、転帰は「回復」であった。データカットオフ時点で、3002 試験で CSL312 200 mg を投与された 3 例に、重篤な有害事象として COVID-19（2 例）及び HAE（1 例）（いずれも因果関係なし）が認められたが、データカットオフ時点で回復していた。2001 試験では、重篤な有害事象が 3 例に認められた（いずれも因果関係なし）。そのうち、CSL312 600 mg を投与された FXII HAE 被験者 1 例に HAE（転帰：回復）、CSL312 200 mg を投与された C1-INH HAE 被験者 1 例に憩室穿孔（転帰：回復したが後遺症あり）、CSL312 600 mg を投与された C1-INH HAE 被験者 1 例に喘息（転帰：回復）が認められた。

3001 試験、3002 試験及び 2001 試験で、CSL312 200 mg との因果関係ありと報告された治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象（異常出血、血栓塞栓症、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）はなかった。

全体として、試験中止に至った有害事象が認められた被験者は 172 例中 1 例（CSL312 200 mg を投与された被験者）であった。本事象は実施中の 3002 試験における注射部位刺激感（因果関係あり）であった。

曝露期間で調整した TEAE の発現率は CSL312 を投与された被験者（用量は不問）とプラセボを投与された被験者で同程度であった。CSL312 200 mg を投与された被験者に認められた主な TEAE（器官別大分類）は、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」並びに「筋骨格系および結合組織障害」であった。曝露期間で調整した治験薬と因果関係がある TEAE 及び CSL312 皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE の発現率は、CSL312 200 mg 群とプラセボ群で同程度であった。全体として、CSL312 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。主な CSL312 と因果関係のある TEAE は軽度又は中等度の「注射部位反応」であり、「注射部位反応」は治験依頼者が 3001 試験の結果に基づき特定した唯一の副作用であった（3001 試験における発現割合は 5.1%）。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。全体として、いずれの TEAE も、CSL312 の用量との間に関連性は示唆されなかった。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。

抗ガラダシマブ抗体が発現した被験者は、CSL312 投与後に 172 例中 5 例認められた。抗ガラダシマブ抗体の発現による CSL312 の安全性、PK、PD 及び有効性への影響は認められなかった。

CSL312 の作用機序により、aPTT のわずかな延長が予想される。aPTT 延長の発現頻度は低く、概して、その他の凝固パラメータ（プロトロンビン時間及び INR）の臨床的に意義のある変化や出血の臨床徴候を伴わなかった。

3002 試験では、3 回目の中間解析（青少年被験者のみ）の時点で、青少年被験者の 10 例中 8 例（80.0%）の CSL312 の曝露期間は 12 ヵ月以上であった。3 回目の中間解析の時点で、青少年被験者に、死亡、重篤な有害事象、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。「注射部位反応」は報告されておらず、抗ガラダシマブ抗体も発現しなかった。

CSL312 の安全性プロファイルは、世界各国で実施された臨床試験全体、並びに様々な人口統計学的特性及び特別な集団（青少年、成人及び高齢者）間で一貫しており、安全性シグナル及び安全性上の懸念は特定されなかった。成人及び青少年の HAE 被験者における CSL312 の安全性プロファイルを長期にわたってさらに評価するために 3002 試験を継続中である。

HAE を対象とした CSL312 の臨床開発プログラムで得られた全体的なデータに基づくと、12 歳以上の患者における HAE 発作の予防において、CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与（初回用量として CSL312 400 mg［200 mg を 2 回］）は安全かつ忍容性が良好であると考えられた。

2.7.4.8 付録

添付文書における副作用の特定の根拠となる文書

Global Clinical Safety & Pharmacovigilance
CSL Behring

Justification Document for Identification of Adverse Drug Reactions in the Company Core Data Sheet (CCDS)

Garadacimab

Solution for injection in pre-filled syringe (needle safety device)

Solution for injection in auto-injector

Version [redacted]

Author: [redacted]

Issue Date: [redacted]

Approver: [redacted]

[redacted]

[redacted]

Confidentiality Statement

This document contains confidential and proprietary information of CSL Behring. It should not be copied, distributed or published in whole, in part, or be referred to in any publication without written authorization from the company

本文書のP.2-30は非公表のため削除

目次

2.7.5　参考文献.....2

2.7.5 参考文献

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

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

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

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

Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. Allergy 2018; 73(2):442-50.

Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy Asthma Proc 2014; 35(1):47-53.

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

Cicardi M, Bork T, Caballero T, Craig T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. Allergy 2012; 67:147-57.

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

Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema due to bradykinin dysregulation. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6(4):1132-41.

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

Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023; S0140 6736(23)00350-1. Epub ahead of print.

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

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

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

Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 2018; 498(1):193-98.

Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C' 1-Esterase. Am J Med 1963; 35:37-44.

Fijen LM, Bork K, Cohn DM. Current and prospective targets of pharmacologic treatment of hereditary angioedema types 1 and 2. Clin Rev Allergy Immunol 2021; 61(1):66-76.

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

Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? Int J Clin Pract 2005; 59(5):594-9.

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

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

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

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

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

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

Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. Science 1965; 148(3672):957-8.

Thomas VA, Balthasar JP. Understanding inter-individual variability in monoclonal antibody disposition. Antibodies 2019; 8(4):56.

Valerieva A, Nedeva D, Yordanova V, Petkova E, et al. Therapeutic management of hereditary angioedema: past, present, and future. Balkan Med J 2021; 38:89-103.

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

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

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

目次

略語・略号一覧 3
2.7.6　個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1　個々の試験の概要 11
2.7.6.1.1　3001 試験（評価資料） 11
2.7.6.1.2　3002 試験（評価資料） 21
2.7.6.1.3　2001 試験（評価資料） 29
2.7.6.1.4　1001 試験（参考資料） 37
2.7.6.1.5　1003 試験（評価資料） 42
2.7.6.1.6　1004 試験（評価資料） 49
2.7.6.2　有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象 55
2.7.6.2.1　3001 試験 55
2.7.6.2.2　3002 試験 57
2.7.6.2.3　2001 試験 60
2.7.6.2.3.1　C1-INH HAE 被験者 60
2.7.6.2.3.2　FXII HAE 被験者及び PLG HAE 被験者 69
2.7.6.2.4　1001 試験 70
2.7.6.2.5　1003 試験 76
2.7.6.2.6　1004 試験 77
2.7.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧 82
2.7.6.3.1　3001 試験 82
2.7.6.3.2　3002 試験 83
2.7.6.3.3　2001 試験 84
2.7.6.4　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 85
2.7.6.4.1　3001 試験 85
2.7.6.4.2　3002 試験 86
2.7.6.4.3　2001 試験 92

表　目次

表 2.7.6- 1　臨床試験一覧 6

表 2.7.6.2-1　主な TEAE（3001 試験、Safety Analysis Set）（全体で 2 例以上に発現） 56
表 2.7.6.2-2　因果関係のある TEAE（3001 試験、Safety Analysis Set） 57
表 2.7.6.2-3　主な TEAE（3002 試験、Safety Analysis Set）（2 例以上に発現） 58
表 2.7.6.2-4　因果関係のある TEAE（3002 試験、Safety Analysis Set） 60

表 2.7.6.2-5　主な TEAE（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、治療期 1、Safety Analysis Set）（盲検投与群合計で 2 例以上に発現） 62
表 2.7.6.2-6　因果関係のある TEAE（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、盲検投与群、治療期 1、Safety Analysis Set） 64
表 2.7.6.2-7　因果関係のある TEAE（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、非盲検、治療期 1、Safety Analysis Set） 65
表 2.7.6.2-8　主な TEAE（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、治療期 2、Safety Analysis Set）（全体で 2 例以上に発現） 66
表 2.7.6.2-9　因果関係のある TEAE（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、治療期 2、Safety Analysis Set） 68
表 2.7.6.2-10　FXII HAE 被験者における TEAE（2001 試験、治療期 1、Safety Analysis Set） 69
表 2.7.6.2-11　FXII HAE 被験者における TEAE（2001 試験、治療期 2、Safety Analysis Set） 69
表 2.7.6.2-12　PLG-HAE 被験者における TEAE（2001 試験、治療期 1、Safety Analysis Set） 70
表 2.7.6.2-13　主な TEAE（1001 試験、Safety Analysis Set）（全体で 2 例以上に発現） 71
表 2.7.6.2-14　注入部位反応（1001 試験、静脈内投与コホート、Safety Analysis Set） 73
表 2.7.6.2-15　注射部位反応（1001 試験、皮下投与コホート、Safety Analysis Set） 74
表 2.7.6.2-16　因果関係のある TEAE（1001 試験、Safety Analysis Set） 75
表 2.7.6.2-17　TEAE（1003 試験、皮下投与コホート、Safety Analysis Set） 76
表 2.7.6.2-18　因果関係のある TEAE（1003 試験、皮下投与コホート、Safety Analysis Set） 76
表 2.7.6.2-19　主な TEAE（1004 試験、Safety Analysis Set）（全体で 2 例以上に発現） 78
表 2.7.6.2-20　注射部位に関連した TEAE（1004 試験、Safety Analysis Set） 79
表 2.7.6.2-21　治験薬と因果関係のある TEAE（1004 試験、Safety Analysis Set） 80
表 2.7.6.2-22　機器と因果関係のある TEAE（1004 試験、Safety Analysis Set） 81
表 2.7.6.3-1　重篤な有害事象の一覧（3001 試験、Safety Analysis Set） 82
表 2.7.6.3-2　重篤な有害事象の一覧（3002 試験、Safety Analysis Set） 83
表 2.7.6.3-3　重篤な有害事象の一覧（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、Safety Analysis Set） 84
表 2.7.6.3-4　重篤な有害事象の一覧（2001 試験、FXII/PLG HAE 被験者、Safety Analysis Set） 84

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
ADaM	Analysis Data Model	―
AE-QoL	Angioedema Quality of Life (Questionnaire)	腫れを繰り返す患者の生活の質（についての質問票）
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	Area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}30\ days}$	AUC from time zero to 30 days	0 時間から投与後 30 日までの AUC
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from time 0 extrapolated to infinity	0 時間から無限時間まで外挿した AUC
$AUC_{0\text{-}last}$	AUC from time 0 up to the time of the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC from time 0 to t after administration	0 時間から投与後 t 時間までの AUC
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
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium	―
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Systemic clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
C_{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
EQ-5D-5L	EuroQoL-Group 5-Dimension 5-Level	―
FXII	Factor XII	第 XII 因子
FXIIa	Activated factor XII	活性化第 XII 因子
FXII HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII mutation	C1-インアクチベーター正常で第 XII 因子遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫
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

略語・略号	英語	日本語
GCV%	Geometric coefficient of variation in percent	幾何平均に基づく変動係数
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
IGART	Investigator's Global Assessment of Response to Therapy	治験責任医師等による治療反応性の全般評価
ITT	Intention-to-treat	―
IU	International unit	国際単位
nC1-INH-HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor	C1-インアクチベーターの正常な遺伝性血管性浮腫
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティデバイス
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PLG HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, plasminogen gene mutation	C1-インアクチベーター正常でプラスミノーゲン遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫
PP	Per Protocol	―
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
QoL	Quality of life	生活の質
SDTM	Study Data Tabulation Model	―
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
SRC	Safety Review Committee	安全性評価委員会
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSQM II	Treatment Satisfaction for Medication Questionnaire version II	投薬治療の満足度に関する質問票第 2 版
V_d	Volume of distribution	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	消失相における見かけの分布容積
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遮断するもの（inhibitor）であり、アゴニストの作用を遮断するもの（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）の結果を米国申請に使用した。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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6- 1 臨床試験一覧

試験の種類	試験番号 評価／参考	添付資料番号	目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与経路・用量	被験者数	被験者集団	投与期間	実施状況 報告書の種類
有効性及び安全性（ピボタル試験）	3001 評価資料	5.3.5.1	HAE 被験者における HAE 発作予防に対する CSL312 SC 投与の有効性を評価する	第 3 相、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験	CSL312 群[a]： 初回用量として CSL312 400 mg（200 mg［NSD］を 2 回）を SC 投与し、その後 200 mg（NSD）を月 1 回 SC 投与 プラセボ群： 同用量のプラセボ(NSD)	64 例[b]（CSL312 群：39 例、プラセボ群：25 例）	C1-INH HAE 被験者（1 型又は 2 型）	6 ヵ月間	完了 最終報告書
安全性及び有効性	3002 評価資料	5.3.5.2	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	第 3b 相、多施設共同、非盲検試験	2001 試験又は 3001 試験に参加した被験者[a]： CSL312 200 mg（NSD）を月 1 回、12 回（治療期間 12 ヵ月）以上 SC 投与 新規登録被験者[a]： 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	161 例	C1-INH HAE 被験者 及び FXII HAE 被験者	12 ヵ月間以上	実施中 2 回目の中間報告書（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［青少年のみ、データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］）

試験の種類	試験番号 評価／参考	添付資料番号	目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与経路・用量	被験者数	被験者集団	投与期間	実施状況 報告書の種類
有効性及び安全性	2001 評価資料	5.3.5.1	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	第 2 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験（TP1） 非盲検、並行群間比較試験（TP2）	*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 初回用量としてプラセボを 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（初回用量なし） TP2 非盲検期： CSL312 200 mg[c] 又は 600 mg[d] 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	*C1-INH HAE*： TP1 盲検期： 32 例 TP1 非盲検期： 6 例 TP2： 38 例 *FXII / PLG HAE*： TP1 非盲検期： 6 例 TP2 非盲検期： 2 例	C1-INH HAE 被験者及び FXII / PLG HAE 被験者	TP1： 約 13 週間 TP2： 44 週間以上	完了 最終報告書

試験の種類	試験番号 評価／参考	添付資料番号	目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与経路・用量	被験者数	被験者集団	投与期間	実施状況 報告書の種類
安全性及び PK	1001 参考資料	5.3.3.1	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	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	IV コホート *CSL312：* 0.1、0.3、1、3、及び 10 mg/kg（60 mL）を 60（±5）分かけて単回 IV 投与 *プラセボ：* CSL312 と同用量のプラセボ SC コホート *CSL312：* 1、3 及び 10 mg/kg を単回 SC 投与 総投与量は CSL312 の用量及び被験者の体重により異なる *プラセボ：* CSL312 と同用量のプラセボ	48 例	健康被験者	単回投与（IV 又は SC）	完了 最終報告書

試験の種類	試験番号 評価／参考	添付資料番号	目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与経路・用量	被験者数	被験者集団	投与期間	実施状況 報告書の種類
PK、PD 及び安全性	1003 評価資料	5.3.4.1	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. 日本人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。	第 1 相、2 パート、非盲検、単施設、単回投与、用量漸増試験	パート A（SC コホート）[a]： CSL312（NSD）200 mg（コホート 1a 及びコホート 1b）又は 600 mg（コホート 2）を Day 1 に単回 SC 投与 パート B（IV 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	パート A（SC コホート）： 日本人被験者 12 例（コホート 1a）、体重を一致させた白人被験者 13 例 (コホート 1b)、日本人被験者 4 例（コホート 2） パート B（IV コホート）： 日本人被験者 4 例（コホート 3）、日本人被験者 4 例（コホート 4）	健康被験者	単回投与（IV 又は SC）	完了 最終報告書

試験の種類	試験番号 評価／参考	添付資料番号	目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与経路・用量	被験者数	被験者集団	投与期間	実施状況 報告書の種類
PK 及び安全性	1004 評価資料	5.3.1.2	1. 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。 2. 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。	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	CSL312 NSD[a]： NSD を用いて 200 mg を単回 SC 投与 CSL312 AI[e]： AI を用いて 200 mg を単回 SC 投与	132 例	健康被験者	単回投与（SC）	完了 最終報告書

AI = オートインジェクター；C1-INH HAE = C1-インアクチベーターの異常を伴う遺伝性血管性浮腫；CSR = 総括報告書；FXII / PLG HAE = C1-インアクチベーター正常で第 XII 因子又はプラスミノーゲン遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫；HAE = 遺伝性血管性浮腫；iCSR2 = 2 回目の中間解析総括報告書；IV = 静脈内；NSD = ニードルセーフティデバイス；PD = 薬力学； PFS = プレフィルドシリンジ；PK =薬物動態；SC = 皮下；TP1 =治療期 1；TP2 = 治療期 2

a 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。

b 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。

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。

e AI（CSL312 AI）は、CSL312 NSD と同じ PFS を含む機器である.

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

2.7.6.1 個々の試験の概要

2.7.6.1.1 3001 試験（評価資料）

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

治験調整医師：

Timothy J. Craig, MD
Penn State College of Medicine
500 University Drive
Hershey, PA 17033, United States

公表文献：

該当なし

試験期間：	**開発の相：**
最初の被験者の来院：2021 年 1 月 27 日 最後の被験者の来院：2022 年 6 月 7 日	第 3 相

目的：

主要目的：

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

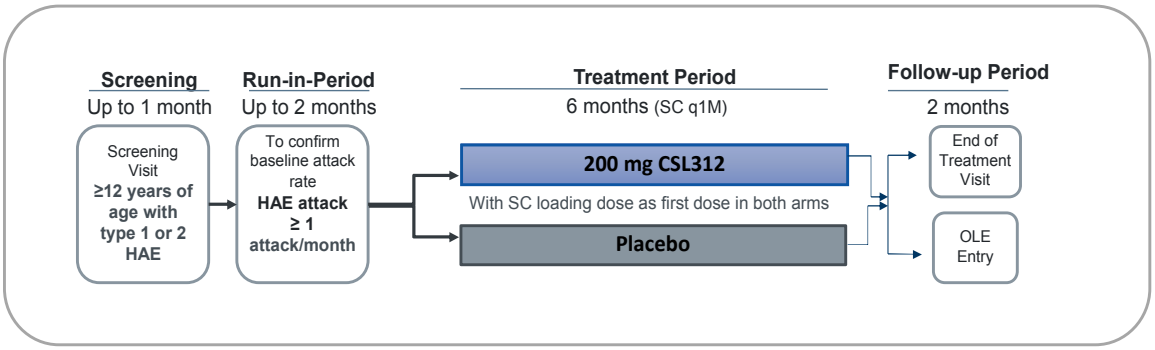
副次目的：

（1） 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

（2） HAE の予防における CSL312 皮下投与の安全性を評価する

試験デザイン：

本試験は、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。本試験は、国際共同試験として実施した。以下の図に示すように、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 2 ヵ月間の追跡期（治験薬の最終投与後 3 ヵ月間）又は非盲検第 3b 相試験（3002 試験）への移行で構成された。



HAE=遺伝性血管性浮腫；OLE=非盲検第 3b 相 3002 試験

文書による同意取得後、最長 1 ヵ月間のスクリーニング期において本試験への組入れに対する被験者の適格性を判定した。スクリーニングを受け、すべての選択基準を満たし、除外基準に抵触しなかった被験者が観察期へ移行した。観察期へ移行するための基準を 30 日以内に満たさなかった被験者は、治験依頼者に確認の上、再スクリーニングを可能とした。再スクリーニングは 1 回のみ許容された。スクリーニング後、適格被験者は、1 ヵ月以上最長 2 ヵ月間の観察期に移行し、基礎疾患の状態の確認及び治療期参加に対する適格性の評価を受けた。

観察期の最初の 1 ヵ月間（必須）に HAE 発作が 2 回以上発現した被験者が治療期へ移行することができた。観察期の最初の 1 ヵ月間に HAE 発作が発現しなかった被験者は、さらに最長 1 ヵ月間観察期に留まることができた。治療期への移行及びランダム化に適格となるには、最大 2 ヵ月間の観察期中に HAE 発作が 2 回以上発現することを必須とした。

観察期中、被験者は、HAE 発作予防薬を使用することはできなかったが、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であれば、当該薬剤を HAE 発作治療のための要時治療薬として使用することができた。観察期の月間 HAE 発作回数が基準に満たなかった場合、又はスクリーニング評価で不適格と判定された場合、被験者を観察期不適格例とみなし、本試験参加のための再スクリーニングは実施しなかった。

適格被験者を、CSL312 群又はプラセボ群に 3：2 の比でランダム化した。治療期は 6 ヵ月間とした。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。

本試験を完了した被験者は、非盲検第 3b 相試験（3002 試験）へ移行することができた。3002 試験に参加しない被験者は、追跡期来院（Day 242、治験薬の最終投与から約 3 ヵ月後）を完了することとした。非盲検試験である 3002 試験に参加する被験者については、Day 182 の評価を 3002 試験の Day 1 に該当する評価に代用した。

被験者数：

予定：被験者 60 例をランダム化することを目標とした。目標被験者数には、治療期に青少年被験者（17 歳以下）5 例を含め、さらに、60 例中 5 例を日本人被験者とすることを目標とした。

結果：C1-INH HAE 被験者 80 例から文書による同意を取得後、スクリーニングを実施した。76 例が観察期に移行した。観察期を完了した 65 例が治療期へ移行し、CSL312 群（39 例）又はプラセボ群（26 例）に 3：2 の比でランダム化された。青少年被験者（17 歳以下）6 例（CSL312 群 4 例及びプラセボ群 2 例）及び日本人被験者 6 例（CSL312 群 4 例及びプラセボ群 2 例）を本試験に組み入れた。

診断及び主な選択基準

観察期

本試験の観察期へ移行するためには、以下の選択基準をすべて満たすこととした。

（1） 被験者本人又は代諾者から文書による同意を得ることができる。治験実施計画書のすべての要件を遵守する意思があり、遵守できる。必要に応じて被験者本人からアセントを得ることができる。

（2） 男性又は女性

（3） 文書による同意（未成年者の場合はアセント）取得時に 12 歳以上

（4） C1-INH HAE の確定診断（a、b 及び c）を受けている

a） HAE（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非そう痒性腫脹エピソード）と一致する既往が記録されている

b） C1-INH タンパク量又は C1-INH 活性が基準値の 50%以下であることが医療記録に記録されている

c） C4 タンパク量が基準値下限未満であることが医療記録に記録されている

（5） スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE 発作が 3 回以上発現したことが医療記録に記録されている

注：被験者がスクリーニング前 3 ヵ月間に HAE の予防治療を受けている場合には、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

治療期

（1） 観察期に 1 ヵ月以上参加した

（2） 観察期の月間 HAE 発作回数の平均値が 1 回以上であった（HAE 発作が 2 回以上発現した、など）

（3） 血液学的検査、生化学検査又は尿検査で治験責任医師等により臨床的に意義のある臨床検査値異常がなかった
注：AST 又は ALT の値が基準値上限の 2 倍以上であっても、その値を説明でき、臨床的に意義のある異常値でない場合には、参加に適格となる場合がある。
（4） ランダム化前に C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量が確認された

治験薬の用法及び用量、ロット番号：

治療期移行へ適格となった被験者は、盲検下で、CSL312 群又はプラセボ群のいずれかに 3：2 の比を用いてランダム化した。

CSL312 群：初回用量として、CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与した。2 回目以降の投与は、予定日に CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した。

プラセボ群：初回投与は、CSL312 と同用量のプラセボを皮下投与した。2 回目以降は、CSL312 と同用量のプラセボを予定日に月 1 回皮下投与した。

本試験で投与した治験薬のロット番号の一覧は総括報告書（5.3.5.1 3001 CSR Listing 16.1.6）に示す。

治療期間：

治療期：6 ヵ月間

評価項目：

主要評価項目：

Day 1 から Day 182 まで（6 ヵ月間）の CSL312 又はプラセボのいずれかを月 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

副次評価項目：

- Day 1 から Day 182 まで（6 ヵ月間）の CSL312 又はプラセボのいずれかを月 1 回投与された被験者における観察期に対する月間 HAE 発作回数の減少率（50%以上、70%以上、90%以上又は 100%［無発作］）、並びに前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の月間 HAE 発作回数の減少率
- Day 1 から Day 182 まで（6 ヵ月間）の CSL312 又はプラセボのいずれかを月 1 回投与された被験者における要時治療を要した月間（及び年間）HAE 発作回数、並びに前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の要時治療を要した月間（及び年間）HAE 発作回数
- Day 1 から Day 182 まで（6 ヵ月間）の CSL312 又はプラセボのいずれかを月 1 回投与された被験者における中等度又は重度の月間（及び年間）HAE 発作回数、並びに前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の中等度又は重度の月間（及び年間）HAE 発作回数
- CSL312 又はプラセボのいずれかを月 1 回投与された被験者における前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の月間（及び年間）HAE 発作回数。6 ヵ月間の治療期のプラセボ群に対する CSL312 群の月間 HAE 発作回数の相対減少率、並びに治療期の前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の相対減少率。
- SGART で「著明な改善」、「中等度の改善」、「軽度の改善」、「ほぼ改善なし」又は「改善なし」と評価した被験者の割合に基づく、治療期終了時点（Day 182）の CSL312 及びプラセボの治療反応性の分布の比較

