

総合製品情報概要



遺伝性血管性浮腫発作抑制用 活性化第Ⅻ因子阻害剤
ヒト抗活性化第Ⅻ因子モノクローナル抗体 薬価基準収載

アナエブリ[®]皮下注 200mgペン

Andembry[®] S.C. Injection 200mg Pens ガラダシマブ(遺伝子組換え)皮下注
生物由来製品、処方箋医薬品^(注) 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

目次

I	本書で使用している略語	03
II	開発の経緯	04
III	特徴(特性)	05
IV	製品情報(ドラッグインフォメーション)	06
	2. 禁忌	06
	3. 組成・性状	06
	4. 効能又は効果	06
	5. 効能又は効果に関連する注意	06
	6. 用法及び用量	06
	8. 重要な基本的注意	06
	9. 特定の背景を有する患者に関する注意	06
	11. 副作用	07
	14. 適用上の注意	07
	15. その他の注意	07
V	臨床成績	08
	国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)(日本人データを含む)	08
	国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)(日本人データを含む)	22
	海外第II相試験(2001試験)(海外データ：用量設定試験)	30
VI	薬物動態	38
	血中濃度	38
	吸収	39
VII	薬効薬理	40
	作用機序	40
	非臨床試験	41
VIII	安全性薬理試験及び毒性試験	43
	安全性薬理試験	43
	その他の薬理試験	43
	毒性試験	44
IX	有効成分に関する理化学的知見	48
X	製剤学的事項	48
XI	取扱い上の注意	49
XII	包装	49
XIII	関連情報	50
XIV	主要文献	50
XV	製造販売業者の名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	51

Ⅰ 本書で使用している略語

略語	正式名称(英名)	正式名称(和名)
3F7	Anti-FXIIa parental antibody	抗FXIIa親抗体
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
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)
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
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
CL	Systemic clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum 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
C _{trough}	Trough Plasma Concentration	血漿中トラフ濃度
DXS	Dextran sulfate	デキストラン硫酸
EQ-5D-5L	EuroQoL-Group 5-Dimension 5-Level	—
FXII	Factor XII	第XII因子
FXIIa	Activated coagulation 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が正常で第XII因子又はプラスミノゲン遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HSV	Health state utility value	各健康状態のQoL値
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
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ITT	Intention-to-treat	—
IU	International unit	国際単位
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
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
OD	Optical Density	光学濃度
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetics	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ゲン遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QoL	Quality of Life	生活の質
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of the mean	標準誤差
SGART	Subject's Global Assessment of Response to Therapy	患者による治療反応性の全般評価
t _{1/2}	Terminal half-life	消失半減期
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	Treatment Satisfaction for Medication Questionnaire	投薬治療の満足度に関する質問票
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment:General Health	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般

II 開発の経緯

HAEの根治療法は現時点ではなく、臨床症状は依然として生命を脅かす可能性のある発作を伴い重篤である。HAE急性発作の発症抑制又は治療として現在利用可能な治療法には、C1-INH製剤、カリクレイン阻害薬及びブラジキニン受容体拮抗薬の静脈内投与、皮下投与又は経口投与がある。これらの治療の進歩にもかかわらず、ブレイクスルー発作が頻繁に発現し、疾患の活動性が高く、一部の患者では依然として生命を脅かす喉頭発作を発現する可能性が高い。喉頭発作は、約50%のC1-INH HAE患者で生涯のうちに発現すると推定されることから、依然として患者の疾病負荷及びQoLに対処するアンメット・メディカル・ニーズが存在する¹⁾。発作の発現に伴う不確実性は不安や恐怖を生み出し、HAE患者のQoLに大きな影響を与える。HAE発作の発現は予測不能であり、全体的な疾患重症度はHAE患者間で大きく異なるため、発作を取り除く又はHAE発作の頻度及び重症度を確実に軽減する有効な治療に対するアンメット・メディカル・ニーズは依然として存在する。さらに、静脈へのアクセス、頻回投与の必要性及び忍容性の問題に関連する治療負荷は、これらの治療計画に対する患者のコンプライアンス、ひいてはHAE患者の医学的転帰に負の影響を及ぼす可能性がある²⁾。このような状況を踏まえ、HAE患者における上述のアンメット・メディカル・ニーズに対処するため、ガラダシマブ(アナエブリ[®])の開発を計画した。開発では意味のある臨床的有効性指標、良好な安全性及び忍容性プロファイル、並びに患者のコンプライアンスの促進、治療負荷の軽減及び投与利便性の向上に寄与できる重要な要素である投与量、製品仕様及び用法及び用量に焦点を当てた。