- 追跡期来院又は最終来院までの全治療期中の CSL312 又はプラセボ投与時に所定の安全性イベントが発現した被験者数及び割合

統計解析：

両側 Wilcoxon 検定（α=5%）で約 90%の検出力を確保するためには 6 ヵ月間の治療期を完了する C1-INH HAE 1 型及び 2 型の被験者 40 例が必要であった。被験者を CSL312 群とプラセボ群に 3：2 の比でランダム化した。月間 HAE 発作回数は、CSL312 を投与された被験者で 0.3125 回、プラセボを投与された被験者で 1.3 回と仮定した。プラセボ又は CSL312 を投与された被験者の月間 HAE 発作回数は Poisson 分布に従うと仮定した。

治療期に 3：2（CSL312：プラセボ）の比で青少年被験者約 5 例をランダム化することを目標とした。十分な安全性データを確保し、青少年被験者の本試験への参加の実現可能性を高め、また青少年被験者を含む 40 例以上が本試験を完了することを目的として、20 例を追加してランダム化することとした。目標数の青少年被験者をランダム化することができなかった場合には、成人被験者をランダム化して目標被験者数を達成することとした。

連続変数は、平均値及びその 95% CI、標準偏差、範囲、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数、欠測値及び非欠測値の数を用いて要約した。

PK 及び PD データの GCV%は百分率で示した。PK 及び PD データについて幾何平均及びその 90% CI を算出した。幾何平均の 90% CI は、データを対数変換し、対数変換したデータの平均値の 90% CI の下限及び上限を算出し、その後下限及び上限を逆変換し算出した。カテゴリカルデータは度数及び割合を用いて要約した。

有効性の主要解析

主要評価項目は、ITT Analysis Set（主要）及び PP Analysis Set（補足的）を用いて解析した。副次評価項目は、ITT Analysis Set を用いて要約した。PRO に関するすべての探索的評価項目は ITT Analysis Set、その他の探索的有効性評価項目は、Safety Analysis Set を用いて要約した。

CSL312 及びプラセボの 6 ヵ月間の治療期中の月間及び年間 HAE 発作回数の記述統計量（中央値、平均値及び対応する 95% CI）を投与群別に示した。

本試験の主要な関心は、被験者が要時治療薬による HAE 発作の治療が許容される状況下で、治療期（Day 1～Day 182）中の CSL312 の治療効果を評価することである。本試験の主要な関心に合わせて、主要 estimand は治療方針ストラテジーを適用した。有効性の主要評価項目における CSL312 とプラセボの差を検定するため、両側 Wilcoxon 検定（α=5%）を用いて CSL312 群とプラセボ群の 6 ヵ月間の月間 HAE 発作回数を比較した。

感度分析として、Poisson 分布を仮定したカウントデータに対する一般化線型モデルを用いて CSL312 群とプラセボ群の 6 ヵ月間の月間 HAE 発作回数を比較した。観察期の月間 HAE 発作回数を共変量とし、対数変換後の投与期間をオフセット変数として含めた。このモデルにより過分散を考慮した。

PP Analysis Set を主要 estimand の補足的解析に用いた。

部分集団解析

本試験では日本人被験者が 5 例以上組み入れられた場合、日本人集団における部分集団解析を実施する計画とした。

本試験には 5 例以上の日本人被験者が組み入れられたため、日本人集団を対象として、有効性の主要評価項目（治療期の月間 HAE 発作回数）及び 2 つの有効性の副次評価項目（治療期の発作回数の減少率及び要時治療を要した月間 HAE 発作回数)、並びに TEAE の概要について部分集団解析を実施した。また、日本人被験者／外国人被験者を対象として CSL312 の血漿中濃度を要約した。CSL312 の血漿中濃度を、さらに年齢カテゴリー［青少年（12～17 歳）及び成人（18 歳以上)］で層別化し、要約した。

多重性

主要評価項目及び 3 つの副次評価項目（月間 HAE 発作回数の相対減少率、前半 3 ヵ月間の月間 HAE 発作回数の減少率が 100%の被験者［無発作］の割合及び SGART）をそれぞれ両側有意水準 5%で階層手順を用いて検定した。階層手順に基づく仮説検定のプロセスは次の通りである。

（1） 主要評価項目に関連する帰無仮説である 1 つ目の検定（H01）を実施し、H01 を棄却できた場合（両側 p 値が 0.05 未満）にのみ、2 つ目の検定（H02）を実施する。
（2） H02 を棄却できた場合にのみ、3 つ目の検定（H03）を実施する。
（3） H03 を棄却できた場合にのみ、4 つ目の検定（H04）を実施する。

PK/PD の解析

血漿中 CSL312 濃度は、個々の被験者ごとに一覧表にし、測定時点別に要約した。時間に対する CSL312 の個々の血漿中濃度及びその平均値を線形スケール及び片対数スケールでプロットした。血漿中 CSL312 濃度は、記述統計量（平均値、標準偏差、変動係数（%)、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位数及び第 3 四分位数、並びに幾何平均及び 90% CI）を用いて要約した。

PD データは PD Analysis Set を用いて要約した。CSL312 の PD については FXIIa が介在するカリクレイン活性及び FXII 濃度を評価した。記述統計量（平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位数及び第 3 四分位数、並びに幾何平均及び 90% CI）を用いて、測定時点及び投与群別に要約した。すべての PD の濃度データを被験者別に一覧に示した。

血漿中濃度の平均（標準偏差）／活性―時間プロファイルを、測定時点に対してプロットした。FXIIa が介在するカリクレイン活性（ベースラインに対する比率［%］）を表、図及び一覧表に示した。

安全性の解析

安全性データは Safety Analysis Set を用いて要約した。発現日時が治験薬の初回投与後である有害事象を TEAE とみなした。発現日が欠測、若しくは発現日又は発現時刻の報告が不完全な有害事象も、その部分的な報告により当該有害事象が治験薬の初回投与前に発現したことが明らかでない限り、worst-case principle に従い TEAE とみなした。すべての有害事象を一覧表に示したが、解析には TEAE のみを含めた。被験者数及び割合、TEAE の件数並びに 1 回投与当たり及び 1 人年当たり（該当する場合）の TEAE の発現件数を要約した。

結果：

被験者の内訳：

3001 試験では、C1-INH HAE 被験者 80 例が文書による同意後、適格性を確認するためにスクリーニングされ、76 例が観察期に移行した。観察期に移行した被験者のうち、11 例は治療期に移行しなかった。観察期を完了した 65 例が治療期へ移行し、盲検下で、CSL312 群又はプラセボ群のいずれかに 3：2 の比でランダム化された。

（1） CSL312 群：39 例（CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与）

（2） プラセボ群：26 例（CSL312 と同用量のプラセボを月 1 回皮下投与）

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。ランダム化後、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。プラセボ群の 3 例が被験者の希望により投与を中止した。

本試験を完了したのは 60 例（CSL312 群 38 例、プラセボ群 22 例）で、このうち 57 例が非盲検継続投与試験である 3002 試験に移行した。

人口統計学的特性：

ITT Analysis Set の C1-INH HAE 被験者 64 例のうち、女性が過半数（38 例［59.4%］）であった。被験者のほとんどが白人（55 例［85.9%］）、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。全被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 41.2（15.92）歳であり、範囲は 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 であり、範囲は 18.7～52.7 kg/m^2 であった。すべての被験者の人口統計学的特性について投与群間で類似していた。

有効性：

本試験の有効性の結果は、HAE 被験者に対して、CSL312 200 mg を HAE 発作の予防薬として月 1 回皮下投与することを支持するものであった。CSL312 群では、プラセボ群と比較して、月間 HAE 発作回数が統計的に有意に低かった。CSL312 群では、プラセボ群と比較して、HAE 発作の頻度、要時治療を要した HAE 発作回数、重度の HAE 発作回数が低かった。プラセボと比較した CSL312 の治療効果は、6 ヵ月間の治療期間全体に加えて前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間のいずれの治療期間でも認められことから、CSL312 は早期に治療効果を示し、効果は治療期間を通じて概して維持された。

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正式な検定を実施した結果、すべての帰無仮説は棄却された。CSL312 群では月間 HAE 発作回数がプラセボ群と比較して統計的に有意に低く（H01：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定）、本試験は主要目的を達成した。検定したすべての副次評価項目は階層手順における検定条件を満たし、プラセボ群と比較して、CSL312 群は月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率が統計的に有意であり（H02：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定）、前半 3 ヵ月間の無発作の被験者の割合が高く（H03：p<0.001、Fisher の正確検定）、治療期終了時に SGART の「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した被験者の割合が高かった（H04：p<0.001、カイ二乗検定）。

有効性の主要評価項目の結果から、CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与は、プラセボと比較して、月間 HAE 発作回数を統計的に有意に減少させることが示された（H01：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定）。主要評価項目の感度分析では、月間 HAE 発作回数（平均）のプラセボ群に対する CSL312 群の比は 0.108 回（95% CI：[0.0477, 0.2441]回）であり、CSL312 群で有益な効果を示した。

有効性の副次評価項目の結果から、観察期に対する治療期（6 ヵ月間）の月間 HAE 発作回数の減少率が 50%以上の被験者（レスポンダーと定義）の割合は、CSL312 群のほとんど（94.9%）であるのに対し、プラセボ群では 33.3%であった。CSL312 群で月間 HAE 発作回数の減少率が 70%以上の被験者の割合は、50%以上の被験者の割合と同等であった。月間 HAE 発作の減少率が 90%以上の被験者は、CSL312 群で 74.4%、プラセボ群で 8.3%であった。CSL312 群ではプラセボ群と比較して治療期（6 ヵ月間）の月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率は−86.51%であり、統計的に有意であった（H02：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定）。治療期（6 ヵ月間）に無発作であった被験者（観察期間に対する減少率が 100%）の割合は、CSL312 群では 61.5%であったのに対し、プラセボ群では 0%であった。治療期前半 3 ヵ月間の無発作被験者の割合は、CSL312 群とプラセボ群の間に統計的な有意差が認められ（71.8% vs 8.3%、H03：p<0.001、Fisher の正確検定）、CSL312 は早期に治療効果を示した。CSL312 群では、治療期後半 3 ヵ月間の無発作の被験者の割合は、前半 3 ヵ月間と同等であり、治療効果は治療期間を通じて概して維持された。

治療期（6 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、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。治療期（6 ヵ月間）の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。

CSL312 群は、プラセボ群と比較して、前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間で、月間 HAE 発作回数が大きく減少した。前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月間の HAE 発作回数（平均）のプラセボ群に対する CSL312 群の比は、前半 3 ヵ月で 0.108（95% CI：[0.0457, 0.2573]）、後半 3 ヵ月で 0.112（95% CI：[0.0464, 0.2690]）であり、CSL312 群の有益な効果がみられた。

投与終了時（Day 182）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（81.6%）とプラセボ群（33.3%）との間に統計的有意差が認められた（H04：$p<0.001$、カイ二乗検定）。

副次評価項目の補足的解析結果は以下の通りである。月間 HAE 発作回数の減少率、減少率が 50%以上、70%以上、90%以上の被験者数及び割合、要時治療を要した月間 HAE 発作回数、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数は、治療期前半 3 ヵ月間と後半 3 ヵ月間で類似しており、CSL312 は早期の治療効果を示し、その効果は治療期間を通じて概して維持された。

探索的解析では、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が、CSL312 群では Day 1 以降で 61.5%、Day 14 以降で 64.1%と多くの被験者が無発作であった。また、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。

全般的に、CSL312 群では、プラセボ群と比較して QoL が改善された。AE-QoL 質問票では、6 ヵ月間の治療期終了時の平均スコア及び臨床的に意義のある改善を達成した被験者の割合は、CSL312 群でプラセボ群よりも高かった（全領域［機能、疲労と気分、恐怖と羞恥心、栄養］及び合計スコア、各治療効果に関する名目上の p 値：$p<0.05$）。EQ-5D-5L 質問票では、各健康状態の QOL 値及びビジュアルアナログスケールの平均スコアは、CSL312 群がプラセボ群と比較して改善傾向（健康状態が良好であることを示している）を示した。ベースライン（Day 1）の WPAI:GH スコアは投与群間で不均衡であったが、日常活動障害の平均スコアについては、CSL312 群で、Day 1 から Day 182 の変化量において正式な検定でないものの統計的に有意な改善が認められた。

IGART を用いた探索的解析では、治験責任医師が「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した被験者の割合は、CSL312 群で 92.3%、プラセボ群で 26.1%であり、投与群間で臨床的に意義のある差が認められた（名目上の p 値：$p<0.001$）。

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 C_{trough} は全被験者で概ね一定であった。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。CSL312 投与後に FXIIa を介在するカリクレイン活性の阻害が認められた。

安全性：

本試験で CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。安全性シグナルや懸念は特定されなかった。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。重度で重篤な有害事象である HAE が発現した CSL312 群の 1 例を除き、すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。重度で重篤な有害事象である HAE の転帰は回復で、治験薬との因果関係は否定された。本事象は本試験で認められた唯一の重篤な有害事象であった。妊娠、死亡又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。治験実施計画書で規定した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）が認められた被験者はいなかった。CSL312 群で TEAE として報告された aPTT 延長はなかった。CSL312 の作用機序から aPTT のわずかな上昇が予測されている。概して、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した被験者では、aPTT 延長はプロトロンビン時間の異常変動を伴わなかった。

結論：

C1-INH HAE 被験者において、CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与は、治療期（6 ヵ月）中、安全性及び忍容性は良好であり、かつ HAE 発作の予防に対して有効性が認められた。CSL312 の有効性は、複数の有効性評価項目で一貫して認められた。治療期間前半及び後半 3 ヵ月間のデータから、CSL312 は早期に治療効果を発揮し、その効果は治療期間を通じて概して維持されることが示された。

2.7.6.1.2 3002 試験（評価資料）

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

治験調整医師：

Timothy J Craig, MD

500 University Drive

Hershey, PA 17033, United States

公表文献：

該当なし

試験期間：	**開発の相：**
最初の被験者の来院：2021 年 3 月 29 日 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）	第 3 相

目的：

主要目的：

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 皮下投与の長期安全性を評価することである。

副次目的：

本試験の副次目的は、以下の通りである。

(1) 長期有効性（被験者による治療反応性の評価を含む）

(2) 長期安全性

探索的目的：

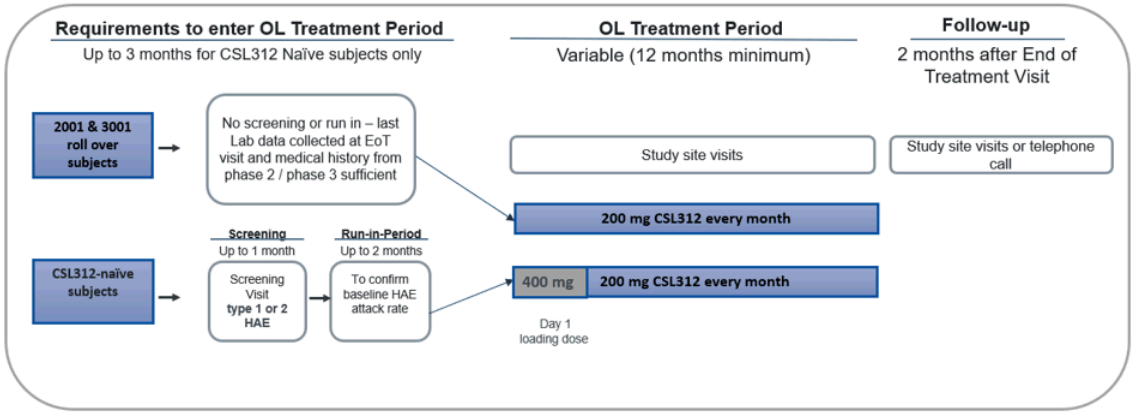
本試験の探索的目的は、HAE 被験者における CSL312 投与に関連する有効性及び QoL を評価することである。PK 及び PD も評価した。

試験デザイン：

本試験は、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。

- 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」）

本試験は国際共同試験として実施した。以下の図に示すように、本試験はスクリーニング期（新規登録被験者のみ）、観察期（新規登録被験者のみ）、非盲検治療期及び追跡期の 4 期で構成された。



EoT = end of treatment; HAE = hereditary angioedema; OL = open-label

スクリーニング期：文書による同意取得後、CSL312 投与歴のない新規登録被験者は、スクリーニング期（最長 1 ヵ月間）において本試験への組入れに対する適格性を判定した。

観察期：スクリーニング後、適格被験者は、観察期（1～2 ヵ月間）に移行し、基礎疾患の状態の確認及び治療期参加に対する適格性の評価を受けた。被験者は、観察期（最短 1 ヵ月間）を完了しなければならなかった。さらに、治療期への移行に適格となるためには、被験者は観察期に HAE 発作を 2 回以上発現する必要があった。観察期の最初の 1 ヵ月間（必須）に HAE 発作が 2 回以上発現した被験者は治療期へ移行することができた。
観察期の最初の 1 ヵ月間に HAE 発作が発現しなかった被験者は、最長 2 ヵ月間観察期に留まった。治療期への移行に適格となるには、その間に HAE 発作が 2 回以上発現しなければならなかった。観察期中、被験者は HAE 発作予防薬を使用することはできないが、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であれば、当該薬剤を HAE 発作治療のための要時治療薬として使用することができた。

治療期：適格性基準を満たした被験者は、観察期後、治療期へ移行した。それぞれの治験実施計画書に従って 3001 試験及び 2001 試験を完了した被験者は、直接 3002 試験の非盲検治療期へ移行することにより治療を継続する機会を得られた。治療期では、CSL312（200 mg）を月 1 回皮下投与した。CSL312 投与歴のない新規登録被験者には、Day 1 来院時に初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）、その後は月 1 回 200 mg を皮下投与した。治

療期の期間は被験者により異なったが、いずれの被験者も CSL312 を 12 ヵ月以上投与することとした。

追跡期：治療期終了来院の約 2 ヵ月後に被験者に連絡を取り、最終の試験評価を完了する。

被験者数：

予定：約 150 例（日本人被験者 8 例を含む）。CSL312 を 100 例以上に 12 ヵ月以上投与することとした。

結果：161 例（日本人被験者 12 例及び青少年被験者 10 例を含む）が治療期に移行。

診断及び主な選択基準：

観察期：

CSL312 投与歴のない新規登録被験者は、本試験の観察期へ移行するためには以下の選択基準をすべて満たすこととした。

（1） 被験者本人又は代諾者から文書による同意を得ることができる。治験実施計画書のすべての要件を遵守する意思があり、遵守できる。必要に応じて被験者本人からアセントを得ることができる。

（2） 男性又は女性

（3） 文書による同意（未成年者の場合はアセント）取得時に 12 歳以上

（4） C1-INH HAE の確定診断（a)、b)及び c)）を受けている

a） HAE（蕁麻疹を伴わない皮下又は粘膜の非そう痒性腫脹エピソード）と一致する既往が記録されている

b） C1-INH タンパク量又は C1-INH 活性が基準値の 50%以下であることが医療記録に記録されている

c） C4 タンパク量が基準値下限未満であることが医療記録に記録されている

（5） スクリーニング前 3 ヵ月間に HAE 発作が 3 回以上発現したことが医療記録に記録されている

注：被験者がスクリーニング前 3 ヵ月間に HAE の予防治療を受けている場合には、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

治療期：

CSL312 投与歴のない新規登録被験者は、以下の基準をすべて満たす場合に観察期の終了及び治療期への移行に適格とした。

（1） 観察期に 1 ヵ月以上参加した

（2） 観察期の月間 HAE 発作回数の平均値が 1 回以上であった（HAE 発作が 2 回以上発現した）

（3） スクリーニング期に実施した血液学的検査、生化学検査又は尿検査で治験責任医師等により臨床的に意義のある臨床検査値異常がなかった

（4） スクリーニングで C1-INH 活性、C1-INH タンパク量及び C4 タンパク量が確認された

注：患者の AST 又は ALT の値が基準値上限の 2 倍以上であっても、その値を説明でき、臨床的に意義のある異常値でない場合には、参加に適格となる場合がある

2001 試験又は 3001 試験をそれぞれの治験実施計画書に従って完了した被験者は、それらの試験から直接本試験へ移行し、治療期の Day 1 から開始することとした

治験薬の用法及び用量、ロット番号：

CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した。CSL312 投与歴のない新規登録被験者では、Day 1 来院時に初回用量として CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を、その後は CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与した。

本試験で投与した治験薬のロット番号一覧は総括報告書（5.3.5.2, 3002 iCSR2 Listing 16.1.6.1）に示す。

治療期間：12 ヵ月以上

評価項目：

主要評価項目：

C1-INH HAE 被験者における TEAE

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で比較した月間 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、中等度又は重度の月間（及び年間）HAE 発作回数、SGART、TEAE、因果関係のある TEAE、試験中止に至った TEAE、重症度別の TEAE、特に注目すべき有害事象（血栓塞栓症、異常出血、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、抗ガラダシマブ抗体、有害事象として報告された臨床検査所見、nC1-INH HAE 被験者における TEAE

探索的評価項目：

有効性の探索的評価項目：CSL312 投与歴のない新規登録被験者における Day 1 後及び Day 14 後の初回発作までの期間

QoL の探索的評価項目：PRO（AE-QoL 質問票、WPAI:GH 質問票及び TSQM II 質問票）及び IGART

PK 及び PD の探索的評価項目：所定の時点での CSL312 濃度、所定の時点での FXIIa が介在するカリクレイン活性、CSL312 の PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}30days}$）

統計解析：

主要評価項目の解析：

C1-INH HAE 被験者における TEAE は、TEAE が発現した被験者数及び割合、件数、並びに投与当たり及び人年法による発現率を要約した。TEAE の要約には、TEAE、重篤な有害事象、死亡、治験薬投与後 24 時間以内に発現した TEAE、因果関係のある TEAE、試験中止に至った TEAE、重症度別の TEAE、転帰別の TEAE、特に注目すべき有害事象（血栓塞栓症、異常出血、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）を含めた。主要評価項目において COVID-19 の影響を評価するため、感度分析として COVID-19 に関連するすべての有害事象を除外した TEAE の要約並びに器官別大分類及び基本語別の要約を同様に作成した。

副次評価項目の解析：

有効性：月間（及び年間）HAE 発作回数を、中央値（主要解析）及び平均値（副次解析）を対応する 95% CI とともに記述統計量で示した。レスポンダー及び非レスポンダーの例数及び割合を対応する 95% CI とともに示した。観察期に対する治療期の HAE 発作回数の減少率が 50%以上である被験者をレスポンダーに分類した。また、減少率が 70%以上及び 90%以上の被験者の例数及び割合を 95% CI とともに示した。要時治療を要した月間 HAE 発作回数を、特定の薬剤を服用した被験者の例数及びその割合、並びに全被験者における特定の要時治療薬の総使用回数とともに要約した。中等度又は重度の月間 HAE 発作回数を要約した。SGART の結果は来院別に要約した。

月間 HAE 発作回数、観察期に対する治療期の HAE 発作回数の減少率及び要時治療を要した月間 HAE 発作回数について部分集団解析を実施した。部分集団の内訳は、日本人被験者、成人被験者（18 歳以上）、青少年被験者（12～17 歳）、アジア人被験者、非アジア人被験者、CSL312（プラセボを含む）投与歴の有無、並びに過去に参加した試験及びその治療とした。さらに、SGART の解析は、日本人集団、成人被験者（18 歳以上）、青少年被験者（12～17 歳）、アジア人、非アジア人及び CSL312 投与歴の有無について実施した。

安全性：

安全性の主要評価項目の解析を、nC1-INH HAE 被験者に対しても同様に実施した（COVID-19 に関連する表及び一覧表を除く）。TEAE 発現割合の部分集団解析を、青少年被験者、日本人被験者、中国人被験者、アジア人被験者／非アジア人被験者の部分集団に対して実施した。

ベースラインからの変化を含む臨床検査値の評価を要約し、一覧表として示した。血液学的検査、生化学検査、凝固検査、尿検査及び免疫原性検査の要約表を別途作成した。ベースラインからの変化を含むバイタルサイン値（血圧［収縮期及び拡張期］）、呼吸数、脈拍数、体温、身長及び体重を要約し、一覧表として示した。

探索的評価項目の解析：

探索的に QoL 評価項目を要約し、一覧表として示した。

イベント発現までの期間の解析（Kaplan-Meier 曲線を含む）を、CSL312 投与歴のない新規登録被験者に対して示した。

CSL312 血漿中濃度を要約し、表、図及び一覧表に示した。CSL312 投与歴のない新規登録成人被験者を対象とした部分集団解析では、初回用量の皮下投与後の CSL312 の PK 特性を更に明らかにするため、追加の PK/PD 用検体を採取し、ノンコンパートメント PK 解析を用いて C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}30days}$ を算出した。

FXIIa が介在するカリクレイン活性を個々の被験者ごとに一覧表にし、測定時点、部分集団及び初回用量 400 mg の投与有無別に要約した。FXIIa が介在するカリクレイン活性（ベースラインに対する比率［%］）を表、図及び一覧表に示した。

結果：

本中間報告書は 2023 年 2 月 13 日時点で得られている CSL312 の安全性、有効性、PK 及び PD の成績をまとめたものである。また、青少年被験者を対象とした 3 回目の中間解析を、青少年被験者 10 例中 8 例（80%）が 12 ヵ月以上の曝露期間を完了した時点（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）で実施している。この解析は小児臨床試験に付随する規制対応として、安全性の主要解析、その他の安全性の解析及び特定の有効性の解析に限定された。

被験者の内訳：

全体で 171 例から文書による同意を取得した。その内訳は、先行試験から移行した被験者が 92 例、新規登録被験者が 79 例であった。青少年 10 例を含む 161 例が治療期に移行した。161 例の内訳は、2001 試験から移行した被験者が 35 例、3001 試験から移行した被験者が 57 例、及び新規登録被験者が 69 例であった。2023 年 2 月 13 日時点で、本試験は実施中であり、3 例が試験を完了し、11 例が投与を早期中止し、147 例（このうち 119 例の曝露期間は 12 ヵ月以上）が試験を継続中である。

人口統計学的特性：

治療期に移行した 161 例の過半数が女性（161 例中 101 例［62.7%］）であり、ほとんどが白人（161 例中 135 例［83.9%］）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（161 例中 150 例［93.2%］）であった。アジア人は 22 例（13.7%）であり、このうち日本人は 12 例であった。被験者全体の平均年齢（標準偏差）は 42.3（15.31）歳、範囲は 13～73 歳、青少年（17 歳以下）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 であり、範囲は 17.8～50.0 kg/m^2 であった。

安全性：

本試験のデータカットオフ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 被験者に対して HAE 発作の予防として CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与の間隔で継続使用することは、安全で良好な忍容性であることが示された。

本報告書の時点で、161 例中 119 例（73.9%）が CSL312 を 12 ヵ月以上投与されていた。また、161 例中 131 例（81.4%）が CSL312 を 12 回以上皮下投与されていた。曝露期間の中央値は 13.83 ヵ月（範囲：3.0～21.1 ヵ月）であった。

C1-INH HAE 被験者（159 例）における安全性の主要解析では、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例に 3 件（COVID-19 が 2 件、HAE 発作が 1 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、転帰は回復であった。治験責任医師が治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象と評価した有害事象はなかった。注射部位刺激感（中等度）及び気分動揺（重度）により 2 例が投与を中止し、いずれの事象も治験薬との因果関係はありと判断された。妊娠が 1 例で報告され、パートナーの妊娠が 4 例で報告された

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。CSL312 の皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 159 例中 54 例［34.0%］に 108 件認められた。ほとんどの TEAE は治験薬との因果関係が否定された。治験薬と因果関係のある TEAE は 159 例中 21 例（13.2%）に 52 件認められ、多くの被験者（21 例中 14 例）に「注射部位反応」が認められた。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。重度の TEAE が 159 例中 9 例（5.7%）に 13 件認められたが、いずれも転帰は回復であった。

安全性の副次解析では、C1-INH HAE 被験者（159 例）に FXII HAE 被験者（2 例）を加えた 161 例における TEAE を解析した。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。

全体的な安全性プロファイルは青少年被験者と成人被験者で同様であった。青少年被験者において、死亡、重篤な有害事象及び CSL312 の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

日本人被験者、中国人被験者及びアジア人被験者における CSL312 の安全性プロファイルは全集団と同様であった。死亡及び CSL312 の投与中止に至った TEAE 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ついて、治療期間を通じて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。

治験薬投与後に低いレベルの抗ガラダシマブ抗体が 5 例に認められたが、CSL312 の PK、PD、安全性及び有効性に対する影響は認められなかった。

有効性：

データカットオフ（全被験者 2023 年 2 月 13 日、青少年被験者 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で実施中の本試験の 161 例（曝露期間の中央値 13.83 ヵ月、最大値 21.1 ヵ月）から得られた有効性の中間解析の結果は、HAE 被験者の HAE 発作の予防において CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与することを支持するものであった。本報告書のデータカットオフ時点で、CSL312 の有効性はすべての評価項目で示され、様々な部分集団で一貫していた。先行試験である 2001 試験及び 3001 試験から移行した被験者は、長期にわたり投与のベネフィットを得られた。新規登録被験者でも CSL312 投与歴のある被験者と同等の有効性が示された。CSL312 の治療効果は初回投与後に認められ、多くの被験者が無発作であり、月間 HAE 発作発現回数も一定して低く、また 3 ヵ月ごとの月間 HAE 発作回数の減少率も高く推移し、その治療効果は試験を通して維持された。全体で、ほとんどの被験者がレスポンダーであり、減少率が 90%以上のレスポンダーは 85.1%であった。青少年被験者及び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。

PK 及び PD：

CSL312 200 mg を皮下投与後の定常状態における CSL312 の C_{trough} は概ね一定であった。初回投与として CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与したとき、T_{max} の中央値は 167.75 時間であった。C_{max} の平均値は 24.511 µg/mL、及び $AUC_{0\text{-}30\ days}$ の平均値は 10,684.5249 h*µg/mL であった。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。

CSL312 の 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。

結論：

本長期試験の有効性及び安全性の中間解析結果は、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、成人及び青少年の HAE 被験者に対する HAE 発作予防として、CSL312 200 mg（初回用量 400 mg）の月 1 回皮下投与を支持するものであった。

2.7.6.1.3　2001 試験（評価資料）

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

治験調整医師：

Dr Timothy Craig
Penn State College of Medicine
500 University Dr, H41
Hershey, PA 17033, United States

公表文献：

Craig T, Magerl M, Levy DS, Reshef A, Lumry WR, Martinez-Saguer I, et al. Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2022 Feb 24;399(10328):945-55.

試験期間：	**開発の相：**
最初の被験者の来院：2018 年 10 月 29 日 最後の被験者の来院：2021 年 10 月 15 日	第 2 相

目的：

主要目的：

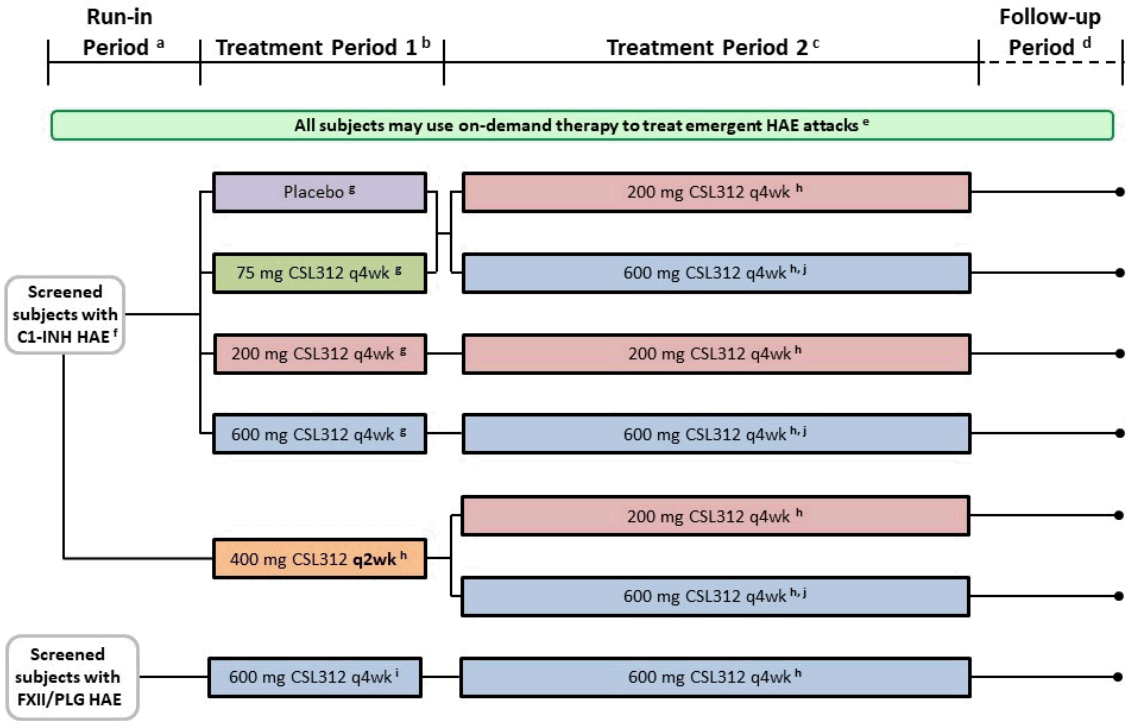
C1-INH HAE 被験者を対象として、HAE 発作の予防における CSL312 の有効性を評価する

副次目的：

（1） 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
（2） C1-INH HAE 被験者における CSL312 の PK を評価する
（3） C1-INH HAE 被験者における CSL312 の安全性及び忍容性を評価する

試験デザイン：

本試験は 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複数の用法及び用量の 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。以下の図に示すように、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で構成された。



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；q2wk＝2 週に 1 回；q4wk＝4 週に 1 回

a スクリーニング後、適格被験者は、観察期（4～8 週間）へ移行し、基礎疾患の状態の確認及び治療期 1 への移行のための適格性の評価を受けた。
b 治療期 1 は、約 13 週間であった。被験者は、観察期 9 週目（Day 57）の電話連絡後、14 日以内に治療期 1 へ移行した。
c 治療期 1 へ移行した全被験者が治療期 2 へ移行できることとした。治療期 2 は 44 週間以上で、被験者が移行可能な CSL312 の他の臨床試験が開始されるまで、又は現在の試験が中止されるまで延長された。
d 被験者の治療期終了来院から約 14 週間後に追跡期来院を実施した。
e 本試験期間中に HAE 発作が発現した場合、被験者は、過去に実際に使用し有効であった薬剤を使用することができた。治験責任医師は、試験に参加している被験者が確実に自身の HAE 発作を管理できるようにしなければならなかった。
f C1-INH HAE 被験者では、最初の 32 例がプラセボ又は CSL312 75 mg、200 mg 若しくは 600 mg の 4 週に 1 回投与にランダム化された後に、最大 8 例を CSL312 400 mg の 2 週に 1 回投与に割り付けることとした。
g 被験者に盲検下で治験薬を投与した。これらの被験者には、治療期 1 で治験薬の初回用量を静脈内投与し、その後治験薬を 4 週に 1 回皮下投与した。
h 被験者に非盲検で CSL312 を投与した。
i 被験者に非盲検で CSL312 投与した。これらの被験者には、治療期 1 で治験薬の初回用量を静脈内投与し、その後治験薬を 4 週に 1 回皮下投与した。
j CSL312 600 mg を投与されているすべての C1-INH HAE 被験者の用量は、治験実施計画書改訂第 2 版において、次回の規定試験来院時から CSL312 200 mg の 4 週に 1 回皮下投与に減量した。

文書による同意取得後、スクリーニング期において観察期への移行に対する被験者の適格性を判定した。スクリーニングは、観察期初日前 28 日以内に完了した。スクリーニング後、適格被験者は、観察期（4～8 週間）へ移行し、基礎疾患の状態の確認及び治療期 1 への参加に対する適格性の評価を受けた。観察期の初日は、スクリーニング来院と同日とすることを許容した。

治療期 1 への移行に適格となった C1-INH HAE 被験者の最初の 32 例を、以下の投与群のいずれかに、1：1：1：1 の比でランダム化した。

- CSL312 75 mg 群：CSL312 40 mg を静脈内投与（初回用量）後、CSL312 75 mg を 4 週に 1 回の皮下投与
- CSL312 200 mg 群：CSL312 100 mg を静脈内投与（初回用量）後、CSL312 200 mg を 4 週に 1 回の皮下投与
- CSL312 600 mg 群：CSL312 300 mg を静脈内投与（初回用量）後、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回の皮下投与
- プラセボ群：プラセボを静脈内投与（初回用量）後、プラセボを 4 週に 1 回の皮下投与

C1-INH HAE 被験者の最初の 32 例を盲検下でランダム化した後、さらに最大 8 例を CSL312 400 mg を 2 週に 1 回の皮下投与する群（CSL312 400 mg 群）に割り付けることとした。また、最大 10 例の FXII/PLG HAE 被験者を、CSL312 300 mg（初回用量）を静脈内投与後、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回の皮下投与する群に割り付けることとした。

治療期 1 に移行した全被験者が治療期 2 に移行可能とした。治療期 2 は 44 週間以上で、CSL312 の他の臨床試験が開始されるまで、又は本試験が中止されるまで延長した。治療期 2 では、全被験者に非盲検下で CSL312 を投与した。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 を 4 週に 1 回の投与する群又は CSL312 600 mg を 4 週に 1 回の投与する群にランダム化又は割り付けた。

被験者数：

予定：C1-INH HAE 被験者最大 40 例（ランダム化 32 例、非盲検群 8 例）及び FXII/PLG HAE 被験者 10 例を組み入れる。

結果：HAE 被験者 61 例（C1-INH HAE 被験者 54 例、FXII/PLG HAE 被験者 7 例）から同意を得て、スクリーニングを実施した。C1-INH HAE 被験者 38 例及び FXII/PLG HAE 被験者 6 例が観察期を完了し、CSL312 が投与された。

診断及び主な選択基準：

スクリーニング期／観察期

（1） 文書による同意取得時に 18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性

（2） C1-INH HAE（1 型又は 2 型）又は FXII/PLG HAE の確定診断を受けている

（3） C1-INH HAE 被験者は、スクリーニング前の 3 ヵ月間に、連続する 2 ヵ月間に 4 回以上の HAE 発作が医療記録に記録されている
（4） FXII/PLG HAE 被験者は、クリーニング前の 3 ヵ月間に、1 回以上の HAE 発作が医療記録に記録されている

治療期 1
（1） 観察期に 4 週間（28 日）以上参加した
（2） C1-INH HAE（1 型又は 2 型）被験者の場合、中央検査機関による確定診断（C1-INH タンパク量又は C1-INH 活性が基準値下限の 50%未満、及び C4 タンパク量が基準値下限未満であること）を受けている
（3） C1-INH HAE 被験者の場合、観察期の連続する 4 週間以内に HAE 発作が 2 回以上発現すること
（4） FXII/PLG HAE 被験者の場合、観察期に HAE 発作が 1 回以上発現すること
（5） スクリーニング期に実施した血液学的検査、生化学検査又は尿検査の結果から、治験責任医師等により臨床的に意義のある臨床的異常がない

治験薬の用法及び用量、ロット番号：

治験薬は CSL312 とし、治療期 1 はプラセボ対照とした。治療期 1 では、被験者を以下の投与群のいずれかに盲検下でランダム化した。

- CSL312 75 mg 群：CSL312 40 mg を単回静脈内投与（初回用量）し、約 1 週間後から、CSL312 75 mg を 4 週に 1 回皮下投与する群
- CSL312 200 mg 群：CSL312 100 mg を単回静脈内投与（初回用量）し、約 1 週間後から、CSL312 200 mg を 4 週に 1 回皮下投与する群
- CSL312 600 mg 群：CSL312 300 mg を単回静脈内投与（初回用量）し、約 1 週間後から、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与する群
- プラセボ群：プラセボを静脈内投与（初回用量）し、約 1 週間後から、プラセボを 4 週に 1 回皮下投与する群

非盲検群に割り付けられた C1-INH HAE 被験者には、CSL312 400 mg を 2 週に 1 回皮下投与した。FXII/PLG HAE 被験者には、CSL312 300 mg を静脈内投与（初回用量）し、約 1 週間後から CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与した。

治療期 2 では、C1-INH HAE 被験者には、CSL312 200 mg 又は 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与した。治験実施計画書改訂第 2 版以降は、C1-INH HAE 全被験者に、CSL312 200 mg を 4 週に 1 回皮下投与した。FXII/PLG HAE 被験者には、CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与を継続した。

ロット番号は総括報告書（5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.1.6.1 及び Listing 16.1.6.2）に示す。

治療期間：

治療期 1：約 13 週間

治療期 2：44 週間以上（被験者が移行できる CSL312 の他の臨床試験が開始されるまで、又は現在の試験が中止されるまで延長された）

評価項目：

主要評価項目：

- 治療期 1 の C1-INH HAE 被験者におけるプラセボ投与時と比較した CSL312 投与（200 mg 又は 600 mg を 4 週に 1 回投与）時の月間 HAE 発作回数

副次評価項目：

- 治療期 1 における CSL312 又はプラセボを投与したときの C1-INH HAE 被験者のレスポンダーの例数及び割合。「レスポンダー」とは、観察期の月間 HAE 発作回数に対して各被験者の治療期 1 の月間 HAE 発作回数が 50%以上減少した被験者と定義
- 治療期 1 における CSL312 又はプラセボを投与したときの無発作の C1-INH HAE 被験者の例数及び割合
- 治療期 1 における CSL312 又はプラセボを投与したときの C1-INH HAE 被験者の軽度、中等度又は重度の HAE 発作回数、月間 HAE 発作回数並びに割合
- 治療期 1 における CSL312 又はプラセボを投与したときの C1-INH HAE 被験者の要時治療を要した軽度、中等度又は重度の HAE 発作回数、月間 HAE 発作回数並びに割合
- 治療期 1 における CSL312 又はプラセボを投与したときの C1-INH HAE 被験者の規定された時点での血漿中 CSL312 濃度
- 治療期 1 における CSL312 又はプラセボを投与したときの特定の安全性イベントが発現した C1-INH HAE 被験者の数及び割合

統計解析：

治療期 1 において、CSL 200 mg 群とプラセボ群との比較、及び CSL 600 mg 群とプラセボ群との比較で、約 82%の検出力を確保するためには、ランダム化例数として、各投与群（プラセボ群、CSL312 75 mg 群、CSL312 200 mg 群又は CSL312 600 mg 群）に被験者 7 例ずつが必要であった。PK を評価するため、CSL312 75 mg 群を含めた。本投与群は、主に有効性の評価を意図して設定したものではなかった。

連続変数は、例数、平均値、95% CI、標準偏差、25 パーセンタイル、50 パーセンタイル（中央値）、75 パーセンタイル及び範囲（最小値～最大値）で記述した。カテゴリカル変数は頻度及び割合を用いて要約した。

有効性の主要解析：

主要解析は、CSL312 又はプラセボを盲検下で 4 週に 1 回皮下投与（初回用量を静脈内投与後）された C1-INH HAE 被験者のみを対象とした。主要評価項目は、ITT Analysis Set 及び PP Analysis Set を用いて要約した。副次評価項目及び探索的評価項目は、ITT Analysis Set のみを用いて要約した。

月間 HAE 発作回数の記述統計量を、中央値（主要）及び平均値（副次）並びに対応する 95% CI を盲検下での投与群別（プラセボ群、CSL312 75 mg 群、CSL312 200 mg 群又は CSL312 600 mg 群）に示した。

有効性の主要評価項目において、CSL312 200 mg 群又は CSL312 600 mg 群とプラセボ群の差を検定するため、両側 Mann-Whitney 検定を用いて対比較を実施した。

PK/PD の解析：

血漿中 CSL312 の PK パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて算出した。すべての PK パラメータの値を被験者別に一覧にし、記述統計量を来院時点別及び投与群別に示した。

PD バイオマーカーは、PD Analysis Set を用いて来院時点別に要約した。PD バイオマーカーデータについて、被験者別の一覧表を作成した。

安全性の解析：

安全性データは Safety Analysis Set を用いて要約した。

治験薬の静脈内投与開始後、かつ、皮下投与開始前に発現した有害事象は、治験薬の皮下投与開始後に発現した有害事象とは別に解析した。TEAE のみを解析に含めたが、すべての有害事象を一覧に示した。要約には、TEAE が発現した被験者数及び割合、TEAE の件数、並びに 1 回投与当たり及び 1 人年当たりの TEAE の発現件数（該当する場合）を含めた。

結果：

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

HAE 被験者 61 例（C1-INH HAE 被験者 54 例、FXII/PLG HAE 被験者 7 例）が本試験の参加に同意した。C1-INH HAE 被験者 54 例から文書による同意を取得し、観察期への移行の適格性を確認するためスクリーニングを実施した。このうち 2 例は観察期に移行しなかった。観察期に移行した 52 例のうち、14 例は治療期 1 へ移行せず、38 例が観察期を完了し、治療期 1 で以下の投与群にランダム化した。

- CSL312 75 mg 群（盲検）: 9 例
- CSL312 200 mg 群（盲検）: 8 例
- CSL312 600 mg 群（盲検）: 7 例
- CSL312 400 mg 群（非盲検）: 6 例
- プラセボ群（盲検）: 8 例

盲検下で治験薬（CSL312 又はプラセボ）を投与された全 32 例が治療期 1 を完了し、治療期 2 に移行した。非盲検下で CSL312 400 mg 群に割り付けられた全 6 例が治療期 1 を完了し、治療期 2 に移行した。

治療期 1 で CSL312 200 mg 群又は CSL312 600 mg 群のいずれかにランダム化された被験者は、治療期 2 で引き続き CSL312 200 mg 又は 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与された。一方、

治療期 1 でプラセボ群若しくは CSL312 75 mg 群、又は非盲検下で CSL312 400 mg 群にランダム化された被験者は、治療期 2 では CSL312 200 mg 又は 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与される群にランダム化された。治療期 2 に移行した 38 例中 36 例が本試験を完了した。
CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与する群にランダム化されたすべての C1-INH HAE 被験者に対して、治験実施計画書改訂第 2 版以降は CSL312 200 mg の 4 週に 1 回投与に減量することとした。

FXII/PLG HAE 被験者 7 例から文書による同意を取得後、観察期への移行の適格性を確認するためスクリーニングを実施した。観察期へ移行した 7 例中 6 例が観察期を完了し、治療期 1 へ移行した。6 例中 5 例が治療期 1 を完了したが、1 例は有効性の欠如のため治療期 1 中に投与を中止した。治療期 1 を完了した 5 例のうち、3 例が治療期 2 へ移行せず試験を終了した。2 例は治療期 2 に移行し、治療期 2 を完了した。

有効性：

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。探索的解析として、月間 HAE 発作回数を CSL312 200 mg 群（平均値［標準偏差］: 0.05［0.127］）と CSL312 600 mg 群（平均値［標準偏差］: 0.35［0.407］）で比較したが、統計的な有意差はなかった（名目上の p 値：$p=0.082$）。盲検下で CSL312 投与群に割り付けられた 24 例のうち治療期 1 で HAE 発作を発現しなかった被験者は 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、治療期 1 で無発作の被験者はいなかった。CSL312 400 mg 群（非盲検期）では 6 例中 4 例（66.7%）で無発作であった。要時治療を要する HAE 発作は、プラセボ群では全被験者に認められたのに対し、CSL312 75 mg 群では 9 例中 3 例（33.3%）、CSL312 200 mg 群では 8 例中 1 例（12.5%）、CSL312 600 mg では 7 例中 2 例（28.6%）で認められた。CSL312 群全体では、AE-QoL 質問票の合計スコアで臨床的に意義のある改善が認められた。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。

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った。4 例（FXII HAE 被験者 3 例中 1 例、PLG HAE 被験者 3 例中 3 例）は治療期 1 で効果が認められなかったため、治療期 2 に移行しなかった。治療期 2 の終了時点で、FXII HAE 被験者 2 例が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 CSL312 を皮下投与したとき、安全かつ忍容性も良好であっ

た。FXII HAE 被験者 1 例に重篤な有害事象として HAE が認められた。本事象の程度は重度、転帰は回復、治験薬との因果関係は否定された。

安全性：

治療期 1 では、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%］）。すべての TEAE は軽度又は中等度であり、CSL312 群で重度の TEAE は発現しなかった。ほとんどの TEAE は治験薬と因果関係なしと判断された。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 群とプラセボで同程度であった（CSL312 群：24 例中 8 例［33.3%］、プラセボ群：8 例中 3 例［37.5%］）。