アナエブリ[®]は新規の遺伝子組換えヒト型IgG4/λモノクローナル抗体であり、活性型血液凝固第XII因子(FXIIa)の触媒ドメインに結合し、その触媒活性を阻害する。アナエブリ[®]はチャイニーズハムスター卵巣細胞で発現し、ジスルフィド結合で架橋された重鎖2本と軽鎖2本からなる、IgG4モノクローナル抗体に典型的な構造を有する。またアナエブリ[®]は、接触系の主要開始因子であるFXIIa阻害を介しプレカリクレインのカリクレインへの活性化及びブラジキニン産生を抑制する。

アナエブリ[®]は初回投与開始後からHAE急性発作の発症を抑制し、多くの患者で試験終了時点まで発作の発症が抑制できていた。また、月1回の簡便な皮下投与であることから、HAE発作の発症抑制療法を進展させている。したがって、HAE発作の発症抑制において、アナエブリ[®]はHAE患者におけるアンメット・メディカル・ニーズを充たすことが期待される。

ピボタル試験である国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)の成績から、成人患者及び青少年患者(12歳以上)におけるHAE発作の発症抑制に対するアナエブリ[®]の有用性が示された。そのため、2024年2月に製造販売申請を行い、2025年2月に「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対する製造販売承認を取得した。

III 特徴(特性)

- 1 本剤は新規のヒト抗活性化第XII因子モノクローナル抗体であり、活性型血液凝固第XII因子(FXIIa)の触媒ドメインに結合し、その触媒活性を阻害する。

→ 40ページ
- 2 本剤は月1回皮下投与のオートインジェクター製剤である。

→ 6ページ
- 3 HAE患者(日本人患者を含む)を対象とした国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)において、治療期6か月間の月間HAE発作回数の平均値は、プラセボ群2.01回/月、アナエブリ®群0.27回/月であり、統計的に有意差が認められた(検証的解析結果： $p < 0.001$ 、両側Wilcoxon検定)。また、治療期6か月間の月間HAE発作回数の中央値はプラセボ群1.35回/月、アナエブリ®群0.00回/月であった。

→ 11ページ
- 4 HAE患者(日本人患者を含む)を対象とした国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)において、治療期6か月間の要時治療(急性期治療)を要した月間HAE発作回数の平均値は、プラセボ群で1.86回/月、アナエブリ®群で0.23回/月であり(名目上のp値： $p < 0.001$ 、両側Wilcoxon検定)、中央値はプラセボ群で1.35回/月、アナエブリ®群で0.00回/月であった。

→ 13ページ
- 5 HAE患者(日本人患者を含む)を対象とした国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)において、本剤の効果は初回投与から早期に発現し、治療期前半3か月間に認められ、6か月間の治療期の残りの期間にわたって概して持続した。

→ 12ページ
- 6 HAE患者(日本人患者を含む)を対象とした国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)において、アナエブリ®群の観察期に対する治療期の月間HAE発作回数の減少率の平均値は94.67%、中央値は100%であった。

→ 27ページ
- 7 重大な副作用として、重篤な過敏症(頻度不明)があらわれることがある。
HAE患者(日本人患者を含む)を対象とした国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)において、主な副作用として5.1%に注射部位反応(内出血、紅斑、そう痒感)が認められた。詳細は、電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照。

国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)、海外第II相試験(2001試験)の安全性の結果は、それぞれ25～26ページ、36～37ページを参照。

→ 7, 20ページ

IV 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2026年5月改訂(第2版)の電子添文に基づく

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アナエプリ皮下注200mgペン	1.2mL中の分量
有効成分	ガラダシマブ(遺伝子組換え)	200mg
添加剤	L-ヒスチジン	3.7mg
	L-アルギニン塩酸塩	37.9mg
	L-プロリン	19.3mg
	ポリソルベート80	0.24mg

本剤は製造(培養)工程において、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞株を使用している。

3.2 製剤の性状

性状	本剤は、黄色～黄褐色の澄明又は僅かに混濁した液である。
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1.6(生理食塩液に対する比)