治療期 2 では、TEAE は CSL312 200 mg が投与された 36 例中 30 例（83.3%）、400 mg が投与された 3 例中 2 例（66.7%）及び 600 mg が投与された 18 例中 17 例（94.4%）で認められた。治療期 2 のほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。

結論：

C1-INH HAE 被験者では、治療期 1 において、CSL312 は安全で HAE 発作の予防に対して有効であり、治療期 2 でも安全で有効性は持続し、最も曝露期間が長い被験者では 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。

CSL312 皮下投与は、FXII HAE 被験者（3 例）又は PLG HAE 被験者（3 例）のいずれにおいても安全で、忍容性は良好であった。FXII HAE 被験者 2 例では、治療期 2 まで有効性が持続した（CSL312 の投与期間はそれぞれ 95.7 週間及び 108 週間）。PLG HAE 被験者 3 例はいずれも CSL312 の治療に反応しなかった。

2.7.6.1.4　1001 試験（参考資料）

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

治験責任医師：

Dr. Sepehr Shakib

CMAX, a division of IDT Australia Limited Level 5, 18a North Terrace

Adelaide, South Australia 5000 Australia

公表文献：

該当なし

試験期間：	**開発の相：**
最初の被験者の来院：2016 年 10 月 28 日 最後の被験者の来院：2017 年 9 月 22 日	第 1 相

目的：

主要目的：

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

副次目的：

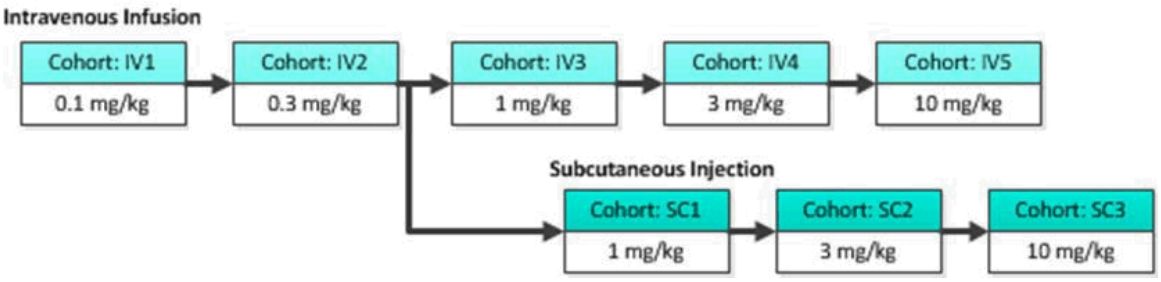
（1） 健康被験者に CSL312 を単回静脈内投与又は皮下投与したときの PK プロファイルの特性を明らかにする

（2） 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

試験デザイン：

本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。本試験は、スクリーニング期（治験薬投与 21 日前に開始）、治療期（実施医療機関で CSL312 を単回静脈内投与又は皮下投与し、3 日間入院）及び追跡期（投与後 85 日間の安全性評価）で構成された。被験者を投与後 85 日（半減期の約 4 倍）まで追跡した。

被験者 48 例を 8 コホート（静脈内投与コホート：5、皮下投与コホート：3）のいずれかにランダム化した（下図）。各コホートは 6 例（CSL312 4 例、プラセボ 2 例）で構成された。5 つの単回静脈内投与コホートの被験者には CSL312 を 0.1、0.3、1、3、10 mg/kg 又はプラセボ（製剤化緩衝液）を投与した。3 つの単回皮下投与コホートの被験者には CSL312 を 1、3、10 mg/kg 又はプラセボ（製剤化緩衝液）を投与した。



IV＝静脈内；SC＝皮下

各静脈内投与コホート及び最初の皮下投与コホートにおいて、センチネル投与を実施した。最初に組み入れられた 2 例（センチネル被験者）を CSL312 群（1 例）又はプラセボ群（1 例）のいずれかにランダム化し、48 時間観察した。その後、治験責任医師及びメディカルモニターは、48 時間の観察期間で得られた安全性データを評価した。安全性に問題がなかった場合、更に 4 例を CSL312 投与群又はプラセボ投与群のいずれかに 3：1 の比でランダム化した。これら 4 例の投与は 2 例目のセンチネル被験者の投与から 48 時間以上経過してから開始した。

コホートの全被験者は治験薬投与後 14 日間観察された。SRC が当該コホート及び先行コホートの安全性、PK、特定の PD データを評価してから、次のコホートを開始した。

被験者数：

予定：48 例

結果：48 例

診断及び主な選択基準：

（1） 文書による同意取得時に 18 歳以上 45 歳以下の男性

（2） 必要なすべての臨床評価（詳細な既往歴及び身体検査）の後に治験責任医師等により健康と判断された者

（3） BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満

治験薬の用法及び用量、ロット番号：

治験薬：CSL312

- 静脈内投与コホート：CSL312 60 mL を 60（±5）分かけて静脈内投与した。用量は 0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg であった。
- 皮下投与コホート：CSL312 を皮下投与した。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。用量は 1、3 及び 10 mg/kg であった。

対照薬：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、静脈内投与又は皮下投与した。

投与期間：

各被験者に CSL312 又はプラセボを単回静脈内投与又は単回皮下投与した。

評価項目：

主要評価項目：

有害事象の発現割合、重症度別及び因果関係別の有害事象の発現割合

副次評価項目：

- PK 評価項目：C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL（静脈内投与）又は CL/F（皮下投与）及び V_z（静脈内投与）又は V_z/F（皮下投与）。該当する場合、皮下投与後のバイオアベイラビリティを算出した。
- 免疫原性評価項目：試験終了来院時に抗ガラダシマブ抗体を有する被験者の割合。

統計解析：

被験者数 48 例は、first-in-human 試験において安全性を評価する上で適切であると考えられた。

安全性の解析：

すべての有害事象の要約は、TEAE のみに限定した。同一の TEAE（基本語）が同一被験者で複数回発現した場合、TEAE の発現例数としてはその基本語に 1 回のみカウントしたが、発現件数としてはすべてカウントした。

血液学的検査、生化学検査及び凝固検査のデータは、各来院時点の実測値及びベースラインからの変化量で要約した。CSL312 を投与したすべての被験者について、各時点の抗ガラダシマブ抗体の発現割合を要約した。12 誘導心電図パラメータ及びバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量について、記述的に要約した。

PK の解析：

- PK パラメータ及び血漿中 CSL312 濃度データを投与方法及び用量別に記述的に要約した。すべての PK パラメータは、実際の検体採取時間を用いて算出した。血漿中濃度の記述統計量には、解析対象集団の被験者数、PK パラメータが算出可能であった被験者数及び全データ数に対する定量下限未満値の割合を含めた。
- PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-t}）の用量比例性を、静脈内投与及び皮下投与について別々に探索的にパワーモデルを用いて評価した。90% CI が、事前に規定した判定基準内（静脈内投与[0.85, 1.15]、皮下投与[0.7, 1.3]）であれば、PK パラメータと用量の間に線形性があると判断することとした。
- CSL312 の AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-last} を、静脈内投与した被験者と皮下投与した被験者で比較した。分散分析モデルを用いて、同一用量（1 mg/kg の静脈内投与と 1 mg/kg の皮下投与等）の静脈内投与と皮下投与間、及び用量を併合した静脈内投与と皮下投与間で比較した。

結果：

被験者の内訳：

本試験には 48 例を組み入れ、ランダム化した。このうち 32 例が CSL312 を投与された。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）であった。16 例にプラセボを投与した。その内訳は、静

脈内投与が 10 例（5 コホートに各 2 例）、皮下投与が 6 例（3 コホートに各 2 例）であった。48 例全例が試験を完了した。

人口統計学的特性：

本試験に組み入れられた健康男性被験者は主に白人、非ヒスパニック又は非ラテン系であった。平均年齢は各静脈内投与コホートで 21～28 歳、各皮下投与コホートで 29～33 歳の範囲であった。各コホートの人口統計学的特性及びベースライン特性に大きな差はなかった。

PK：

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。$t_{1/2}$ の平均値は静脈内投与で約 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。

各被験者に投与された実際の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が、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。

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。

安全性：

全体で、48 例中 43 例（89.6%）に TEAE が発現した。TEAE を発現した被験者は、プラセボ群（16 例中 13 例［81.3%］50 件）よりも、CSL312 群（32 例中 30 例［93.8%］106 件）で多かった。CSL312 又はプラセボの投与後に認められた TEAE のほとんどは、重症度が 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%］）。CSL312 又はプラセボと因果関係ありと評価された TEAE 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 例で継続している 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。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

「注入部位反応」又は「注射部位反応」が認められた被験者の割合は、CSL312 群（32 例中 18 例［56.3%］21 件）でプラセボ群（16 例中 5 例［31.3%］9 件）よりも高く、これは主に皮下投与コホートで認められた事象によるものであった。静脈内投与コホート全体で「注入部位反応」が認められた被験者の割合は、CSL312 とプラセボで同程度であった（いずれの投与群でも 30.0%）。皮下投与コホートでは、CSL312 を皮下投与したすべての被験者に「注射部位反応」が認められたが、プラセボを皮下投与した被験者では 33.3%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。

血栓塞栓症、出血及びアナフィラキシーの事象は認められなかった。

血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査及び補体活性の結果に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。個々の被験者で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。

ベースライン及び本試験中のいずれの時点においても、抗ガラダシマブ抗体陽性の被験者はいなかった。

心電図及びバイタルサインの評価では、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

結論：

健康男性被験者に対して、最大 10 mg/kg の CSL312 を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。CSL312 を単回静脈内投与又は皮下投与したときの PK は線形性を示し、皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 50%、$t_{1/2}$ は約 18 日であった。

2.7.6.1.5　1003 試験（評価資料）

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

治験責任医師：

Amina Z. Haggag MD, FAAFP, CDCES, CPI
Anaheim Clinical Trials
2441 W La Palma Avenue Suite 140
Anaheim, CA 92801
United States

公表文献：

該当なし

試験期間：	**開発の相：**
最初の被験者の来院：2020 年 10 月 29 日 最後の被験者の来院：2021 年 5 月 7 日	第 1 相

目的：

主要目的：

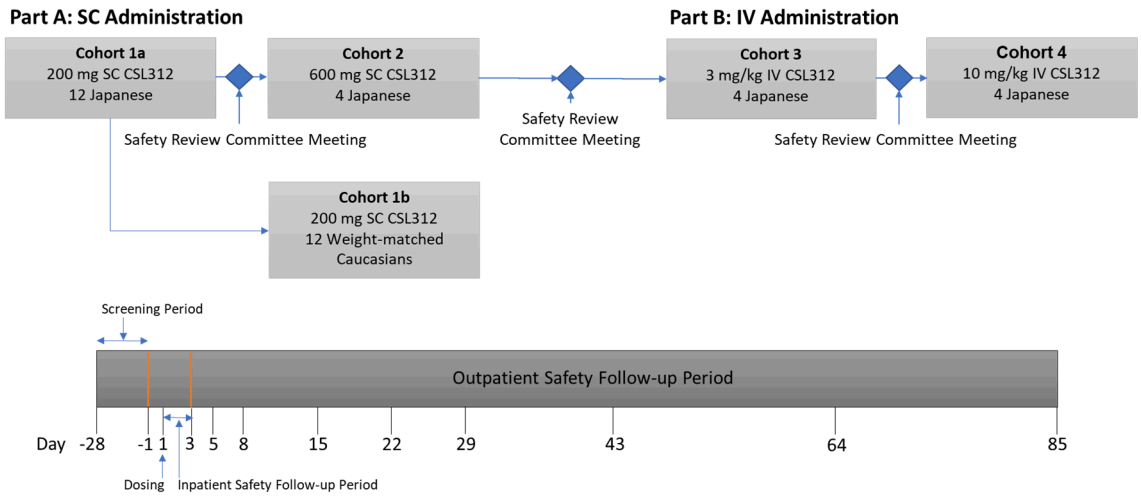
（1） 日本人被験者に CSL312 を皮下投与したときの PK 特性を明らかにする。
（2） 日本人被験者及び白人被験者に CSL312 200 mg を皮下投与したときの PK を比較する。

副次目的：

（1） 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 PK 特性をさらに明らかにする。
（2） 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。
（3） 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）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。
（4） CSL312 を皮下投与（パート A）及び静脈内投与（パート B）したときの安全性及び忍容性を検討する。

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。



IV＝静脈内；SC＝皮下

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 12 例を、それぞれコホート 1a 及び 1b に組み入れ、CSL312 200 mg を皮下投与したときの PK を評価することとした。これは HAE 被験者を対象とした第 3 相試験で評価する予定の維持用量及び投与経路である。白人コホート（コホート 1b）の被験者は、日本人コホート（コホート 1a）の被験者の体重（±15%）と 1：1 の比で一致させた。さらに、本試験ではコホート 1a とコホート 1b に男女各 3 例以上の被験者を組み入れることとした。コホート 2 では、日本人被験者 4 例を組み入れ、CSL312 600 mg を皮下投与することとした。

パート A での投与を完了した後に SRC を開催し、その後パート B を開始した。

パート B は、コホート 3 とコホート 4 に日本人被験者各 4 例（合計 8 例）を組み入れることとした。パート B では CSL312 3 mg/kg 又は 10 mg/kg を静脈内投与した。本投与経路は、第 2 相試験（CSL312_COVID-19 試験）で使用した。

SRC は（治験実施計画書 3.6.1 項参照）、増量するかどうか、増量する場合はその推奨用量を決定し、また、コホート 2 終了後にパート A からパート B への移行の可否を決定するため、コホート 1a からコホート 3 の Day 15 までの安全性及び忍容性の全データを検討した。SRC の役割と責務については、本試験開始前に別文書を作成し詳述した。

被験者数：

予定：

パート A

- コホート 1a（200 mg、皮下投与）：日本人 12 例
- コホート 1b（200 mg、皮下投与）：体重を一致させた白人 12 例
- コホート 2（600 mg、皮下投与）：日本人 4 例

パート B

- コホート 3（3 mg/kg、静脈内投与）：日本人 4 例
- コホート 4（10 mg/kg、静脈内投与）：日本人 4 例

結果：

パート A

- コホート 1a（200 mg、皮下投与）：日本人 12 例
- コホート 1b（200 mg、皮下投与）：体重を一致させた白人 13 例
- コホート 2（600 mg、皮下投与）：日本人 4 例

パート B

- コホート 3（3 mg/kg、静脈内投与）：日本人 4 例
- コホート 4（10 mg/kg、静脈内投与）：日本人 4 例

診断及び主な選択基準：

本試験に参加できる被験者は、18～55 歳の健康な成人男性又は女性とした。日本人の被験者は、日本で生まれ、日本国外に 10 年以上居住したことがなく、両親と 4 人の祖父母が日本人の祖先を持つことと定義した。白人被験者は、両親と 4 人の祖父母がヨーロッパ、中東又は北アフリカ人の子孫で、体重が対照となる日本人被験者と±15%の範囲で一致していることと定義した。全被験者は、スクリーニング時の体重が 50～100 kg で、BMI は 18～30 kg/m^2 とした。

以下に該当する被験者は本試験から除外した。

- 現在感染症に罹患している被験者。
- 有効成分、添加剤、若しくはその他のモノクローナル抗体に対する過敏症の既往歴又はその疑いがある、あるいは食物又は他の薬剤に対する重度のアレルギー反応、血管浮腫、又はアナフィラキシーの既往歴を有する被験者。
- 現在又は過去に臨床的に重大な疾患や障害があり、詳細な病歴、身体検査、バイタルサインの評価、臨床検査、12 誘導心電図からなる必要なすべての臨床評価の後、治験責任医師等が除外すべきと判断した被験者。
- 臨床的に重大な動脈血栓症又は静脈血栓症、出血性疾患の既往歴、スクリーニング時又は Day -1 に治験責任医師等が臨床的に重大であると判断した凝固検査異常を有する被験者。
- スクリーニング時の ALT、AST 又はビリルビンの検査結果が基準値範囲外（再測定により確認）、又は Day -1 の ALT、AST 又はビリルビンの検査結果が基準値範囲外であり、治験責任医師等により臨床的に意義がある異常値と判断された被験者。

治験薬の用法及び用量、ロット番号：

名称	CSL312
一般名	ガラダシマブ
販売名	該当なし
剤形（投与剤形及び有効成分含量を含む）	以下のいずれかを含む注射用滅菌溶液： • プレフィルドシリンジ（1.2 mL）あたり濃度 170 mg/mL の CSL312（皮下投与用、ロット番号 P100275098） • バイアル（2 mL）あたり濃度 100 mg/mL の CSL312（静脈内投与用、ロット番号 P100277712）
投与経路／投与方法	静脈内投与又は皮下投与
製造業者	CSL ベーリング社

治療期間：

単回皮下投与では約 1 分、単回静脈内投与では約 1 時間かけて投与した。

評価項目：

主要評価項目：

日本人被験者及び体重を一致させた白人被験者に対し CSL312 を皮下投与したときの PK パラメータ：

- C_{max}
- $AUC_{0\text{-}inf}$

副次評価項目：

（1） 日本人被験者及び体重を一致させた白人被験者に対し CSL312 を皮下投与したときの PK パラメータ：

- T_{max}
- $AUC_{0\text{-}last}$
- $t_{1/2}$
- CL/F
- V_z/F

（2） 日本人被験者に対し CSL312 を静脈内投与したときの PK パラメータ：

- C_{max}
- T_{max}
- $AUC_{0\text{-}last}$
- $AUC_{0\text{-}inf}$
- $t_{1/2}$
- CL
- V_d

（3） FXIIa が介在するカリクレイン活性

（4） Day 85 までに以下の安全性に関する事象を発現した被験者：

- TEAE
- 重篤な有害事象
- 特に注目すべき有害事象
- 抗ガラダシマブ抗体
- 有害事象として報告される臨床的に意義のある検査値異常

（5） 局所忍容性

統計解析：

データセットは CDISC の基準に従って作成した。試験データは SDTM 形式、解析データは、ADaM 形式で作成した。すべてのデータは、統計解析計画書及び表、図、一覧の見本に従って作成した。

すべてのデータ解析には SAS バージョン 9.4 以降を使用した。

連続変数は、欠測のない観測値の数、平均値、標準偏差、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値を用いて要約した。標準誤差、幾何平均、GCV%を含むその他の記述統計は適宜報告し、幾何平均は、次の数式を用いて、対数変換したデータの平均値を逆変換し求めた。

$$\bar{x}_{geom} = e^{\frac{1}{n}\sum \log(x)}$$

また、GCV%は次式で計算した。

$$GCV\% = 100 * \sqrt{e^{Var\ (\log(x))} - 1}.$$

カテゴリカル変数は、頻度及び割合を用いて要約した。他の記述統計量を使用する解析は、統計解析計画書の該当する項に記載した。

結果：

被験者の内訳：

被験者 38 例を本試験に組み入れた。コホート 3 の 1 例は、静脈ルートの確保が困難なため投与前に中止となったため、被験者 37 例が CSL312 を投与された。コホート 1b の 1 例は追跡不能となり試験を中止扱いとした。

人口統計学的特性：

全体として、皮下投与コホートでは女性が 29 例中 18 例（62.1%）であった。年齢の範囲は 18～55 歳、コホート間で体重及び BMI の平均値に差はなかった。静脈内投与コホートでは女性が 8 例中 3 例（37.5%）で、年齢の範囲は 23～52 歳、コホート間で体重及び BMI の平均値に差はなかった。病歴が記録されていたのは、皮下投与コホートで 29 例中 11 例（37.9%）、静脈内投与コホートで 8 例中 2 例（25.0%）であった。皮下投与コホート又は静

脈内投与コホート間で重要な差は認められなかった。非薬物療法を受けた被験者はいなかった。

PK/PD：

- CSL312 を皮下投与したとき（コホート 1a、1b、2）、投与後 7 日で C_{max} に達した。$t_{1/2}$ の平均値は、コホート 1a、1b、2 でそれぞれ 424 時間、457 時間及び 427 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。
  - 全般に、CSL312 200 mg を皮下投与したときの日本人被験者（コホート 1a、12 例）と白人被験者（コホート 1b、13 例）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。
  - さらに、著しく高い値が認められたコホート 1a の被験者 1 例を除外して皮下投与の PK 解析を行った場合も、CSL312 200 mg を皮下投与した日本人被験者と白人被験者で類似した PK が示された。
- CSL312 を静脈内投与したとき（コホート 3、4）、T_{max} は投与開始 1 時間後の投与終了時であり、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、コホート 3 及びコホート 4 でそれぞれ 417 時間（約 17 日）及び 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。
- 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な阻害が認められた。皮下投与コホートのコホート 1a（200 mg、日本人）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。コホート 1b（200 mg、白人）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。コホート 2（600 mg、日本人）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、コホート 3（3 mg/kg、日本人）及びコホート 4（10 mg/kg、日本人）で完全な阻害が認められ、コホート 4 では阻害がより長時間持続した。
- 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 を投与したとき、検討した用量で、血漿中 FXII 濃度のベースラインからの一過性の増加が認められた。

安全性：

- 安全性及び忍容性の評価から、日本人及び白人の健康被験者に CSL312 200 mg（コホート 1a 及びコホート 1b）又は 600 mg（コホート 2）を単回皮下投与したとき、及び 3 mg/kg 又は 10 mg/kg で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。
- 本試験中、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。
- 日本人健康被験者及び白人健康被験者で CSL312 投与後の安全性プロファイルに差はなかった。

結論：

CSL312 200 mg を皮下投与した日本人被験者（コホート 1a、12 例）と白人被験者（コホート 1b、13 例）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。さらに、外れ値が認められたコホート 1a の被験者 1 例を除外して

追加 PK 解析を行った場合も、CSL312 200 mg を皮下投与した日本人被験者と白人被験者で類似した PK が示された。

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な阻害が認められた。皮下投与コホートのコホート 1a（200 mg、日本人）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。コホート 1b（200 mg、白人）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。コホート 2（600 mg、日本人）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、コホート 3（3 mg/kg、日本人）及びコホート 4（10 mg/kg、日本人）で完全な阻害が認められ、コホート 4 では阻害がより長時間持続した。

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 を投与したとき、検討した用量で、血漿中 FXII 濃度のベースラインからの一過性の増加が認められた。

安全性及び忍容性の評価から、日本人及び白人の健康被験者において、CSL312 は検討したすべての用量で、忍容性は良好であることが示された。本試験中、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。日本人健康被験者及び白人健康被験者で CSL312 投与後の安全性プロファイルに差はなかった。

2.7.6.1.6　1004 試験（評価資料）

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

治験調整医師：

Peter J Winkle, MD
Medical Director, Anaheim Clinical Trials
2441 West La Palma Avenue #140
Anaheim, CA 92801, United States

公表文献：

該当なし

試験期間：	**開発の相：**
最初の被験者の来院：2022 年 4 月 4 日 最後の被験者の来院：2022 年 9 月 27 日	第 1 相

目的：

主要目的：

（1） AI 付きプレフィルドシリンジ（CSL312 AI）又は NSD 付きプレフィルドシリンジ（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。

（2） 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。

副次目的：

（1） 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

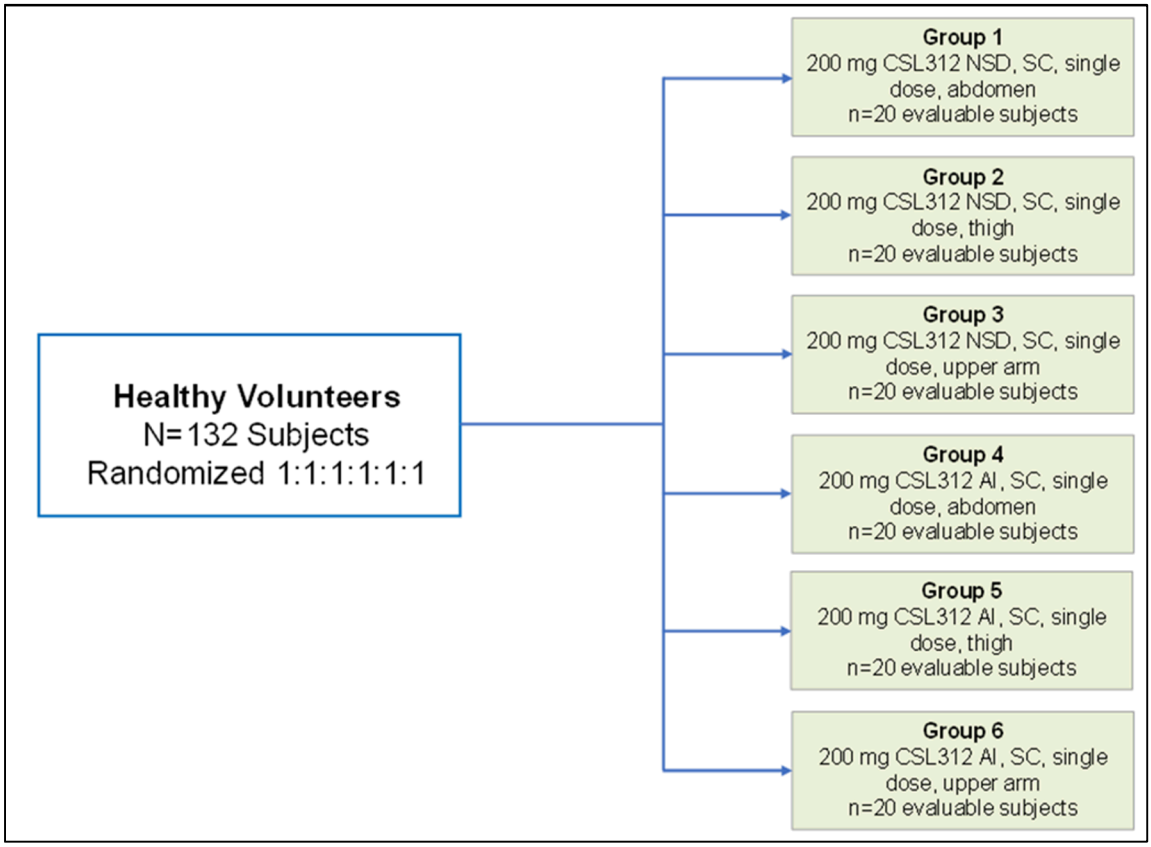
（2） CSL312 AI 又は CSL312 NSD により CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの PK をさらに評価する

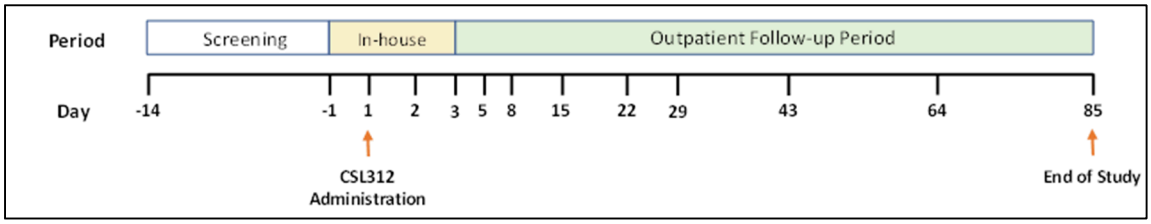
試験デザイン：

本試験は、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。

被験者を体重（80 kg 未満又は 80 kg 以上）で層別化した後、機器（CSL312 AI 又は CSL312 NSD）及び注射部位（腹部、大腿部、上腕部）に 1：1：1：1：1：1 の比で 6 群にランダム化した。

本試験はスクリーニング期（最長 14 日間）、入院追跡期（最長 3 日間［72 時間］）、及び外来追跡期（83 日間）の 3 期で構成された。各被験者に AI 又は NSD のいずれかにより CSL312 200 mg を単回皮下投与した。





CSL312 AI＝オートインジェクター付き CSL312 プレフィルドシリンジ；CSL312 NSD＝ニードルセーフティデバイス付き CSL312 プレフィルドシリンジ；N＝全被験者数；n＝群ごとの被験者数；SC＝皮下

被験者数：

予定：約 120 例（機器あたり約 60 例）の評価可能被験者を確保するために、132 例を組入れ

結果：132 例をランダム化し、66 例が AI、66 例が NSD により CSL312 200 mg を投与された。

診断及び主な選択基準：

本試験に組み入れる被験者は、スクリーニング時に 18～55 歳の健康成人男性又は女性とした。また、スクリーニング時の体重が 50～100 kg、BMI が 18～30 kg/m^2 の被験者とした。

以下に該当する被験者は本試験から除外した。

- 現在感染症に罹患している被験者。
- 有効成分、添加剤、若しくはその他のモノクローナル抗体に対する過敏症の既往歴又はその疑いがある、あるいは食物又は他の薬剤に対する重度のアレルギー反応、血管浮腫、又はアナフィラキシーの既往歴を有する被験者。
- スクリーニング時の ALT、AST 又はビリルビンの検査結果が基準値上限を超えており、Day −1 に治験責任医師等により臨床的に意義がある異常値と判断された被験者。

治験薬の用法及び用量、ロット番号：

名称	CSL312
一般名	ガラダシマブ
販売名	該当なし
有効成分	抗活性化第 XII 因子モノクローナル抗体
剤形（投与剤形及び有効成分含有量を含む）	NSD 付き又は AI 付きプレフィルドシリンジであり、1 シリンジ（1.2 mL）あたり CSL312 200 mg を含む（濃度は 170 mg/mL）。
投与経路／投与方法	NSD 又は AI により CSL312 200 mg 皮下投与
製造業者	CSL ベーリング社

治療期間：

Visit 1（Day 1）に実施医療機関で治験責任医師等が AI 又は NSD により CSL312 200 mg を単回投与した。

評価項目：

主要評価項目：

AI 又は NSD により CSL312 を単回皮下投与したときの血漿中 PK パラメータ：

- C_{max}
- $AUC_{0\text{-}inf}$

副次評価項目

（1） Day 85 までに以下の安全性に関する事象を発現した被験者：

- TEAE
- 重篤な有害事象
- 特に注目すべき有害事象
- 抗ガラダシマブ抗体
- 有害事象として報告される臨床的に意義のある検査値異常

（2） 局所忍容性

（3） AI 又は NSD により CSL312 を単回皮下投与したときの血漿中 PK パラメータ

- T_{max}
- $AUC_{0\text{-}last}$

- $t_{1/2}$
- CL/F
- V_z/F

統計解析：

症例数は統計的仮説検定の検出力に基づいたものではない。AI 又は NSD により CSL312 200 mg を皮下投与した被験者では、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は対数正規分布に従い、その標準偏差はそれぞれ 0.30 及び 0.32 と仮定した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値の差（CSL312 AI 群［60 例］と CSL312 NSD 群［60 例］）の両側 90% CI は、約 90%以上の確率で、自然対数スケールで 0.105 の半幅となる。これは、幾何平均比の点推定値が 1 であると仮定すると、元の尺度での幾何平均比の両側 90% CI が約[0.9, 1.11]となることを意味する。

PK 解析：

PK 解析には PK Analysis Set を用いた。PK Analysis Set は Safety Analysis Set のうち、CSL312 が投与され、定量可能な CSL312 の濃度データが得られたすべての被験者で構成された。血漿中 CSL312 濃度は、測定時点及び機器別に記述統計量で示した。PK パラメータの C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、T_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F をノンコンパートメント PK 解析により推定し、機器別に記述統計量を示した。

安全性解析：

安全性解析には Safety Analysis Set を用いた。Safety Analysis Set は、CSL312 を投与されたすべての被験者で構成され、実際に投与された治験薬に基づいた。安全性に関する評価項目は、CSL312 投与後に特定の安全性に関する事象を発現した被験者数及び割合を機器別に要約した。有害事象は、TEAE を対象に集計した。発現日が欠測、若しくは発現日又は時刻が部分的な報告である有害事象は、記載された発現日時及び消失日時から治験薬の初回投与前に発現した有害事象と考えられる場合を除き、TEAE として取り扱った。

結果：

被験者の内訳：

132 例がランダム化され、CSL312 を投与された。CSL312 200 mg AI を投与された被験者（CSL312 AI 群）が 66 例、CSL312 200 mg NSD を投与された被験者（CSL312 NSD 群）が 66 例であった。CSL312 AI 群の 1 例が追跡不能となり試験を中止扱いとした。

人口統計学的特性：

CSL312 投与を受けた被験者全体で 132 例中 74 例が男性であった。年齢の範囲は 18～55 歳（平均値：35.9 歳）であり、被験者の大半は白人（132 例中 79 例［59.8%］）で非ヒスパ

ニック又はラテン系（132 例中 73 例［55.3%］）であった。人口統計学的特性は、CSL312 AI 群と CSL312 NSD 群で類似していた。

CSL312 AI 群の 66 例中 30 例（45.5%）及び CSL312 NSD 群の 66 例中 40 例（60.6%）に少なくとも 1 つの既往歴の事象が認められた。

PK：

CSL312 AI 又は CSL312 NSD のいずれかを投与されたすべての被験者で、血漿中濃度は投与後 7 日（Day 8、168 時間）で C_{max} に達し、その後低下した。

CSL312 AI 又は CSL312 NSD を単回皮下投与したときの PK は類似していた。CSL312 AI 群及び CSL312 NSD 群の C_{max} の平均値はそれぞれ 17.944 及び 18.900 µg/mL であり、$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値はそれぞれ 11,393.525 及び 11,542.051 h•µg/mL であった。CSL312 NSD 群に対する CSL312 AI 群の幾何平均比及び 90% CI は、C_{max} が 0.9232 [0.8133, 1.0479]、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 0.9634 [0.8657, 1.0720]であった。

CSL312 の曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は投与部位（腹部、大腿部、上腕部）及び機器（AI 又は NSD）にかかわらず概ね同程度であった。機器（AI 又は NSD）にかかわらず、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た。この所見は、モノクローナル抗体の PK に対する体重の影響に関する一般的な知見予想と一致している。

安全性：

試験全体では、TEAE は被験者の半数未満（39.4%）に認められ、その割合は CSL312 AI 群（45.5%）で CSL312 NSD 群（33.3%）よりも高かった。主な基本語別の TEAE（5%以上）は、注射部位硬結（9.8%）、頭痛（7.6%）及び注射部位疼痛（6.8%）であり、CSL312 AI 群で CSL312 NSD 群被験者よりも多く発現した基本語別の TEAE は、注射部位硬結（15.2% vs 4.5%）及び注射部位疼痛（9.1% vs 4.5%）であった。その他すべての基本語別の TEAE の発現割合は群間で同程度であった。認められた TEAE のほとんどは軽度であり、重度の TEAE は認められなかった。ほとんどの TEAE の転帰は回復であった。

試験全体では、注射部位に関連した TEAE の発現割合は低く（16.7%）、CSL312 AI 群（24.2%）で CSL312 NSD 群（9.1%）より高かった。注射部位に関連した TEAE の重症度はすべて軽度であった。機器と因果関係のある TEAE を発現した被験者の割合は、CSL312 AI 群（12.1%）で CSL312 NSD 群（3.0%）よりも高かった。しかし、CSL312 と因果関係のある TEAE を発現した被験者の割合は、CSL312 AI 群（16.7%）と CSL312 NSD 群（13.6%）で同程度であった。

試験期間中、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）、重篤な有害事象、死亡、試験中止に至った有害事象は認められなかった。CSL312 AI 群と CSL312 NSD 群との間に、試験期間を通して血液学的検査、生化学検査、凝固検査及び尿検査パラ

メータの臨床的に意義のある傾向又は差は認められなかった。抗ガラダシマブ抗体が認められた被験者はいなかった。

結論：

- AI 又は NSD により CSL312 200 mg を単回皮下投与したときの PK プロファイルは類似していた。
- AI 又は NSD により CSL312 を単回投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは同様であった。

2.7.6.2 有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象

2.7.6.2.1 3001 試験

3001 試験の器官別大分類及び基本語別の TEAE を表 2.7.6.2-1 に示す。TEAE の発現割合は、投与群間で同程度であった（CSL312 群 39 例中 25 例［64.1%］、プラセボ群 25 例中 15 例［60.0%］）。主な TEAE（器官別大分類）は、「感染症および寄生虫症」（64 例中 20 例［31.3%］）、「胃腸障害」（64 例中 13 例［20.3%］）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（64 例中 13 例［20.3%］）あり、いずれの発現割合も投与群間で同程度であった。主な TEAE（基本語）は、頭痛（64 例中 7 例［10.9%］、13 件）、上気道感染（64 例中 6 例［9.4%］、6 件）、及び上咽頭炎（64 例中 4 例［6.3%］、4 件）であった。

表 2.7.6.2-1　主な TEAE（3001 試験、Safety Analysis Set）（全体で 2 例以上に発現）

器官別大分類 基本語	CSL312 200 mg (N = 39) n（%）E	Placebo (N = 25) n（%）E	Total (N = 64) n（%）E
TEAE	**25 (64.1) 75**	**15 (60.0) 54**	**40 (62.5) 129**
注射部位反応 [a]	**2 (5.1) 3**	**3 (12.0) 3**	**5 (7.8) 6**
注射部位紅斑	1 (2.6) 1	2 (8.0) 2	3 (4.7) 3
感染症および寄生虫症	**13 (33.3) 21**	**7 (28.0) 9**	**20 (31.3) 30**
上気道感染	4 (10.3) 4	2 (8.0) 2	6 (9.4) 6
上咽頭炎	3 (7.7) 3	1 (4.0) 1	4 (6.3) 4
COVID-19	0	3 (12.0) 3	3 (4.7) 3
消化管感染	2 (5.1) 2	1 (4.0) 1	3 (4.7) 3
結膜炎	2 (5.1) 2	0	2 (3.1) 2
副鼻腔炎	2 (5.1) 2	0	2 (3.1) 2
尿路感染	2 (5.1) 2	0	2 (3.1) 2
胃腸障害	**8 (20.5) 10**	**5 (20.0) 6**	**13 (20.3) 16**
下痢	2 (5.1) 2	1 (4.0) 1	3 (4.7) 3
腹痛	2 (5.1) 2	0	2 (3.1) 2
悪心	0	2 (8.0) 2	2 (3.1) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (10.3) 8**	**9 (36.0) 13**	**13 (20.3) 21**
疲労	0	3 (12.0) 5	3 (4.7) 5
注射部位紅斑	1 (2.6) 1	2 (8.0) 2	3 (4.7) 3
発熱	1 (2.6) 1	2 (8.0) 2	3 (4.7) 3
筋骨格系および結合組織障害	**5 (12.8) 6**	**5 (20.0) 7**	**10 (15.6) 13**
背部痛	2 (5.1) 2	1 (4.0) 1	3 (4.7) 3
四肢痛	0	2 (8.0) 3	2 (3.1) 3
神経系障害	**4 (10.3) 10**	**4 (16.0) 4**	**8 (12.5) 14**
頭痛	3 (7.7) 9	4 (16.0) 4	7 (10.9) 13
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (7.7) 3**	**3 (12.0) 3**	**6 (9.4) 6**
口腔咽頭痛	2 (5.1) 2	1 (4.0) 1	3 (4.7) 3
臨床検査	**3 (7.7) 3**	**2 (8.0) 5**	**5 (7.8) 8**
プロトロンビンフラグメント 1・2 増加	1 (2.6) 1	1 (4.0) 1	2 (3.1) 2
傷害、中毒および処置合併症	**3 (7.7) 4**	**1 (4.0) 2**	**4 (6.3) 6**
転倒	1 (2.6) 1	1 (4.0) 1	2 (3.1) 2
眼障害	**3 (7.7) 3**	**0**	**3 (4.7) 3**
視力障害	2 (5.1) 2	0	2 (3.1) 2

COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症；E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = Safety Analysis Set の被験者数；n = TEAE を発現した被験者数；TEAE = 試験治療下で発現した TEAE

[a]「注射部位反応」は申請者が器官別大分類として別途設定した集計カテゴリーである。「注射部位反応」の定義は統計解析計画書の 11.2 項に記載した。

注：有害事象は MedDRA version 25.0 を用いてコーディングした。Safety Analysis Set の被験者数を分母として発現割合を算出した。

Sources: 5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.1.2.1

3001 試験の器官別大分類及び基本語別の治験薬と因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-2 に示す。治験薬と因果関係のある TEAE の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。全体で因果関係のある TEAE が 64 例中 7 例（10.9%）の被験者に 14 件認められた（CSL312 群 39 例中 4 例［10.3%］に 9 件、プラセボ群 25 例中 3 例［12.0%］に 5 件）。治験薬と因果関係のある TEAE の多くは、「注射部位反応」であった。それ以外に認められた治験薬と因果関係のある TEAE は頭痛、疲労及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加であった。

表 2.7.6.2-2　因果関係のある TEAE（3001 試験、Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	CSL312 200 mg (N = 39) n (%) E	Placebo (N = 25) n (%) E	Total (N = 64) n (%) E
因果関係のある TEAE	**4 (10.3) 9**	**3 (12.0) 5**	**7 (10.9) 14**
注射部位反応 [a]	**2 (5.1) 3**	**2 (8.0) 2**	**4 (6.3) 5**
注射部位紅斑	1 (2.6) 1	2 (8.0) 2	3 (4.7) 3
注射部位内出血	1 (2.6) 1	0	1 (1.6) 1
注射部位そう痒感	1 (2.6) 1	0	1 (1.6) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (5.1) 3**	**3 (12.0) 5**	**5 (7.8) 8**
注射部位紅斑	1 (2.6) 1	2 (8.0) 2	3 (4.7) 3
疲労	0	1 (4.0) 3	1 (1.6) 3
注射部位内出血	1 (2.6) 1	0	1 (1.6) 1
注射部位そう痒感	1 (2.6) 1	0	1 (1.6) 1
臨床検査	**1 (2.6) 1**	**0**	**1 (1.6) 1**
プロトロンビンフラグメント 1・2 増加	1 (2.6) 1	0	1 (1.6) 1
神経系障害	**1 (2.6) 5**	**0**	**1 (1.6) 5**
頭痛	1 (2.6) 5	0	1 (1.6) 5

E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = Safety Analysis Set の被験者数；n = TEAE を発現した被験者数；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
[a]「注射部位反応」は申請者が器官別大分類として別途設定した集計カテゴリーである。「注射部位反応」の定義は統計解析計画書の 11.2 項に記載した。
注：有害事象は MedDRA version 25.0 を用いてコーディングした。Safety Analysis Set の被験者数を分母として発現割合を算出した。
Sources: 5.3.5.1, 3001 CSR Table 14.3.1.2.3

2.7.6.2.2　3002 試験

3002 試験の器官別大分類及び基本語別の TEAE を表 2.7.6.2-3 に示す。TEAE は 161 例中 135 例（83.9%）に 526 件に認められた。主な TEAE（器官別大分類、10%以上）は、「感染症および寄生虫症」（96 例［59.6%］、183 件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（35 例［21.7%］、72 件）、「胃腸障害」（30 例［18.6%］、60 件）、「筋骨格系および結合組織障害」（27 例［16.8%］、34 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（21 例［13.0%］、26 件）、「傷害、中毒および処置合併症」（17 例［10.6%］、23 件）並びに「皮膚および皮下組織障害」（17 例［10.6%］、20 件）であった。主な TEAE（基本語、3%以上）は、COVID-19（58 例［36.0%］、60 件）、上咽頭炎（27 例［16.8%］、34 件）、注射部位紅斑（11 例［6.8%］、14 件）、インフルエンザ（11 例［6.8%］、11 件）、頭痛（10 例［6.2%］、15 件）、上気道感染（9 例［5.6%］、11 件）、歯痛（6 例

［3.7%］、9 件）、背部痛（6 例［3.7%］、6 件）、副鼻腔炎（5 例［3.1%］6 件）、咳嗽（5 例［3.1%］、5 件）及び下痢（5 例［3.1%］、5 件）であった。

表 2.7.6.2-3　主な TEAE（3002 試験、Safety Analysis Set）（2 例以上に発現）

器官別大分類 基本語	CSL312 200 mg (N = 161) n (%) E
TEAE	**135 (83.9) 526**
感染症および寄生虫症	**96 (59.6) 183**
COVID-19	58 (36.0) 60
上咽頭炎	27 (16.8) 34
インフルエンザ	11 (6.8) 11
上気道感染	9 (5.6) 11
副鼻腔炎	5 (3.1) 6
胃腸炎	4 (2.5) 4
気管支炎	3 (1.9) 3
ウイルス性胃腸炎	3 (1.9) 3
消化管感染	3 (1.9) 3
口腔ヘルペス	3 (1.9) 5
歯髄炎	3 (1.9) 3
扁桃炎	3 (1.9) 3
蜂巣炎	2 (1.2) 2
真菌性性器感染	2 (1.2) 2
歯肉炎	2 (1.2) 2
帯状疱疹	2 (1.2) 2
鼻炎	2 (1.2) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	**35 (21.7) 72**
注射部位紅斑	11 (6.8) 14
インフルエンザ様疾患	4 (2.5) 4
注射部位そう痒感	4 (2.5) 12
発熱	4 (2.5) 5
末梢腫脹	3 (1.9) 7
疲労	2 (1.2) 2
注射部位蕁麻疹	2 (1.2) 9
倦怠感	2 (1.2) 3
胃腸障害	**30 (18.6) 60**
歯痛	6 (3.7) 9
下痢	5 (3.1) 5
腹部膨満	4 (2.5) 8
腹痛	4 (2.5) 11
腹部不快感	3 (1.9) 6
胃食道逆流性疾患	3 (1.9) 4
便秘	2 (1.2) 2
食中毒	2 (1.2) 2
悪心	2 (1.2) 2
嘔吐	2 (1.2) 2
筋骨格系および結合組織障害	**27 (16.8) 34**
背部痛	6 (3.7) 6

器官別大分類 基本語	CSL312 200 mg (N = 161) n (%) E
関節痛	4 (2.5) 6
四肢痛	3 (1.9) 3
筋痙縮	2 (1.2) 2
筋肉痛	2 (1.2) 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**21 (13.0) 26**
咳嗽	5 (3.1) 5
口腔咽頭痛	4 (2.5) 5
呼吸困難	3 (1.9) 3
アレルギー性鼻炎	3 (1.9) 3
傷害、中毒および処置合併症	**17 (10.6) 23**
挫傷	4 (2.5) 5
転倒	2 (1.2) 2
処置による疼痛	2 (1.2) 2
皮膚および皮下組織障害	**17 (10.6) 20**
皮膚炎	2 (1.2) 2
湿疹	2 (1.2) 2
紅斑	2 (1.2) 2
そう痒症	2 (1.2) 2
神経系障害	**16 (9.9) 25**
頭痛	10 (6.2) 15
浮動性めまい	2 (1.2) 2
代謝および栄養障害	**8 (5.0) 8**
脂質異常症	2 (1.2) 2
鉄欠乏	2 (1.2) 2
免疫系障害	**7 (4.3) 7**
節足動物咬傷アレルギー	2 (1.2) 2
精神障害	**7 (4.3) 15**
うつ病	4 (2.5) 5
不眠症	3 (1.9) 8
臨床検査	**6 (3.7) 19**
細菌検査陽性	4 (2.5) 4
尿中赤血球陽性	2 (1.2) 2
心臓障害	**4 (2.5) 6**
動悸	3 (1.9) 3
社会環境	**4 (2.5) 4**
パートナーの妊娠	4 (2.5) 4

COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症；E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = Safety Analysis Set の被験者数；n = TEAE を発現した被験者数； TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコーディングした。
データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日
Source: 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.3.2.2

3002 試験の器官別大分類及び基本語別の CSL312 と因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-4 に示す。CSL312 と因果関係のある TEAE の発現割合は低かった（161 例中 21 例［13.0%］、52 件）。CSL312 と因果関係のある TEAE の多く（52 件中 37 件）は、器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」（15 例［9.3%］、37 件）であった。

表 2.7.6.2-4　因果関係のある TEAE（3002 試験、Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	CSL312 200 mg (N = 161) n (%) E
因果関係のある TEAE	**21 (13.0) 52**
一般・全身障害および投与部位の状態	**15 (9.3) 37**
注射部位紅斑	11 (6.8) 14
注射部位そう痒感	4 (2.5) 12
注射部位蕁麻疹	2 (1.2) 9
疲労	1 (0.6) 1
注射部位刺激感	1 (0.6) 1
胃腸障害	**2 (1.2) 3**
腹部膨満	1 (0.6) 2
腹痛	1 (0.6) 1
皮膚および皮下組織障害	**3 (1.9) 3**
皮膚炎	1 (0.6) 1
紅斑	1 (0.6) 1
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6) 1
神経系障害	**2 (1.2) 2**
頭痛	2 (1.2) 2
精神障害	**2 (1.2) 7**
不眠症	1 (0.6) 6
気分動揺	1 (0.6) 1