06

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、ガラダシマブ(遺伝子組換え)として初回に400mgを皮下投与し、以降は200mgを月1回皮下投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 急性発作の治療を目的に本剤を使用しないことを患者又はその家族に十分に説明し、理解を得た上で使用すること。
8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又は介護者が理解し、患者自ら又はその介護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、使用済みの注射器を再使用しないように患者又は介護者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はウサギにおいて胎盤通過が認められている³⁾。ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症(頻度不明)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応(内出血、紅斑、そう痒感)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻しておくこと。

14.1.2 投与前に内容物を目視により確認すること。異物や変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。

14.2.3 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保管する場合は、以下の点に注意するよう指導すること。[電子添文20.1、20.2参照]

・光の影響を防ぐために外箱に入れた状態で保存すること。

・凍結を避けて、冷蔵庫(2～8℃)で保存すること。

・冷蔵庫から出した後は25℃以下で保存し、使用期限を超えない範囲で2ヵ月以内に使用すること。冷蔵庫の外で保存した場合は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

14.3.2 使用後の製剤は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 遺伝性血管性浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた172例中5例(2.9%)に抗薬物抗体の発現が認められた。抗薬物抗体の発現が認められた患者は少なく、抗薬物抗体の発現による本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響は明らかではない⁴⁾。

15.1.2 遺伝性血管性浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤200mg投与後166例中11例(6.6%)で基準値上限の1.5倍を上回る活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)の延長が認められた。aPTT延長がみられた11例のうち、出血に関連する事象は1例(挫傷)認められたが、当該事象とaPTT延長の発現時期は異なっていた。また、11例のうち、基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間の延長は3例に認められた。

V 臨床成績

国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験) (日本人データを含む)

5) 社内資料: 国際共同第III相試験(CSL312_3001)(承認時評価資料)

6) Craig TJ, et al.: Lancet 2023; 401(10382): 1079-1090

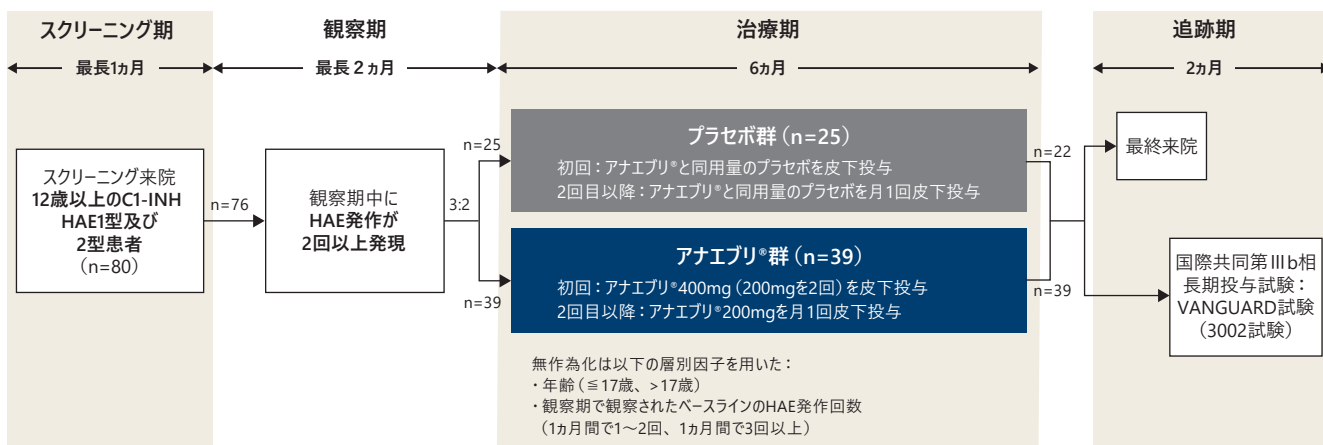
利益相反: 本試験はCSLベリングより資金援助を受けた。著者にCSLベリングよりコンサルタント料、謝礼、研究費を受領している者が含まれる。

試験概要

- 目的:** HAE患者におけるHAE長期発作抑制としてのアナエプリ®皮下投与の有効性及び安全性を評価する。
- 対象:** C1-INH HAE患者64例
- 試験デザイン:** 多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同第III相試験
- 方法:** 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)又は国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)への移行の4パートで構成された。
- スクリーニング期(最長1ヵ月)**
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患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患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患者は、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。
 - 観察期(最長2ヵ月)**
観察期の最初の1ヵ月間(必須)にHAE発作が2回以上発現した患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患者は、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無作為化に適格となるには、最長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。
 - 治療期(6ヵ月間)**
適格患者を、アナエプリ®群又はプラセボ群に3：2の比で無作為に割り付けた。
アナエプリ®群
初回用量として、アナエプリ®400mg(200mgを2回)を皮下投与した。2回目以降の投与は、予定日にアナエプリ®200mgを月1回皮下投与した。
プラセボ群
初回投与は、アナエプリ®と同用量のプラセボを皮下投与した。2回目以降は、アナエプリ®と同用量のプラセボを予定日に月1回皮下投与した。
 - 2ヵ月間の追跡期(治験薬の最終投与後3ヵ月間)又は国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)への移行**
本試験を完了した患者は、国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)へ移行することができ、参加しない患者は追跡期来院(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。

08

試験デザイン



すべての患者でHAE発作のための要時治療(急性期治療)が許可されていた

評価項目：[主要評価項目]

6か月間の月間(及び年間)HAE発作回数(検証的解析項目)

[副次評価項目]

- ・ 6か月間の治療期のプラセボ群に対するアナエブリ®群の月間HAE発作回数の平均値における相対減少率(検証的解析項目)、並びに治療期の前半3か月間及び後半3か月間の相対減少率
- ・ 6か月間の観察期に対する月間HAE発作回数の減少率及びレスポンド率(50%以上、70%以上、90%以上又は100%[無発作])、並びに前半3か月間及び後半3か月間の月間HAE発作回数の減少率及びレスポンド率(前半3か月間の無発作は検証的解析項目)
- ・ 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」と評価した患者の割合に基づく、治療期終了時点の治療反応性の分布の比較(検証的解析項目)
- ・ 6か月間の要時治療(急性期治療)を要した月間(及び年間)HAE発作回数、並びに前半3か月間及び後半3か月間の要時治療(急性期治療)を要した月間(及び年間)HAE発作回数
- ・ 6か月間の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か月間及び後半3か月間の中等度又は重度の月間(及び年間)HAE発作回数
- ・ 前半3か月間及び後半3か月間の月間(及び年間)HAE発作回数
- ・ 有害事象、特に注目すべき有害事象、重篤な有害事象、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

[探索的評価項目]

- ・ Day 1後及びDay 14後の初回の発作までの期間
- ・ 患者報告アウトカム(測定(AE-QoL、EQ-5D-5L、WPAI:GH))
- ・ IGART など

解析計画：[有効性]

有効性評価項目はITT Analysis Set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。探索的評価項目はITT Analysis SetもしくはSafety Analysis Setを用いて要約した。

有効性の主要評価項目におけるアナエブリ®群とプラセボ群の差を検定するため、両側Wilcoxon検定($\alpha = 5\%$)を用いてアナエブリ®群とプラセボ群の6か月間の月間HAE発作回数を比較した。また、アナエブリ®群及びプラセボ群の6か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%信頼区間)を投与群別に示した。連続変数は、平均値とそれぞれの95%信頼区間、SD、範囲、第1四分位数、第2四分位数、第3四分位数、及び欠損値及び非欠損値の数をを用いて記述した。カテゴリカルデータは度数及び割合を用いて要約した。

[多重性]

主要評価項目及び3つの副次評価項目(プラセボ群に対する月間HAE発作回数の平均値における相対減少率、前半3か月間の月間HAE発作回数の減少率が100%[無発作]の患者の割合及び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) 主要評価項目の帰無仮説に関する1つ目の検定(H01：6か月間のアナエブリ®群の月間HAE発作回数はプラセボ群と同等である)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(H02：6か月間のアナエブリ®群の月間HAE発作回数のプラセボ群に対する平均値における減少率は0である)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：前半3か月間のアナエブリ®群の無発作患者数はプラセボ群と同等である)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：治療期終了時(Day 182)にSGARTで「著明な改善」又は「中等度の改善」と評価した患者の割合はアナエブリ®群とプラセボ群で同等である)を実施する。

[PK/PD]

血漿中ガラダシマブ濃度は、個々の患者ごとに一覧表にし、PK Analysis Setを用いて測定時点別に要約した。時間に対するガラダシマブ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。血漿中ガラダシマブ濃度は、記述統計量(平均値、SD、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%信頼区間)を用いて要約した。