E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = Safety Analysis Set の被験者数；n = TEAE を発現した被験者数；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコーディングした。
データカットオフ日：2023 年 2 月 13 日
Source: 5.3.5.2, 3002 iCSR2 Table 14.3.3.2.3

2.7.6.2.3　2001 試験

2.7.6.2.3.1　C1-INH HAE 被験者

2.7.6.2.3.1.1　治療期 1

2001 試験の治療期 1 において、C1-INH HAE 被験者に認められた器官別大分類及び基本語別の TEAE を表 2.7.6.2-5 に示す。盲検投与群では、用量に関わらず CSL312 の投与期間中に TEAE が認められた被験者の割合は、プラセボと同程度であった（CSL312 群：24 例中 21 例［87.5%］、プラセボ群：8 例中 7 例［87.5%］）。

TEAE は、CSL312 75 mg 群で 9 例中 7 例（77.8%）、CSL312 200 mg 群で 8 例中 7 例（87.5%）、CSL312 600 mg 群で 7 例中 7 例（100.0%）、プラセボ群で 8 例中 7 例（87.5%）に認められ、CSL312 400 mg 群（非盲検下で 2 週に 1 回投与）では 6 例中 4 例（66.7%）に認められ

た。CSL312 600 mg 群では、プラセボ群、CSL312 75 mg 群及び CSL312 200 mg 群よりもわずかに多くの TEAE が認められた。CSL312 600 mg 群で認められた TEAE は 29 件であったのに対して、プラセボ群で 16 件、CSL312 75 mg 群で 13 件及び 200 mg 群で 22 件であった。CSL312 400 mg 群（非盲検下で 2 週に 1 回投与）で認められた TEAE は 15 件であった。

CSL312 盲検投与群 24 例で認められた主な TEAE（器官別大分類）は、「感染症および寄生虫症」（9 例［37.5%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（9 例［37.5%］）、「皮膚および皮下組織障害」（6 例［25.0%］）並びに「胃腸障害」（5 例［20.8%］）であった。器官別大分類が「注射部位反応」の TEAE は、CSL312 盲検投与群の 24 例中 6 例（25.0%）で認められた。「注射部位反応」は、CSL312 75 mg 群（9 例中 1 例［11.1%］）、CSL312 200 mg 群（8 例中 1 例［12.5%］）及びプラセボ群（8 例中 2 例［25.0%］）と比較して、CSL312 600 mg 群（7 例中 4 例［57.1%］）でより多く認められた。

CSL312 盲検投与群 24 例で認められた主な TEAE（基本語）は、上気道感染（5 例［20.8%］）、上咽頭炎（3 例［12.5%］）、注射部位疼痛（3 例［12.5%］）、発疹（3 例［12.5%］）及び頭痛（3 例［12.5%］）であった。

CSL312 400 mg 群（非盲検下で 2 週に 1 回投与）で認められた主な TEAE（器官別大分類）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（6 例中 2 例［33.3%］）及び「神経系障害」（6 例中 2 例［33.3%］）であった。複数の被験者で認められた事象（基本語）は頭痛（6 例中 2 例［33.3%］）のみであった。

表 2.7.6.2-5　主な TEAE（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、治療期 1、Safety Analysis Set）（盲検投与群合計で 2 例以上に発現）

器官別大分類 基本語	プラセボ [a] q4wk N = 8 n (%) [b] E	75 mg [a] CSL312 q4wk N = 9 n (%) [b] E	200 mg [a] CSL312 q4wk N = 8 n (%) [b] E	600 mg [a] CSL312 q4wk N = 7 n (%) [b] E	盲検 CSL312 q4wk N =24 n (%) [b] E	400 mg [a] CSL312 q2wk N = 6 n (%) [b] E
TEAE	**7 (87.5) 16**	**7 (77.8) 13**	**7 (87.5) 22**	**7 (100.0) 29**	**21 (87.5) 64**	**4 (66.7) 15**
注射部位反応 [c,d]	2 (25.0) 3	1 (11.1) 1	1 (12.5) 3	4 (57.1) 6	6 (25.0) 10	2 (33.3) 7
注射部位紅斑	2 (25.0) 2	0	1 (12.5) 1	1 (14.3) 2	2 (8.3) 3	0
注射部位疼痛	0	0	0	3 (42.9) 3	3 (12.5) 3	1 (16.7) 4
注射部位そう痒感	1 (12.5) 1	0	1 (12.5) 2	0	1 (4.2) 2	0
注射部位反応	0	1 (11.1) 1	0	0	1 (4.2) 1	1 (16.7) 1
注射部位腫脹	0	0	0	1 (14.3) 1	1 (4.2) 1	0
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (16.7) 2
感染症および寄生虫症	**4 (50.0) 5**	**3 (33.3) 5**	**5 (62.5) 7**	**1 (14.3) 3**	**9 (37.5) 15**	**0**
上気道感染	2 (25.0) 2	2 (22.2) 2	3 (37.5) 3	0	5 (20.8) 5	0
上咽頭炎	0	0	2 (25.0) 2	1 (14.3) 2	3 (12.5) 4	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (25.0) 3**	**1 (11.1) 1**	**3 (37.5) 5**	**5 (71.4) 9**	**9 (37.5) 15**	**2 (33.3) 7**
注射部位紅斑	2 (25.0) 2	0	1 (12.5) 1	1 (14.3) 2	2 (8.3) 3	0
注射部位疼痛	0	0	0	3 (42.9) 3	3 (12.5) 3	1 (16.7) 4
胸部不快感	0	0	0	2 (28.6) 2	2 (8.3) 2	0
発熱	0	0	1 (12.5) 1	1 (14.3) 1	2 (8.3) 2	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (12.5) 1**	**2 (22.2) 3**	**2 (25.0) 3**	**2 (28.6) 4**	**6 (25.0) 10**	**0**
発疹	0	0	1 (12.5) 2	2 (28.6) 2	3 (12.5) 4	0
蕁麻疹	0	1 (11.1) 2	0	1 (14.3) 2	2 (8.3) 4	0
神経系障害	**2 (25.0) 2**	**0**	**1 (12.5) 2**	**3 (42.9) 5**	**4 (16.7) 7**	**2 (33.3) 5**
頭痛	1 (12.5) 1	0	1 (12.5) 1	2 (28.6) 3	3 (12.5) 4	2 (33.3) 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**1 (12.5) 1**	**2 (28.6) 3**	**3 (12.5) 4**	**1 (16.7) 1**
口腔咽頭痛	0	0	1 (12.5) 1	1 (14.3) 2	2 (8.3) 3	0

(%) = TEAE が発現した被験者の割合；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；E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = Safety Analysis Set の被験者数；n =TEAE が発現した被験者数；q2wk = 2 週に 1 回；q4wk = 4 週に 1 回；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

a プラセボ群、75 mg 群、200 mg 群及び 600 mg 群は盲検下でランダム化した。400 mg 群は非盲検下で割り付けた。

b 治療期 1 の Safety Analysis Set の被験者数を分母として発現割合を算出した。

c 器官別大分類の「注射部位反応」は申請者が別途設定した器官別大分類のカテゴリーであり、その各基本語は元の MedDRA 器官別大分類でも集計及び表示されている。ただし、TEAE の行では 1 回のみカウントしている。「注射部位反応」に分類した基本語は、臨床的判断に基づき選択した。

d 「注射部位反応」は発現頻度に関わらず表示した

注：発現日時が治験薬の初回投与日時以降である有害事象、又は発現日時の記載がない有害事象を含む。MedDRA version は 24.1 を用いた。

Source: 5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.1.1.2.1 及び Table 14.3.1.1.2.2

2001 試験の治療期 1 において、CSL312 盲検投与群の C1-INH HAE 被験者に認められた治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-6 に示す。C1-INH HAE 被験者の治験薬と因果関係のある TEAE は、CSL312 75 mg 群の 9 例中 2 例（22.2%）、CSL312 200 mg 群の 8 例中 1 例（12.5%）、CSL312 600 mg 群の 7 例中 5 例（71.4%）及びプラセボ群の 8 例中 3 例（37.5%）で認められた。治験薬との因果関係のある TEAE のほとんど（18 件中 13 件）が「注射部位反応」であった。

表 2.7.6.2-6　因果関係のある TEAE（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、盲検投与群、治療期 1、Safety Analysis Set）

被験者番号	投与経路、用量	MedDRA 基本語
[redacted]	SC, プラセボ	注射部位紅斑
		注射部位そう痒感
[redacted]	SC, プラセボ	注射部位紅斑
	SC, プラセボ	悪心
		筋肉痛
		頭痛
[redacted]	SC, 75 mg CSL312	注射部位反応
	SC, 75 mg CSL312	蕁麻疹
	SC, 200 mg CSL312	注射部位紅斑
		注射部位そう痒感
		注射部位そう痒感
[redacted]	SC, 600 mg CSL312	注射部位疼痛
	SC, 600 mg CSL312	注射部位疼痛
	SC, 600 mg CSL312	発疹
	SC, 600 mg CSL312	注射部位疼痛
	SC, 600 mg CSL312	注射部位紅斑
		注射部位紅斑
		注射部位腫脹

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；MedDRA = 国際医薬用語集；SC =皮下
注：有害事象は MedDRA version 24.1 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.1

2001 試験の治療期 1 において、CSL312 400 mg 群（非盲検下で 2 週に 1 回投与）の C1-INH HAE 被験者で認められた治験薬と因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-7 に示す。CSL312 400 mg 群（非盲検下で 2 週に 1 回投与）では、治験薬と因果関係のある TEAE は 6 例中 3 例（50.0%）に 11 件認められた。その内訳は、「注射部位反応」（7 件）又は頭痛（4 件）であった。

表 2.7.6.2-7 因果関係のある TEAE（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、非盲検、治療期 1、Safety Analysis Set）

被験者番号	投与経路、用量	MedDRA 基本語
[redacted]	SC, 400 mg CSL312	注射部位疼痛
		注射部位疼痛
		注射部位疼痛
		注射部位蕁麻疹
		注射部位疼痛
		注射部位蕁麻疹
[redacted]	SC, 400 mg CSL312	頭痛
		頭痛
		頭痛
		頭痛
[redacted]	SC, 400 mg CSL312	注射部位反応

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；MedDRA = 国際医薬用語集；SC =皮下
注：有害事象は MedDRA version 24.1 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.1

2.7.6.2.3.1.2 治療期 2

2001 試験の治療期 2 において、C1-INH HAE 被験者に認められた器官別大分類及び基本語別の TEAE を表 2.7.6.2-8 に示す。TEAE は、CSL312 200 mg 群で 36 例中 30 例（83.3%）、CSL312 400 mg 群で 3 例中 2 例（66.7%）、CSL312 600 mg 群で 18 例中 17 例（94.4%）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」（38 例中 22 例［57.9%］）、「胃腸障害」（20 例［52.6%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（17 例［44.7%］）であった。「注射部位反応」に該当する TEAE は 38 例中 5 例（13.2%）で認められた。

主な TEAE（基本語）は、頭痛（38 例中 9 例［23.7%］）及び腹痛（7 例［18.4%］）であった。

表 2.7.6.2-8　主な TEAE（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、治療期 2、Safety Analysis Set）
（全体で 2 例以上に発現）

器官別大分類 基本語	200 mg CSL312 q4wk N = 36 n (%) [a] E	400 mg CSL312 q4wk N = 3 n (%) [a] E	600 mg CSL312 q4wk N = 18 n (%) [a] E	全体 q4wk N = 38 n (%) [a] E
TEAE	**30 (83.3) 137**	**2 (66.7) 3**	**17 (94.4) 96**	**36 (94.7) 236**
注射部位反応 [b,c]	**2 (5.6) 2**	**0**	**3 (16.7) 8**	**5 (13.2) 10**
注射部位紅斑	1 (2.8) 1	0	3 (16.7) 6	4 (10.5) 7
注射部位疼痛	0	0	1 (5.6) 2	1 (2.6) 2
注射部位内出血	1 (2.8) 1	0	0	1 (2.6) 1
感染症および寄生虫症	**18 (50.0) 38**	**1 (33.3) 2**	**8 (44.4) 16**	**22 (57.9) 56**
上咽頭炎	3 (8.3) 6	0	3 (16.7) 4	5 (13.2) 10
上気道感染	4 (11.1) 4	0	1 (5.6) 1	5 (13.2) 5
副鼻腔炎	2 (5.6) 2	0	2 (11.1) 2	4 (10.5) 4
尿路感染	2 (5.6) 4	0	1 (5.6) 1	3 (7.9) 5
麦粒腫	2 (5.6) 2	0	0	2 (5.3) 2
肺炎	1 (2.8) 1	1 (33.3) 1	0	2 (5.3) 2
外陰腟真菌感染	1 (2.8) 1	1 (33.3) 1	0	2 (5.3) 2
胃腸障害	**12 (33.3) 22**	**1 (33.3) 1**	**8 (44.4) 9**	**20 (52.6) 32**
腹痛	5 (13.9) 7	1 (33.3) 1	1 (5.6) 1	7 (18.4) 9
歯痛	2 (5.6) 2	0	2 (11.1) 2	4 (10.5) 4
悪心	1 (2.8) 3	0	2 (11.1) 3	3 (7.9) 6
上腹部痛	2 (5.6) 2	0	0	2 (5.3) 2
消化不良	2 (5.6) 2	0	0	2 (5.3) 2
胃炎	0	0	2 (11.1) 2	2 (5.3) 2
鼡径ヘルニア	2 (5.6) 2	0	0	2 (5.3) 2
筋骨格系および結合組織障害	**10 (27.8) 16**	**0**	**9 (50.0) 11**	**17 (44.7) 27**
四肢痛	1 (2.8) 1	0	4 (22.2) 4	5 (13.2) 5
背部痛	2 (5.6) 3	0	2 (11.1) 2	4 (10.5) 5
関節痛	3 (8.3) 3	0	1 (5.6) 1	4 (10.5) 4
肩回旋筋腱板症候群	3 (8.3) 4	0	0	3 (7.9) 4
斜頚	2 (5.6) 2	0	0	2 (5.3) 2
神経系障害	**7 (19.4) 16**	**0**	**6 (33.3) 9**	**12 (31.6) 25**
頭痛	6 (16.7) 12	0	4 (22.2) 4	9 (23.7) 16
錯感覚	1 (2.8) 1	0	1 (5.6) 3	2 (5.3) 4
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (16.7) 10**	**0**	**7 (38.9) 18**	**11 (28.9) 28**
注射部位紅斑	1 (2.8) 1	0	3 (16.7) 6	4 (10.5) 7
疲労	1 (2.8) 1	0	2 (11.1) 4	3 (7.9) 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (13.9) 5**	**0**	**7 (38.9) 11**	**11 (28.9) 16**
咳嗽	2 (5.6) 2	0	3 (16.7) 3	5 (13.2) 5
喘息	1 (2.8) 1	0	1 (5.6) 1	2 (5.3) 2
傷害、中毒および処置合併症	**6 (16.7) 17**	**0**	**4 (22.2) 4**	**10 (26.3) 21**
挫傷	2 (5.6) 3	0	1 (5.6) 1	3 (7.9) 4
靭帯捻挫	1 (2.8) 2	0	1 (5.6) 1	2 (5.3) 3
皮膚および皮下組織障害	**5 (13.9) 5**	**0**	**3 (16.7) 3**	**7 (18.4) 8**
紅斑	1 (2.8) 1	0	1 (5.6) 1	2 (5.3) 2

器官別大分類 基本語	200 mg CSL312 q4wk N = 36 n (%) [a] E	400 mg CSL312 q4wk N = 3 n (%) [a] E	600 mg CSL312 q4wk N = 18 n (%) [a] E	全体 q4wk N = 38 n (%) [a] E
臨床検査	**2 (5.6) 2**	**0**	**2 (11.1) 2**	**4 (10.5) 4**
SARS-CoV-2 検査陽性	1 (2.8) 1	0	1 (5.6) 1	2 (5.3) 2
精神障害	**1 (2.8) 1**	**0**	**2 (11.1) 4**	**3 (7.9) 5**
不安	0	0	2 (11.1) 4	2 (5.3) 4
社会環境	**3 (8.3) 3**	**0**	**0**	**3 (7.9) 3**
パートナーの妊娠	2 (5.6) 2	0	0	2 (5.3) 2
妊娠、産褥および周産期の状態	**1 (2.8) 1**	**0**	**1 (5.6) 1**	**2 (5.3) 2**
妊娠	1 (2.8) 1	0	1 (5.6) 1	2 (5.3) 2

(%) = TEAE が発現した被験者の割合；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；E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = Safety Analysis Set の被験者数；n = TEAE が発現した被験者数；q4wk = 4 週に 1 回；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

a 治療期 2 の Safety Analysis Set の被験者数を分母として発現割合を算出した。

b 器官別大分類の「注射部位反応」は申請者が別途設定した器官別大分類のカテゴリーであり、その各基本語は元の MedDRA 器官別大分類でも集計及び表示されている。ただし、TEAE の行では 1 回のみカウントしている。「注射部位反応」に分類した基本語は、臨床的判断に基づき選択した。

c 「注射部位反応」は発現頻度に関わらず表示した。

注 1：発現日時が治験薬の初回投与日時以降である有害事象、又は発現日時の記載がない有害事象を含む。MedDRA version は 24.1 を用いた。

注 2：複数の用量を投与された被験者は該当するすべての用量に含めて集計した。つまり、用量を減量又は増量した被験者はそれぞれの用量の集計対象としたが、各用量投与時に発現した事象のみを該当する用量の集計に含めた。

Source: 5.3.5.1, 2001 CSR Table 14.3.1.1.2.3

2001 試験の治療期 2 において、C1-INH HAE 被験者に認められた治験薬と因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-9 に示す。治験薬と因果関係のある TEAE は 236 件中 21 件であり、CSL312 200 mg 群で 36 例中 5 例（13.9%）、CSL312 600 mg 群で 18 例中 4 例（22.2%）に認められた。CSL312 400 mg 群では治験薬と因果関係のある TEAE は認められなかった。

治験薬と因果関係のある TEAE の多くは「注射部位反応」（21 件中 10 件）であった。その他の治験薬と因果関係のある TEAE は、頭痛 4 件、挫傷 3 件、並びに腹痛、浮動性めまい、四肢痛及び光視症が各 1 件であった。

表 2.7.6.2-9　因果関係のある TEAE（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、治療期 2、Safety Analysis Set）

被験者番号	投与経路、用量	MedDRA 基本語
[redacted]	SC, 200 mg CSL312	頭痛
	SC, 600 mg / 200 mg CSL312	注射部位紅斑
		注射部位紅斑
		挫傷
		注射部位紅斑
		注射部位紅斑
[redacted]	SC, 600 mg / 200 mg CSL312	腹痛
	SC, 200 mg CSL312	挫傷
		挫傷
		注射部位紅斑
[redacted]	SC, 600 mg / 200 mg CSL312	注射部位紅斑
		注射部位疼痛
		注射部位疼痛
[redacted]	SC, 600 mg / 200 mg CSL312	注射部位紅斑
		浮動性めまい
		頭痛
		四肢痛
[redacted]	SC, 600 mg / 200 mg CSL312	注射部位内出血
	SC, 600 mg / 200 mg CSL312	頭痛
		光視症
		頭痛

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；MedDRA = 国際医薬用語集；SC =皮下；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA version 24.1 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.1

2.7.6.2.3.2 FXII HAE 被験者及び PLG HAE 被験者

2001 試験の治療期 1 において、FXII HAE 被験者に認められた TEAE を表 2.7.6.2-10 に示す。治療期 1 では、FXII HAE 被験者 3 例中 2 例（66.7%）に 4 件の TEAE が認められた。このうち治験薬と因果関係のある TEAE は 1 件（注射部位反応）であった。

表 2.7.6.2-10 FXII HAE 被験者における TEAE（2001 試験、治療期 1、Safety Analysis Set）

被験者番号	投与経路、用量	MedDRA 基本語
[redacted]	SC, 600 mg CSL312 q4wk	遺伝性血管浮腫
		副鼻腔炎
[redacted]	SC, 600 mg CSL312 q4wk	注射部位反応
		悪心

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；MedDRA = 国際医薬用語集；SC =皮下；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA version 24.1 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.2

2001 試験の FXII HAE 被験者 2 例の治療期 2 における TEAE を表 2.7.6.2-11 に示す。治療期 2 では、2 例に 13 件の TEAE が認められた。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。

表 2.7.6.2-11 FXII HAE 被験者における TEAE（2001 試験、治療期 2、Safety Analysis Set）

被験者番号	投与経路、用量	MedDRA 基本語
[redacted]	SC, 600 mg CSL312 q4wk	帯状疱疹
		尿路感染
		湿疹
		排尿困難
		浮動性めまい
		頭痛
		倦怠感
		発熱
		筋肉痛
		消化不良
		尿路感染
		COVID-19
[redacted]	SC, 600 mg CSL312 q4wk	インフルエンザ

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；MedDRA = 国際医薬用語集；SC =皮下；q4wk＝4 週に 1 回；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA version 24.1 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.2

2001 試験の PLG HAE 被験者における TEAE を表 2.7.6.2-12 に示す。治療期 1 では、PLG HAE 被験者 3 例中 2 例（66.7%）に 6 件の TEAE が認められた。いずれの TEAE も治験薬との因果関係は否定された。PLG HAE 被験者はいずれも治療期 2 に移行しなかった。

表 2.7.6.2-12　PLG-HAE 被験者における TEAE（2001 試験、治療期 1、Safety Analysis Set）

被験者番号	投与経路、用量	MedDRA 基本語
[redacted]	SC, 600 mg CSL312 q4wk	膀胱炎
		血尿
		蛋白尿
		膀胱炎
		血尿
[redacted]	SC, 600 mg CSL312 q4wk	上咽頭炎

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；MedDRA = 国際医薬用語集；SC =皮下；q4wk＝4 週に 1 回；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA version 24.1 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.2.2

2.7.6.2.4　1001 試験

1001 試験の器官別大分類及び基本語別の TEAE を表 2.7.6.2-13 に示す。TEAE はほとんどの被験者（CSL312 群 32 例中 30 例［93.8%］に 106 件、プラセボ群 16 例中 13 例［81.3%］に 50 件）に認められた。CSL312（静脈内投与及び皮下投与）群及びプラセボ群のいずれにおいても主な TEAE（器官別大分類）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」であった。

器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」の TEAE の発現割合は、プラセボ群（16 例中 8 例［50.0%］、17 件）と比較して CSL312 群（32 例中 22 例［68.8%］、37 件）で高かった。CSL312 群で器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」の主な TEAE（基本語）は、注射部位紅斑（9 例［28.1%］、9 件）及び血管穿刺部位内出血（4 例［12.5%］、5 件）であった。プラセボ群で器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」の主な TEAE（基本語）は、注入部位疼痛（3 例［18.8%］、3 件）、注射部位紅斑（2 例［12.5%］、2 件）及び疲労（2 例［12.5%］、2 件）であった。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は CSL312 群［32 例中 13 例（40.6%）、16 件］とプラセボ群［16 例中 7 例（43.8%）8 件］で同程度であった。CSL312 群で器官別大分類「感染症および寄生虫症」の主な TEAE（基本語）は、上気道感染（4 例［12.5%］、4 件）及び鼻炎（3 例［9.4%］、4 件）であった。プラセボ群で器官別大分類「感染症および寄生虫症」の主な TEAE（基本語）は、ウイルス性上気道感染（4 例［25.0%］、4 件）及び上気道感染（3 例［18.8%］、3 件）であった。