薬力学データはPD Analysis Setを用いて、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、SD、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%信頼区間)を用いて、測定時点及び投与群別に要約した。すべての薬力学の濃度データを患者別に一覧に示した。

血漿中濃度の平均(SD)/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]

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。発現例数及び割合、TEAEの発現件数並びに1回投与あたり及び1人年あたり(該当する場合)のTEAEの発現件数を要約した。

患者背景(ITT Analysis Set)

		プラセボ群* (n=25)	アナエプリ®群 (n=39)	全体 (n=64)
年齢、歳	平均値[SD]	37.8[12.80]	43.3[17.45]	41.2[15.92]
	最小値、最大値	14, 62	12, 69	12, 69
	中央値	38.0	43.0	41.0
性別、n(%)	女性	14(56.0%)	24(61.5%)	38(59.4%)
	男性	11(44.0%)	15(38.5%)	26(40.6%)
人種、n(%)	アジア人	2(8.0%)	4(10.3%)	6(9.4%)
	日本人	2(8.0%)	4(10.3%)	6(9.4%)
	黒人又は アフリカ系米国人	1(4.0%)	0	1(1.6%)
	ハワイ先住民/ その他の太平洋諸島系 住民	0	1(2.6%)	1(1.6%)
	白人	22(88.0%)	33(84.6%)	55(85.9%)
	その他	0	1(2.6%)	1(1.6%)
BMI(kg/m ²)	平均値[SD]	28.4[7.56]	27.9[6.02]	28.1[6.61]
HAE type、n(%)	C1-INH HAE type I	22(88.0%)	34(87.2%)	56(87.5%)
	C1-INH HAE type II	3(12.0%)	5(12.8%)	8(12.5%)
観察期の HAE発作回数、回	平均値 [95%信頼区間]	2.5[2.1 – 2.9]	3.1[2.4 – 3.7]	–

*統計解析計画に従い、治療期間が30日に満たないプラセボ群の1例が有効性解析から除外された

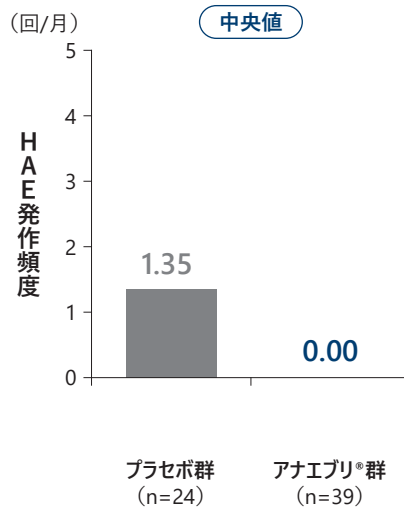
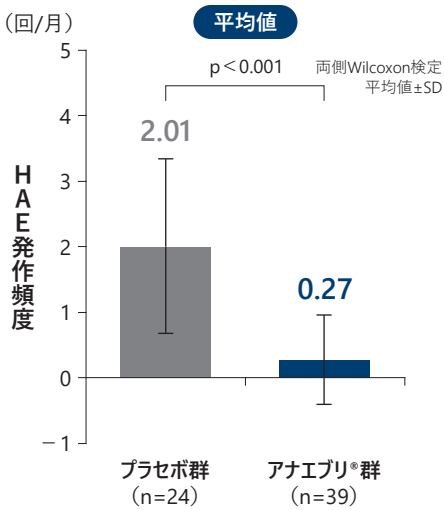
有効性

主要評価項目

① 6か月間の治療期における月間HAE発作回数(検証的解析結果 H01)

6か月間の治療期における月間のHAE発作回数の平均値はプラセボ群で2.01回/月、アナエプリ®群で0.27回/月であり、アナエプリ®群で有意に低かった(検証的解析結果、 $p < 0.001$ 、両側Wilcoxon検定)。中央値はプラセボ群で1.35回/月、アナエプリ®群で0.00回/月であった。

6か月間の治療期における月間HAE発作回数[検証的解析結果](ITT Analysis Set) 主要評価項目



● 月間HAE発作回数(回/月)