表 2.7.6.2-13　主な TEAE（1001 試験、Safety Analysis Set）（全体で 2 例以上に発現）

器官別大分類 基本語	全 CSL312 群 (N = 32) n (%) E	全プラセボ群 (N = 16) n (%) E	全体 (N = 48) n (%) E
TEAE	**30(93.8)106**	**13(81.3)50**	**43(89.6)156**
一般・全身障害および投与部位の状態	**22(68.8)37**	**8(50.0)17**	**30(62.5)54**
注射部位紅斑	9(28.1)9	2(12.5)2	11(22.9)11
疲労	3(9.4)3	2(12.5)2	5(10.4)5
血管穿刺部位内出血	4(12.5)5	1(6.3)1	5(10.4)6
注入部位疼痛	1(3.1)1	3(18.8)3	4(8.3)4
注射部位そう痒感	3(9.4)3	1(6.3)1	4(8.3)4
医療機器使用部位皮膚炎	3(9.4)3	1(6.3)1	4(8.3)4
注射部位疼痛	3(9.4)3	0	3(6.3)3
医療機器使用部位反応	2(6.3)3	1(6.3)1	3(6.3)4
カテーテル留置部位疼痛	1(3.1)1	1(6.3)1	2(4.2)2
注入部位内出血	2(6.3)2	0	2(4.2)2
注入部位紅斑	1(3.1)1	1(6.3)1	2(4.2)2
注入部位熱感	1(3.1)1	1(6.3)1	2(4.2)2
感染症および寄生虫症	**13(40.6)16**	**7(43.8)8**	**20 (41.7)24**
上気道感染	4(12.5)4	3 (18.8) 3	7(14.6)7
ウイルス性上気道感染	2(6.3)2	4 (25.0) 4	6(12.5)6
鼻炎	3(9.4)4	0	3(6.3)4
胃腸炎	2(6.3)2	0	2(4.2)2
神経系障害	**7(21.9)9**	**6 (37.5) 9**	**13(27.1)18**
頭痛	7(21.9)8	4 (25.0) 7	11(22.9)15
傾眠	0	2 (12.5) 2	2(4.2)2
筋骨格系および結合組織障害	**10(31.3)10**	**1(6.3)3**	**11(22.9)13**
関節痛	2(6.3)2	0	2(4.2)2
筋骨格痛	2(6.3)2	0	2(4.2)2
筋肉痛	2(6.3)2	0	2(4.2)2
傷害、中毒および処置合併症	**4(12.5)6**	**5(31.3)5**	**9(18.8)11**
挫傷	1(3.1)1	1(6.3)1	2(4.2)2
皮膚および皮下組織障害	**5(15.6)6**	**3(18.8)3**	**8(16.7)9**
接触皮膚炎	3(9.4)3	1(6.3)1	4(8.3)4
発疹	1(3.1)1	1(6.3)1	2(4.2)2
胃腸障害	**6(18.8)8**	**1(6.3)1**	**7(14.6)9**
口唇乾燥	2(6.3)2	0	2(4.2)2
悪心	1(3.1)1	1(6.3)1	2(4.2)2
歯痛	2(6.3)2	0	2(4.2)2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6(18.8)7**	**1(6.3)3**	**7(14.6)10**
咳嗽	3(9.4)3	0	3(6.3)3
鼻漏	1(3.1)1	1(6.3)1	2(4.2)2
臨床検査	**2(6.3)2**	**0**	**2(4.2)2**
肝酵素上昇	2(6.3)2	0	2(4.2)2

E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = TEAE を発現した被験者数；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA version 20.1 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.3.1, 1001 CSR Table 14.3.5.1

1001 試験の「注入部位反応」を表 2.7.6.2-14 に、「注射部位反応」を表 2.7.6.2-15 に示す。「注入部位反応」又は「注射部位反応」の発現割合は、CSL312 群（32 例中 18 例［56.3%］、21 件）でプラセボ群（16 例中 5 例［31.3%］、9 件）よりも高く、主に皮下投与コホートでの発現割合が高かったことに起因する。

静脈内投与コホートでは、「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（両投与群で 30.0%）。主な事象は注入部位内出血（CSL312 群 20 例中 2 例［10.0%］、2 件）及び注入部位疼痛（CSL312 群 20 例中 1 例［5.0%］、1 件、プラセボ群 10 例中 3 例［30.0%］、3 件）であった。CSL312 群の「注入部位反応」の発現割合は、低用量コホートと比較して CSL312 3 mg/kg 静脈内投与コホート及び CSL312 10 mg/kg 静脈内投与コホート（それぞれ 4 例中 2 例［50.0%］）で高かった。しかし、静脈内投与の各コホートにおける「注入部位反応」の発現割合は低く、用量依存性は認められなかった。

皮下投与コホートでは、「注射部位反応」は CSL312 群のすべての被験者に認められたのに対し、プラセボ群では 3 分の 1（33.3%）の被験者に認められた。主な事象は注射部位紅斑（CSL312 群 12 例中 9 例［75.0%］、9 件、プラセボ群 6 例中 2 例［33.3%］、2 件）及び注射部位そう痒感（CSL312 群 12 例中 3 例［25.0%］、3 件、プラセボ群 6 例中 1 例［16.7%］、1 件）であった。

表 2.7.6.2-14　注入部位反応（1001 試験、静脈内投与コホート、Safety Analysis Set）

	IVコホート1 0.1 mg/kg (N = 4)		IVコホート2 0.3 mg/kg (N = 4)		IVコホート3 1 mg/kg (N = 4)		IVコホート4 3 mg/kg (N = 4)		IVコホート5 10 mg/kg (N = 4)		全CSL312群 (N = 20)		全プラセボ群 (N = 10)	
基本語	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
注入部位反応	**1 (25.0)**	**1**	**0**	**-**	**1 (25.0)**	**1**	**2 (50.0)**	**2**	**2 (50.0)**	**2**	**6 (30.0)**	**6**	**3 (30.0)**	**6**
注入部位内出血	0	-	0	-	0	-	1 (25.0)	1	1 (25.0)	1	2 (10.0)	2	0	-
注入部位不快感	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (25.0)	1	1 (5.0)	1	-	
注入部位疼痛	0	-	0	-	1 (25.0)	1	0	-	0	-	1 (5.0)	1	3 (30.0)	3
注入部位紅斑	1 (25.0)	1	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (5.0)	1	1 (10.0)	1
注入部位熱感	0	-	0	-	0	-	1 (25.0)	1	0	-	1 (5.0)	1	1 (10.0)	1
注入部位そう痒感	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1 (10.0)	1

IV = 静脈内；E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = 「注入部位反応」を発現した被験者数
「注入部位反応」は MedDRA version 20.1 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.3.1, 1001 CSR Table 14.3.5.2

表 2.7.6.2-15 注射部位反応（1001 試験、皮下投与コホート、Safety Analysis Set）

	SC Cohort 1 1 mg/kg (N = 4)		SC Cohort 2 3 mg/kg (N = 4)		SC Cohort 3 10 mg/kg (N = 4)		SC CSL312 Combined (N = 12)		SC Placebo Combined (N = 6)	
基本語	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
注射部位反応	**4 (100.0)**	**6**	**4 (100.0)**	**5**	**4 (100.0)**	**4**	**12 (100.0)**	**15**	**2 (33.3)**	**3**
注射部位紅斑	3 (75.0)	3	4 (100)	4	2 (50.0)	2	9 (75.0)	9	2 (33.3)	2
注射部位疼痛	2 (50.0)	2	1 (25.0)	1	0	-	3 (25.0)	3	0	-
注射部位そう痒感	1 (25.0)	1	0	-	2 (50.0)	2	3 (25.0)	3	1 (16.7)	1

E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = 「注入部位反応」を発現した被験者数；SC = 皮下
注：「注射部位反応」は MedDRA version 20.1 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.3.1, 1001 CSR Table 14.3.5.3

1001 試験の器官別大分類及び基本語別の治験薬と因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-16 に示す。治験薬と因果関係のある TEAE は、全 TEAE の 1/3 未満（CSL312 群 106 件中 31 件［29.2%］、プラセボ群 50 件中 14 件［28%］）であった。主な治験薬と因果関係のある TEAE（器官別大分類）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（CSL312 群 13 例［40.6%］、18 件、プラセボ群 4 例［25%］、9 件）であった。主な治験薬と因果関係のある TEAE（基本語）は、CSL312 群では注射部位紅斑（9 例［28.1%］、9 件）、注射部位疼痛（3 例［9.4%］、3 件）、プラセボ群では、疲労（2 例［12.5%］、2 件）、注入部位疼痛（2 例［12.5%］、2 件）及びウイルス性上気道感染（2 例［12.5%］、2 件）であった。

表 2.7.6.2-16　因果関係のある TEAE（1001 試験、Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	全 CSL312 コホート (N = 32) n (%) E	全プラセボ コホート (N = 16) n (%) E	全体 (N = 48) n (%) E
TEAE	19 (59.4) 31	7 (43.8) 14	26 (54.2) 45
一般・全身障害および投与部位の状態	**13 (40.6) 18**	**4 (25.0) 9**	**17 (35.4) 27**
注射部位紅斑	9 (28.1) 9	1 (6.3) 1	10 (20.8) 10
疲労	2 (6.3) 2	2 (12.5) 2	4 (8.3) 4
注入部位疼痛	0	2 (12.5) 2	2 (4.2) 2
注射部位そう痒感	2 (6.3) 2	1 (6.3) 1	3 (6.3) 3
注射部位疼痛	3 (9.4) 3	0	3 (6.3) 3
注入部位紅斑	1 (3.1) 1	1 (6.3) 1	2 (4.2) 2
注入部位熱感	1 (3.1) 1	1 (6.3) 1	2 (4.2) 2
注入部位そう痒感	0	1 (6.3) 1	1 (2.1) 1
感染症および寄生虫症	**1 (3.1) 1**	**2 (12.5) 2**	**3 (6.3) 3**
上気道感染	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1
ウイルス性上気道感染	0	2 (12.5) 2	2 (4.2) 2
神経系障害	**2 (6.3) 2**	**2 (12.5) 2**	**4 (8.3) 4**
頭痛	2 (6.3) 2	0	2 (4.2) 2
傾眠	0	2 (12.5) 2	2 (4.2) 2
筋骨格系および結合組織障害	**4 (12.5) 4**	**0**	**4 (8.3) 4**
関節痛	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1
筋骨格痛	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1
筋肉痛	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1
四肢不快感	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1
皮膚および皮下組織障害	**2 (6.3) 2**	**1 (6.3) 1**	**3 (6.3) 3**
発疹	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1
ざ瘡	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1
紅斑性皮疹	0	1 (6.3) 1	1 (2.1) 1
胃腸障害	**2 (6.3) 2**	**0**	**2 (4.2) 2**
腹痛	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1
便秘	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (3.1) 1**	**0**	**1 (2.1) 1**
咳嗽	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1
臨床検査	**1 (3.1) 1**	**0**	**1 (2.1) 1**
肝酵素上昇	1 (3.1) 1	0	1 (2.1) 1

E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = TEAE を発現した被験者数；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

注：有害事象は MedDRA version 20.1 を用いてコーディングした。

Source: 5.3.3.1, 1001 CSR Table 14.3.10.1

2.7.6.2.5 1003 試験

1003 試験の皮下投与における器官別大分類及び基本語別の TEAE を表 2.7.6.2-17 に、因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-18 に示す。皮下投与コホートの 7 例で TEAE が 7 件（コホート 1a に 1 例、コホート 1b に 5 例、コホート 2 に 1 例、すべて非重篤）認められた。このうち CSL312 と因果関係があると判断された事象は注射部位そう痒感（1 例、コホート 1b）のみであった。静脈内投与コホートでは TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.2-17 TEAE（1003 試験、皮下投与コホート、Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	コホート 1a 日本人 200 mg (N = 12) n (%)	コホート 1b 白人 200 mg (N = 13) n (%)	コホート 2 日本人 600 mg (N = 4) n (%)	全体 (N = 29) n (%)
TEAE	**1 (8.3)**	**5 (38.5)**	**1 (25.0)**	**7 (24.1)**
神経系障害	**0**	**2 (15.4)**	**1 (25.0)**	**3 (10.3)**
頭痛	0	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (6.9)
失神	0	1 (7.7)	0	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**2 (15.4)**	**0**	**2 (6.9)**
手骨折	0	1 (7.7)	0	1 (3.4)
肉離れ	0	1 (7.7)	0	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (7.7)**	**0**	**1 (3.4)**
注射部位そう痒感	0	1 (7.7)	0	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
尿路感染	1 (8.3)	0	0	1 (3.4)

MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = TEAE を発現した被験者数；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA version 24.0 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.4.1, 1003 CSR Table 14.3.1.2

表 2.7.6.2-18 因果関係のある TEAE（1003 試験、皮下投与コホート、Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	コホート 1a 日本人 200 mg (N = 12) n (%)	コホート 1b 白人 200 mg (N = 13) n (%)	コホート 2 日本人 600 mg (N = 4) n (%)	全体 (N = 29) n (%)
TEAE	**0**	**1 (7.7)**	**0**	**1 (3.4)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (7.7)**	**0**	**1 (3.4)**
注射部位そう痒感	0	1 (7.7)	0	1 (3.4)

MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = TEAE を発現した被験者数；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：有害事象は MedDRA version 24.0 を用いてコーディングした。
Source: 5.3.4.1, 1003 CSR Table 14.3.1.5

2.7.6.2.6　1004 試験

1004 試験の器官別大分類及び基本語別の TEAE を表 2.7.6.2-19 に示す。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（66 例中 30 例［45.5%］、56 件）で CSL312 NSD 群（66 例中 22 例［33.3%］、36 件）より高かった。

試験全体で認められた主な TEAE（器官別大分類）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（132 例中 24 例［18.2%］）、「神経系障害」（13 例［9.8%］）、「皮膚および皮下組織障害」（9 例［6.8%］）、「胃腸障害」（8 例［6.1%］）、「臨床検査」（8 例［6.1%］）、及び「筋骨格系および結合組織障害」（7 例［5.3%］）であった。CSL312 AI 群で CSL312 NSD 群より発現割合が高かった TEAE（器官別大分類）は「一般・全身障害および投与部位の状態」（25.8% vs 10.6%）及び「臨床検査」（10.6% vs 1.5%）であった。

試験全体で認められた主な TEAE（基本語）は、注射部位硬結（132 例中 13 例［9.8%］）、頭痛（10 例［7.6%］）、及び注射部位疼痛（9 例［6.8%］）であった。CSL312 AI 群で CSL312 NSD 群より発現割合が高かった TEAE（基本語）は、注射部位硬結（15.2% vs 4.5%）、注射部位疼痛（9.1% vs 4.5%）であった。

表 2.7.6.2-19　主な TEAE（1004 試験、Safety Analysis Set）（全体で 2 例以上に発現）

器官別大分類 基本語	CSL312 NSD (N = 66) n (%) E	CSL312 AI (N = 66) n (%) E	全体 (N = 132) n (%) E
TEAE	**22 (33.3) 36**	**30 (45.5) 56**	**52 (39.4) 92**
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (10.6) 11**	**17 (25.8) 20**	**24 (18.2) 31**
注射部位硬結	3 (4.5) 3	10 (15.2) 10	13 (9.8) 13
注射部位疼痛	3 (4.5) 4	6 (9.1) 6	9 (6.8) 10
注射部位紅斑	2 (3.0) 2	3 (4.5) 3	5 (3.8) 5
神経系障害	**6 (9.1) 7**	**7 (10.6) 8**	**13 (9.8) 15**
頭痛	5 (7.6) 6	5 (7.6) 5	10 (7.6) 11
浮動性めまい	0	2 (3.0) 2	2 (1.5) 2
錯感覚	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
皮膚および皮下組織障害	**4 (6.1) 4**	**5 (7.6) 5**	**9 (6.8) 9**
紅斑	2 (3.0) 2	2 (3.0) 2	4 (3.0) 4
そう痒症	0	2 (3.0) 2	2 (1.5) 2
胃腸障害	**4 (6.1) 5**	**4 (6.1) 5**	**8 (6.1) 10**
腹部不快感	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
下痢	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
臨床検査	**1 (1.5) 1**	**7 (10.6) 11**	**8 (6.1) 12**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5) 1	2 (3.0) 2	3 (2.3) 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.0) 2	2 (1.5) 2
筋骨格系および結合組織障害	**4 (6.1) 4**	**3 (4.5) 3**	**7 (5.3) 7**
背部痛	2 (3.0) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
筋痙縮	1 (1.5) 1	1 (1.5) 1	2 (1.5) 2
傷害、中毒および処置合併症	**4 (6.1) 4**	**0**	**4 (3.0) 4**
皮膚裂傷	2 (3.0) 2	0	2 (1.5) 2

AI = オートインジェクター；E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = TEAE が発現した被験者数；NSD = ニードルセーフティデバイス；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注 1：有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコーディングした。パーセントは各投与群の被験者数を分母として算出した。
注 2：CSL312 AI は、CSL312 NSD と同じプレフィルドシリンジを含む機器である。
Source: 5.3.1.2, 1004 CSR Table 14.3.1.2

1004 試験で認められた注射部位に関連した TEAE を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.2-20 に示す。概して、注射部位に関連した TEAE が認められた被験者の割合は低く（132 例中 22 例［16.7%］）、CSL312 AI 群（66 例中 16 例［24.2%］）で CSL312 NSD 群（66 例中 6 例［9.1%］）より高かった。注射部位に関連した TEAE は、器官別大分類「一般・全身障害及び投与部位の状態」のみで認められた。主な注射部位に関連した TEAE（基本語）は、注射部位硬結（132 例中 13 例［9.8%］）及び注射部位疼痛（132 例中 9 例［6.8%］）であった。CSL312 AI 群で CSL312 NSD 群よりも発現割合の高かった注射部位に関連した TEAE は、注射部位硬結（15.2% vs 4.5%）及び注射部位疼痛（9.1% vs 4.5%）であった。その他の注射部位に関連した TEAE（基本語）の発現割合は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.2-20　注射部位に関連した TEAE（1004 試験、Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	CSL312 NSD (N = 66) n (%) E	CSL312 AI (N = 66) n (%) E	全体 (N = 132) n (%) E
注射部位に関連した TEAE	**6 (9.1)**	**16 (24.2)**	**22 (16.7)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (9.1) 10**	**16 (24.2) 19**	**22 (16.7) 29**
注射部位硬結	3 (4.5) 3	10 (15.2) 10	13 (9.8) 13
注射部位疼痛	3 (4.5) 4	6 (9.1) 6	9 (6.8) 10
注射部位紅斑	2 (3.0) 2	3 (4.5) 3	5 (3.8) 5
注射部位そう痒感	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1

AI = オートインジェクター；E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = TEAE が発現した被験者数；NSD = ニードルセーフティデバイス；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注 1：有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコーディングした。パーセントは各投与群の被験者数を分母として算出した。
注 2：CSL312 AI は、CSL312 NSD と同じプレフィルドシリンジを含む機器である。
Source: 5.3.1.2, 1004 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3.4

1004 試験の器官別大分類及び基本語別の治験薬と因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-21 に示す。概して、治験薬と因果関係のある TEAE が認められた被験者の割合は低く（132 例中 20 例［15.2%］）、投与群間で同程度であった。

主な治験薬と因果関係のある TEAE（器官別大分類）は、「一般・全身障害及び投与部位の状態」であった（132 例 16 例［12.1%］）。「一般・全身障害及び投与部位の状態」に分類される治験薬と因果関係のある TEAE の発現割合は、CSL312 AI 群（66 例中 10 例［15.2%］）で CSL312 NSD 群（66 例中 6 例［9.1%］）よりも高かった。

主な治験薬と因果関係のある TEAE（基本語）は、注射部位硬結及び注射部位疼痛（各 132 例中 7 例［5.3%］）であった。治験薬と因果関係のある注射部位硬結の発現割合は、CSL312 AI 群（66 例中 5 例［7.6%］）で CSL312 NSD 群（66 例中 2 例［3.0%］）よりも高かった。その他の治験薬と因果関係のある TEAE（基本語）は、いずれも投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.2-21　治験薬と因果関係のある TEAE（1004 試験、Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	CSL312 NSD (N = 66) n (%) E	CSL312 AI (N = 66) n (%) E	全体 (N = 132) n (%) E
因果関係のある TEAE	**9 (13.6) 14**	**11 (16.7) 13**	**20 (15.2) 27**
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (9.1) 10**	**10 (15.2) 10**	**16 (12.1) 20**
注射部位硬結	2 (3.0) 2	5 (7.6) 5	7 (5.3) 7
注射部位疼痛	3 (4.5) 4	4 (6.1) 4	7 (5.3) 8
注射部位紅斑	2 (3.0) 2	1 (1.5) 1	3 (2.3) 3
異常感	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
注射部位そう痒感	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1
神経系障害	**2 (3.0) 3**	**0**	**2 (1.5) 3**
頭痛	2 (3.0) 3	0	2 (1.5) 3
皮膚および皮下組織障害	**0**	**2 (3.0) 2**	**2 (1.5) 2**
紅斑	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
そう痒症	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
胃腸障害	**0**	**1 (1.5) 1**	**1 (0.8) 1**
腹痛	0	1 (1.5) 1	1 (0.8) 1
傷害、中毒および処置合併症	**1 (1.5) 1**	**0**	**1 (0.8) 1**
挫傷	1 (1.5) 1	0	1 (0.8) 1

AI = オートインジェクター；E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = TEAE が発現した被験者数；NSD = ニードルセーフティデバイス；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注 1：有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコーディングした。パーセントは各投与群の被験者数を分母として算出した。
注 2：CSL312 AI は、CSL312 NSD と同じプレフィルドシリンジを含む機器である。
Source: 5.3.1.2, 1004 CSR Table 14.3.1.4

1004 試験の器官別大分類及び基本語別の機器との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-22 に示す。概して、機器と因果関係のある TEAE が認められた被験者の割合は低く（132 例中 10 例［7.6%］）、CSL312 AI 群（66 例中 8 例［12.1%］）で CSL312 NSD 群（66 例中 2 例［3.0%］）より高かった。

主な機器と因果関係のある TEAE（器官別大分類）は、「一般・全身障害及び投与部位の状態」であった（132 例中 7 例［5.3%］）。「一般・全身障害及び投与部位の状態」に分類される機器と因果関係のある TEAE の発現割合は、CSL312 AI 群（66 例中 6 例［9.1%］）で CSL312 NSD 群（66 例中 1 例［1.5%］）より高かった。「皮膚及び皮下組織障害」の TEAE の発現割合は、投与群間で同程度であった（いずれも 66 例中 2 例［3.0%］）。

主な機器と因果関係のある TEAE（基本語）は、注射部位硬結（132 例中 5 例［3.8%］）であり、CSL312 AI 群の 66 例中 4 例（6.1%）及び CSL312 NSD 群の 66 例中 1 例（1.5%）で認められた。その他の機器と因果関係のある TEAE（基本語）の発現割合は、いずれも投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.2-22　機器と因果関係のある TEAE（1004 試験、Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	CSL312 NSD (N = 66) n (%) E	CSL312 AI (N = 66) n (%) E	Total (N = 132) n (%) E
TEAE	**2 (3.0) 3**	**8 (12.1) 10**	**10 (7.6) 13**
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1.5) 1**	**6 (9.1) 8**	**7 (5.3) 9**
注射部位硬結	1 (1.5) 1	4 (6.1) 4	5 (3.8) 5
注射部位紅斑	0	2 (3.0) 2	2 (1.5) 2
注射部位疼痛	0	2 (3.0) 2	2 (1.5) 2
皮膚および皮下組織障害	**2 (3.0) 2**	**2 (3.0) 2**	**4 (3.0) 4**
紅斑	2 (3.0) 2	2 (3.0) 2	4 (3.0) 4

AI = オートインジェクター；E = 件数；MedDRA = 国際医薬用語集；N = 被験者数；n = TEAE が発現した被験者数；NSD = ニードルセーフティデバイス；TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注 1：有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコーディングした。パーセントは各投与群の被験者数を分母として算出した。
注 2：CSL312 AI は、CSL312 NSD と同じプレフィルドシリンジを含む機器である。
Source: 5.3.1.2, 1004 CSR Table 14.3.1.5

2.7.6.3 死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧

CSL312 の臨床試験では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3001 試験、3002 試験及び 2001 試験で認められたが、1001 試験、1003 試験及び 1004 試験では、認められなかった。

2.7.6.3.1 3001 試験

3001 試験で認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 重篤な有害事象の一覧（3001 試験、Safety Analysis Set）

有害事象発現直前の CSL312 投与日	器官別大分類 基本語	発現日 終了日 持続期間（日）	Study Day 発現日 終了日	重症度 因果関係 転帰	処置
投与群： CSL312 200 mg 被験者番号：[redacted]、性別／年齢／BMI：F／3[redacted]／29.1					
21JUL20[redacted]	先天性、家族性および遺伝性障害／遺伝性血管浮腫	28JUL20[redacted] 29JUL20[redacted] 2	99 100	重度 なし 回復	用量変更せず

BMI=体格指数；CSR=総括報告書；F=女性
MedDRA version 25.0、
Source: 5.3.5.1, 3001 CSR Listing 16.2.7.7

2.7.6.3.2 3002 試験

3002 試験で認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-2 重篤な有害事象の一覧（3002 試験、Safety Analysis Set）

有害事象発現直前の CSL312 投与日 用量	器官別大分類 基本語	発現日 終了日 持続期間（日）	Study Day 発現日 終了日	重症度 因果関係 転帰	処置
被験者番号：[redacted]、性別／年齢／BMI：F／1[redacted]／23.13、人種：アジア人（日本人）、HAE 型：C1-INH 1 型					
03SEP20[redacted] 200 mg	感染症および寄生虫症／COVID-19	04SEP20[redacted] 16SEP20[redacted] 13	242 254	重度 なし 回復	用量変更せず
被験者番号：[redacted]、性別／年齢／BMI：F／2[redacted]／20.52、人種：白人、HAE 型：C1-INH 1 型					
25FEB20[redacted] 200 mg	先天性、家族性および遺伝性障害／遺伝性血管浮腫	04MAR20[redacted] 10MAR20[redacted] 7	102 108	重度 なし 回復	用量変更せず
被験者番号：[redacted]、性別／年齢／BMI：F／6[redacted]／29.25、人種：白人、HAE 型：C1-INH 1 型					
03JUN20[redacted] 200 mg	感染症および寄生虫症／COVID-19	14JUN20[redacted] 29JUN20[redacted] 16	72 87	中等度 なし 回復	用量変更せず

BMI=体格指数；C1-INH＝C1-インアクチベーター；CSR=総括報告書；F=女性；HAE＝遺伝性血管性浮腫
MedDRA version 25.1
Source: 5.3.5.2, 3002 CSR Listing 16.2.7.11

2.7.6.3.3 2001 試験

2001 試験の C1-INH HAE 被験者及び FXII/PLG HAE 被験者で認められた重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に示す。

表 2.7.6.3-3 重篤な有害事象の一覧（2001 試験、C1-INH HAE 被験者、Safety Analysis Set）

有害事象発現直前の CSL312 投与日	器官別大分類／基本語	発現日 終了日 持続期間（日）	Study Day 発現日 終了日	重症度 因果関係 転帰	処置 有害事象の種類
治療期 1 の投与群：CSL312 200 mg を 4 週に 1 回投与する群、治療期 2 の投与群：CSL312 200 mg を 4 週に 1 回投与する群					
被験者番号：[redacted]、性別／年齢／BMI：M／4[redacted]／29.92					
09DEC20[redacted]	胃腸障害／憩室穿孔	22DEC20[redacted] 30DEC20[redacted] 9	271 （治療期 2） 279	重度 なし 回復したが後遺症あり	該当せず／ TEAESC
治療期 1 の投与群：CSL312 75 mg を 4 週に 1 回投与する群、治療期 2 の投与群：CSL312 600 mg を 4 週に 1 回投与する群					
被験者番号：[redacted]、性別／年齢／BMI：F／4[redacted]／31.56					
24JUL20[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害／喘息	03AUG20[redacted] 02SEP20[redacted] 31	157 （治療期 2） 187	中等度 なし 回復	該当せず／ TEAESC

BMI=体格指数；CSR=総括報告書；F=女性、M=男性、TEAESC＝有害事象の発現日時が初回皮下投与時又は投与後の有害事象又は発現日時が不明な有害事象
MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.3.1

表 2.7.6.3-4 重篤な有害事象の一覧（2001 試験、FXII/PLG HAE 被験者、Safety Analysis Set）

有害事象発現直前の CSL312 投与日	器官別大分類／基本語	発現日 終了日 持続期間（日）	Study Day 発現日 終了日	重症度 因果関係 転帰	処置 有害事象の種類
治療期 1 の投与群： CSL312 600 mg を 4 週に 1 回投与する群、治療期 2 の投与群：投与せず					
被験者番号：[redacted]、性別／年齢／BMI：F／3[redacted]／32.80					
18FEB20[redacted]	先天性、家族性および遺伝性障害／遺伝性血管浮腫	22FEB20[redacted] 27FEB20[redacted] 6	10 （治療期 1） 15	重度 なし 回復	該当せず／ TEAESC

BMI=体格指数；CSR=総括報告書；F=女性、TEAESC＝有害事象の発現日時が初回皮下投与時又は投与後の有害事象又は発現日時が不明な有害事象
MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1, 2001 CSR Listing 16.2.7.3.2

2.7.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

2.7.6.4.1 3001 試験

3001 試験期間で重篤な有害事象が認められた被験者の叙述を以下に示す。

被験者番号[redacted]

重篤な有害事象（基本語）：遺伝性血管浮腫		
年齢（歳）：3[redacted]	**性別：女性**	**人種：白人**
治療期の完了：完了	**治験薬の曝露期間（日）：151**	

被験者[redacted]は 3[redacted]歳の白人の女性で Day 1 に CSL312 400 mg を投与され、その後 CSL312 200 mg を月 1 回、計 6 回投与された。

投与	Day
投与 1	Day 1
投与 2	Day 31
投与 3	Day 61
投与 4	Day 91
投与 5	Day 121
投与 6	Day 151

既往歴：甲状腺機能低下症（20[redacted]年から）及び高血圧（20[redacted]年から）

併用薬：ビソプロロール（20[redacted]年から）、レボチロキシンナトリウム水和物（20[redacted]年から）及び Bronchipret（Day 88～89）

Day 99（治験薬の 4 回目投与の 8 日後）に、被験者は突然の咽頭の違和感と嚥下困難を治験責任医師に訴えた。被験者はベリナート 3,000 IU を自己静脈内投与し、救急処置室で治療を受けた。被験者に、下咽頭浮腫の症状（呼吸困難及び上気道性喘鳴を伴わない）がみられ、HAE による喉頭浮腫の発作と診断され、追加の要時治療（フィラジル 30 mg、皮下投与）が実施された。被験者は経過観察のため、一泊入院した。被験者のバイタルサインと血中酸素飽和度をモニターした。その他の処置は報告されていない。翌日、被験者は回復し、退院した。本事象は、原疾患である HAE によるものと考えられ、本事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師及び治験依頼者の両方から否定された。本試験の総括報告書作成時点において、被験者は 3002 試験に参加していた。

2.7.6.4.2 3002 試験

3002 試験期間で重篤な有害事象が認められた被験者 3 例の叙述を以下に示す。

被験者番号[redacted]

重篤な有害事象（基本語）：COVID-19		
年齢（歳）：1[redacted]	**性別：女性**	**人種：アジア人（日本人）**
報告時点での治験薬の曝露期間（日）：404		

被験者番号[redacted]は 1[redacted]歳の女性で、20[redacted]年 1 月 6 日に初回用量 CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与され、その後 CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与された。データカットオフ時点（2023 年 2 月 13 日）で投与継続中であった。
被験者の既往歴を以下の表に示す。

既往歴		
基本語	**開始日**	**終了日**
便秘	15 August 前年*	15 August 前年*
外耳蜂巣炎	02 August 前年*	25 November 前年*
失神寸前の状態	21 August 前年*	21 August 前年*

被験者は 前年* 10 月 14 日及び 前年* 11 月 11 日に COVID-19 のワクチン接種（トジナメラン：ファイザー社・ビオンテック社 COVID-19 ワクチン）を受けた。中間解析時点で、被験者は COVID-19 のワクチン追加接種を受けていなかった。被験者の併用薬を以下の表に示す。

併用薬			
薬剤	**用量／投与経路／投与間隔**	**開始日**	**終了日**
アセトアミノフェン	500 mg／静脈内／要時	05 September 同年*	06 September 同年*
レムデシビル	200 mg／静脈内／1 回	06 September 同年*	06 September 同年*
リン酸チアミンジスルフィド シアノコバラミン ピリドキシン塩酸塩	1 vial／静脈内／1 回	07 September 同年*	07 September 同年*
ソルデム 3A 輸液（ブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、L-乳酸ナトリウム液）	1500 mL/day／持続静注	07 September 同年*	08 September 同年*
レムデシビル	100 mg／静脈内／1 日 1 回	07 September 同年*	08 September 同年*

同年* 9 月 4 日、被験者から治験コーディネーターへ、呼吸困難が発現し、HAE 発作が疑われると連絡があり、被験者は急性 HAE 治療のためフィラジル（30 mg、皮下投与）を自己投与した。同年 9 月 5 日、被験者の母親は担当医である治験責任医師に被験者が呼吸困難と発熱が持続していることを伝え、その後、被験者は治験実施医療機関で受診することとなった。治験

＊新薬承認情報提供時に置換

実施医療機関において、治験責任医師は被験者の COVID-19 陽性の検査結果を確認し、被験者を COVID-19 感染の治療のために入院とし、HAE 発作の疑いがあると判断した。被験者より呼吸困難の訴えがあったことから、HAE の発作治療として、ベリナート P 静注用 1000 IU が投与された。同年 9 月 6 日、COVID-19 感染に対してベクルリー（レムデシビル）が投与された。入院中、HAE 発作の疑いのためその他の薬剤の要時投与は実施しなかった。同年 9 月 9 日、被験者の発熱が改善し、被験者は退院した。同年 9 月 16 日、本事象は回復したと報告された。

被験者の治験薬の用量は変更されなかった。治験責任医師は、入院又は入院の延長となったことから COVID-19 感染は重篤で、治験薬との因果関係はなく、特に注目すべき有害事象ではないと判断した。

被験者番号[redacted]

重篤な有害事象（基本語）：遺伝性血管浮腫		
年齢（歳）：2[redacted]	**性別：女性**	**人種：白人**
報告時点での治験薬の曝露期間（日）：448		

被験者[redacted]は 2[redacted]歳の女性で、20[redacted]年 11 月 23 日に初回用量 CSL312 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与され、その後 CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与された。データカットオフ時点（2023 年 2 月 13 日）で投与継続中であった。
被験者の既往歴を以下の表に示す。

既往歴		
基本語	**開始日**	**終了日**
不安	April 前年*	継続中
子宮内避妊具挿入	15 October 同年*	17 October 同年*
子宮内避妊具除去	17 October 同年*	17 October 同年*

被験者の併用薬を以下の表に示す。

併用薬			
薬剤	**用量／投与経路／投与間隔**	**開始日**	**終了日**
Cyanocobalamin	1 錠／経口／1 日 1 回	同年*	継続中
Iron	1 錠／経口／1 日 1 回	同年*	継続中
Desogestrel	1 錠／経口／1 日 1 回	February 同年*	継続中
Sertraline	50 mg／経口／1 日 1 回	April 同年*	23 November 翌年*
Paracetamol	1 g／経口／要時	October 同年*	継続中
Icatibant acetate	30 mg／皮下／1 回	17 December 同年*	17 December 同年*
Icatibant acetate	30 mg／皮下／要時	20 December 同年*	20 December 同年*
Tozinameran	1 シリンジ／筋肉内／1 回	17 February 翌年*	17 February 翌年*
Codeine	30 mg / Oral / PRN	05 March 翌年*	継続中
Influenza vaccine	1 シリンジ／筋肉内／1 回	April 翌年*	April 翌年*
Icatibant acetate	30 mg／経口／要時	25 May 翌年*	継続中
Complement C1 esterase inhibitor	1500 IU／静脈内／要時	25 May 翌年*	継続中
Fluoxetine	20 mg／経口／1 日 1 回	24 November 翌年*	継続中
Quetiapine	12.5 mg／経口／1 日 1 回	24 November 翌年*	継続中
IU = International unit			

翌年* 3 月 4 日、治験薬の初回投与から 3 ヵ月 10 日後、腫脹及び疼痛／腹部不快感を伴う腹部 HAE 発作が発現した。HAE 発作の誘因は特定できなかった。[redacted]3 月 5 日に入院し、[redacted]3 月 7 日に退院した。本事象は[redacted]3 月 10 日に回復し、その程度は重度と判断された。
[redacted]2 月 25 日（HAE 発作発現の約 1 週間前）、被験者の aPTT、国際標準比、プロトロンビン時間及びプロトロンビンフラグメント 1・2 は基準範囲内であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者の治験薬の用量は変更されなかった。治験責任医師は、入院又は入院の延長となったことから腹部 HAE 発作を重篤とし、治験薬との因果関係はなく、特に注目すべき有害事象でないと判断した。他に考えられる本事象の原因は HAE 発作であった。

被験者番号[redacted]

重篤な有害事象（基本語）：COVID-19		
年齢（歳）：6[redacted]	**性別：女性**	**人種：白人**
報告時点での治験薬の曝露期間（日）：180		

被験者番号[redacted]は、3001 試験から移行した 6[redacted]歳の女性で、20[redacted]年 4 月 4 日に 3002 試験で CSL312 200 mg を初回皮下投与され、その後 CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与された。被験者は 同年* 9 月 30 日に治験薬投与を終了し、翌年* 1 月 19 日に追跡不能のため試験を終了した。

被験者の既往歴を以下の表に示す。

既往歴		
基本語	**開始日**	**終了日**
全身性エリテマトーデス	19[redacted]	継続中
薬物過敏症	20[redacted]	継続中
高血圧	前々前年*	継続中
COVID-19	28 January 前年*	28 February 前年*
腰椎骨折	28 January 前年*	12 July 前年*
歯感染	19 February 前年*	06 March 前年*
全身性エリテマトーデス（悪化）	15 October 前年*	継続中
骨粗鬆症	15 November 前年*	継続中

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者の併用薬を以下の表に示す。

併用薬			
薬剤	用量／投与経路／投与間隔	開始日	終了日
Ibuprofen	400 mg／経口／要時	19[redacted]	継続中
Paracetamol	650 mg／経口／要時	19[redacted]	継続中
Metoprolol succinate	50 mg／経口／1 日 2 回	前々前年*	継続中
Prednisone	10 mg／経口／要時	February 前々前年*	継続中
Hydroxychloroquine Sulfate	200 mg／経口／1 日 2 回	March 前々年*	継続中
Diclofenac Sodium	0.1%／局所／要時	June 前々年*	継続中
Vitamin D NOS	2000 U／経口／1 日 1 回	16 November 前年*	継続中
Calcium	1000 mg／経口／1 日 1 回	16 November 前年*	継続中
Triamcinolone acetonide	80 mg／筋肉内／1 回	02 June 同年*	02 June 同年*
Betamethasone	6 mg／筋肉内／1 回	02 June 同年*	02 June 同年*
Remdesivir	100 mg／静脈内／4 時間毎	16 June 同年*	19 June 同年*
Paracetamol	1000 mg／経口／6 ヵ月毎	16 June 同年*	19 June 同年*
Salbutamol	2.5 mg／噴霧／6 ヵ月毎	16 June 同年*	19 June 同年*
Sodium chloride	1 スプレー／経鼻／要時	16 June 同年*	19 June 同年*
Metoprolol	75 mg／経口／1 日 2 回	16 June 同年*	19 June 同年*
Enoxaparin	40 mg／皮下／1 日 1 回（夜）	16 June 同年*	19 June 同年*
Guaifenesin	600 mg／経口／1 日 2 回	16 June 同年*	26 June 同年*
Benzocaine; menthol	1 トローチ／経口／要時	16 June 同年*	26 June 同年*
Benzonatate	100 mg／経口／1 日 3 回	16 June 同年*	26 June 同年*
Phenol	1 スプレー／経口／要時	16 June 同年*	26 June 同年*
Etanercept	50 mg／皮下／週 1 回	01 September 同年*	継続中
BID = twice daily; NOS = not otherwise specified; PRN = as needed; QD = once daily; Q4H = every 4 hours; Q6M = once every 6 months; TID = three times a day			

本被験者の COVID-19 のワクチン接種は記録されていなかった。

同年* 6 月 14 日、中等度の COVID-19 感染が発現した。同年 6 月 16 日に入院し、同年 6 月 19 日に退院した。この期間中、COVID-19 の治療としてレムデシビルを投与した。転帰は「回復」であった（同年 6 月 29 日）。

被験者の治験薬の用量は変更されなかった。治験責任医師は、入院又は入院の延長となったことから COVID-19 感染を重篤とし、治験薬との因果関係はなく、特に注目すべき有害事象ではないと判断した。COVID-19 感染は生命を脅かすものではなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.4.3 2001 試験

2001 試験期間で重篤な有害事象が認められた被験者 3 例の叙述を以下に示す。

被験者番号[redacted]（憩室穿孔）

4[redacted] 歳男性に重篤な有害事象として重度の憩室穿孔が認められた。被験者は治療期 1 に CSL312 200 mg を 4 週に 1 回皮下投与され、Day 91 に治療期 2（200 mg を 4 週に 1 回）に移行した。治療期 2 の Day 271 に、重度の重篤な有害事象として憩室穿孔が発現した。
被験者の既往歴を以下の表に示す。

既往歴		
基本語	開始日	終了日
高血圧	Day 1 の約 5 年前	継続中
憩室炎	Day 1 の約 3 ヵ月前	Day 271

被験者の併用薬を以下の表に示す。

併用薬			
薬剤	用量／投与経路／投与間隔	開始日	終了日
Amlodipine besylate	10 mg／経口／1 日 1 回	Day 1 の約 5 年前	Day 299
Metamizole sodium	500 mg／経口／要時	Day 254	Day 272
Methocarbamol	1500 mg／経口／1 日 2 回	Day 254	Day 272
Prednisone	50 mg／経口／1 日 1 回	Day 254	Day 272
Complement C1 esterase inhibitor	1000 IU／静脈内／1 日 1 回	Day 271	Day 272

IU = International unit.

治療期 2 の Day 271（直前の CSL312 投与の 13 日後）に、重度の重篤な有害事象である憩室穿孔が発現し、被験者は緊急手術のため入院した（Day 271～272）。入院中、処置前予防として補体 C1-INH 1,000 IU を 1 日 1 回、急性 HAE 発作（Day 274）に対して補体 C1-INH 1,000 IU を単回投与された。入院中のその他の併用薬は、アムロジピンベシル酸塩、metamizole sodium、メトカルバモール、及び prednisone であった（併用薬の表を参照）。治験薬に対する処置はなかった。本事象は回復したが後遺症ありとして、Day 279 に退院した。

治験責任医師は、憩室穿孔と治験薬との因果関係はないと判断した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意し、本事象は偶発的なものであり、生物学的な観点から治験薬が原因又は寄与する妥当性はないと判断した。被験者は同意取得の約 1 ヵ月前から憩室炎を持続していた。

被験者は Day 874（延長最終来院）に本試験を完了した。

被験者番号[redacted]（喘息）

4[redacted]歳女性に重篤な有害事象として中等度の喘息が認められた。被験者は治療期 1 に CSL312 75 mg を 4 週に 1 回皮下投与され、Day 91 に治療期 2 に移行し CSL312 600 mg の 4 週に 1 回の皮下投与を開始した。治療期 2 の Day 157 に中等度の重篤な有害事象である喘息が発現した。被験者の既往歴を以下の表に示す。

既往歴		
基本語	開始日	終了日
薬物過敏症（アモキシシリン）	Day 1 の約 9 年前	継続中
子宮頚部癌	Day 1 の約 17 年前	Day 1 の約 17 年前
喘息	Day 1 の約 7 年前	継続中
背部痛	Day 1 の約 1 年前	継続中
慢性特発性蕁麻疹	Day 1 の約 9 年前	継続中
薬物過敏症（クリンダマイシン）	Day 1 の約 9 年前	継続中
女性不妊手術	Day 1 の約 18 年前	Day 1 の約 18 年前
甲状腺機能低下症	Day 1 の約 3 年前	継続中
椎間板突出	Day 1 の約 4 ヵ月前	継続中
頭痛	Day 1 の約 33 年前	継続中
変形性脊椎症	Day 1 の約 4 ヵ月前	継続中
扁桃摘出	Day 1 の約 24 年前	Day 1 の約 24 年前

被験者の併用薬を以下の表に示す。

併用薬			
薬剤	用量／投与経路／投与間隔	開始日	終了日
Cetirizine hydrochloride	10 mg／経口／要時	Day 1 の約 9 年前	継続中
Salbutamol	0.1 mg／吸入／要時	Day 1 の約 7 年前	継続中
Desloratadine	10 mg／経口／1 回	Day 2	Day 2
Desloratadine	10 mg／経口／1 日 2 回	Day 10	Day 10
Aclidinium bromide	322 ug／肺内／要時	Day 141	継続中
Lorazepam	0.5 mg／経口／1 回	Day 157	Day 157
Cetirizine hydrochloride	10 mg／経口／1 回	Day 177	Day 177
Promethazine hydrochloride	20 mg／経口／要時	Day 182	Day 182
Beclomethasone	200 mg／吸入／1 日 2 回	Day 183	Day 186
Formoterol	6 ug／吸入／1 日 2 回	Day 183	Day 186
Prednisolone	150 mg／静脈内／1 回	Day 183	Day 183
Prednisolone	50 mg／静脈内／1 回	Day 184	Day 184
Salbutamol	600 ug／吸入／1 日 4 回	Day 187	継続中

治療期 2 の Day 157（直前の CSL312 投与の 10 日後）に、中等度の重篤な有害事象である喘息が発現した（本事象は医学的に重要な事象であるため、重篤な有害事象と判断された）。喘息スプレーの使用を勧められ、プロメタジンを処方された。治験薬に対する処置はなかった。本事象は Day 187 に回復した。

治験担当医師は喘息と治験薬との因果関係はなく、併用薬の中止が本事象につながった可能性が高いと判断した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意し、本事象は本被験者の既存の喘息によるものと考えるのが妥当であると判断した。なお、被験者は 2 種類の喘息治療薬（サルブタモール及びアクリジニウム臭化物）による治療を受けていたが、常用していなかった（服薬不遵守）。

CSL312 の最終投与日は Day 175 であり、被験者は Day 211 に試験を中止した（理由：被験者の個人的な問題に対処するため、治験を早期に終了した。被験者は同意を撤回しなかったが、治験薬の投与中止を希望した）。

被験者番号[redacted]（遺伝性血管浮腫）

3[redacted]歳女性に重篤な有害事象として 2 件の重度の HAE が認められた。被験者は治療期 1 に CSL312 600 mg を 4 週に 1 回皮下投与された。観察期中の Day -4 に重篤な有害事象である HAE が発現し、治療期 1 の Day 10 に 2 回目の重篤な有害事象である HAE が発現した。
被験者の既往歴を以下の表に示す。

既往歴		
基本語	開始日	終了日
気管支炎	Day -34	Day -20
不安	Day 1 の約 6 年前	継続中
片頭痛	Day 1 の約 20 年前	継続中
アレルギー性鼻炎	Day 1 の約 8 年前	継続中

被験者の併用薬を以下の表に示す。

併用薬			
薬剤	用量／投与経路／投与間隔	開始日	終了日
Alprazolam	1 mg／経口／要時	Day 1 の約 4 年前	継続中
Epinephrine	0.3 mg／皮下／要時	Day 1 の約 4 年前	継続中
Topiramate	25 mg／経口／1 日 2 回	Day 1 の約 3 年前	継続中
Azithromycin	500 mg／経口／1 回	Day 1	Day 1
Azithromycin	250 mg／経口／1 日 1 回	Day 2	Day 5
Epinephrine	0.3 mg／皮下／1 回	Day 11	Day 11
Hydromorphone hydrochloride	1 mg／静脈内／要時	Day 11	Day 11
Ondansetron	4 mg／静脈内／要時	Day 11	Day 15
Paracetamol	650 mg／経口／要時	Day 13	Day 15
Tramadol	25 mg／経口／要時	Day 13	Day 15
Flurazepam	30 mg／経口／要時	Day 15	Day 43
Tranexamic acid	650 mg／経口／1 日 2 回	Day 16	継続中

観察期中の Day -4 に治験薬投与開始前に発現した重度の重篤な有害事象である HAE のため入院し、要時治療としての HAE 治療に反応せず、疼痛管理のためロラゼパム 2 mg、モルヒネ 4 mg 及びオンダンセトロン 4 mg が処方された。本事象は回復し、Day -1 に退院した。さらに Day -3 に治験薬投与開始前に発現した中等度の有害事象として扁桃炎が発現し、抗生物質（アジスロマイシン）により治療され、Day 5 に回復した。

治療期 1 の Day 10（直前の CSL312 投与の 4 日後）に、重篤な有害事象である HAE が発現し、要時治療としての HAE 治療に反応しなかった。Day 11、症状悪化（下唇と顔面の腫れ、腹部膨満、嘔吐、下痢、ひどい痛み）のため入院。軟性喉頭鏡検査では気道は正常であった。症状をコントロールするため、病院でベリナート、オンダンセトロン、フルラゼパム、鎮痛薬が投与された。本事象は回復し、Day 15 に退院した。

治験責任医師は、重篤な有害事象である HAE と治験薬との因果関係はないと判断した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意し、本事象は基礎疾患である HAE によると考える方が妥当であると判断した。

CSL312 の最終投与日は Day 34 であり、被験者は Day 71 に試験を中止した（中止理由：効果不十分）。