	プラセボ群 (n=24)	アナエプリ®群 (n=39)
平均値 (SD)	2.01 (1.341)	0.27 (0.683)
中央値	1.35	0.00
最小値, 最大値	0.2, 4.4	0.00, 3.8
第1四分位数, 第3四分位数	1.00, 3.20	0.00, 0.31
95%信頼区間	(1.44, 2.57)	(0.05, 0.49)

副次評価項目

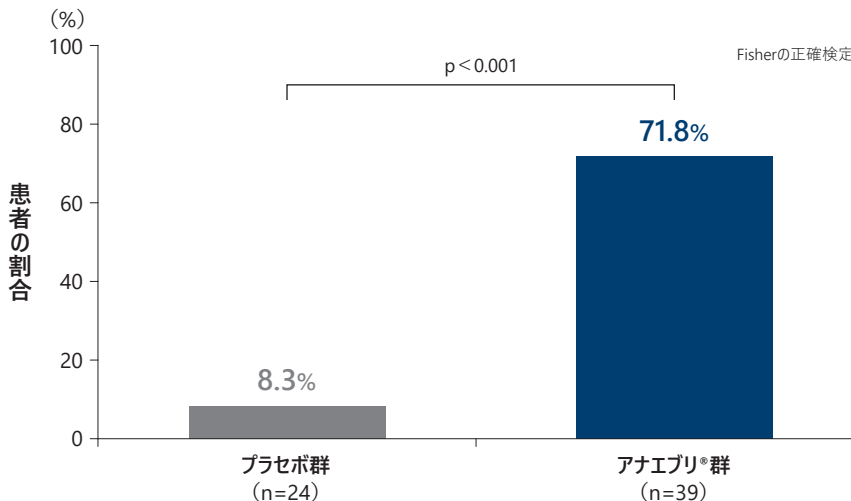
① 6か月間の治療期のプラセボ群に対する月間HAE発作回数の相対減少率(検証的解析結果 H02)

6か月間の治療期のプラセボ群に対するアナエプリ®群の月間HAE発作回数の平均値における相対減少率は、平均値で86.51%であり、有意に減少した(検証的解析結果、 $p < 0.001$ 、両側Wilcoxon検定)。また、月間HAE発作回数の中央値では100%減少した。

② 治療期前半3か月間のHAE無発作の患者の割合(検証的解析結果 H03)

治療期前半3か月間のHAE無発作の患者の割合は、プラセボ群で8.3%、アナエプリ®群で71.8%であり、アナエプリ®群で有意に高かった(検証的解析結果、 $p < 0.001$ 、Fisherの正確検定)

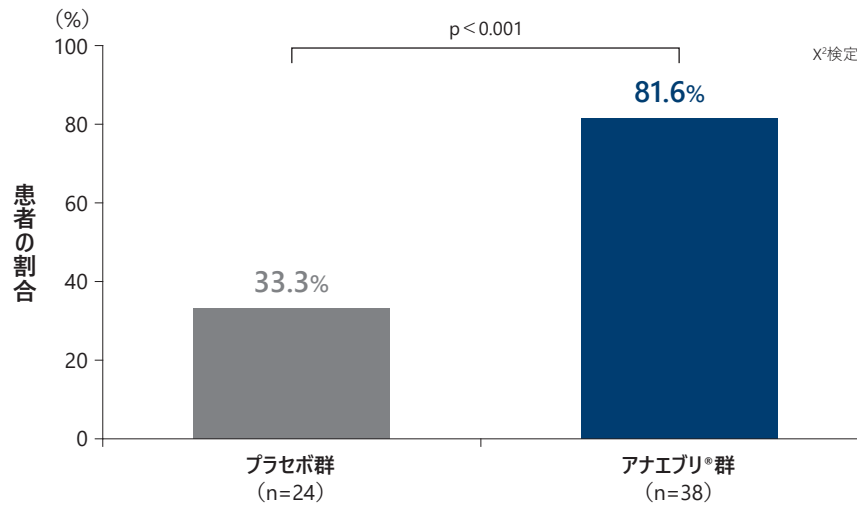
治療期前半3か月間のHAE無発作の患者の割合[検証的解析結果](ITT Analysis Set) 副次評価項目



③ SGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した患者の割合（検証的解析結果 H04）

SGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した患者の割合は、プラセボ群で33.3%、アナエプリ[®]群で81.6%であり、アナエプリ[®]群で有意に高かった（検証的解析結果、 $p < 0.001$ 、 χ^2 検定）。

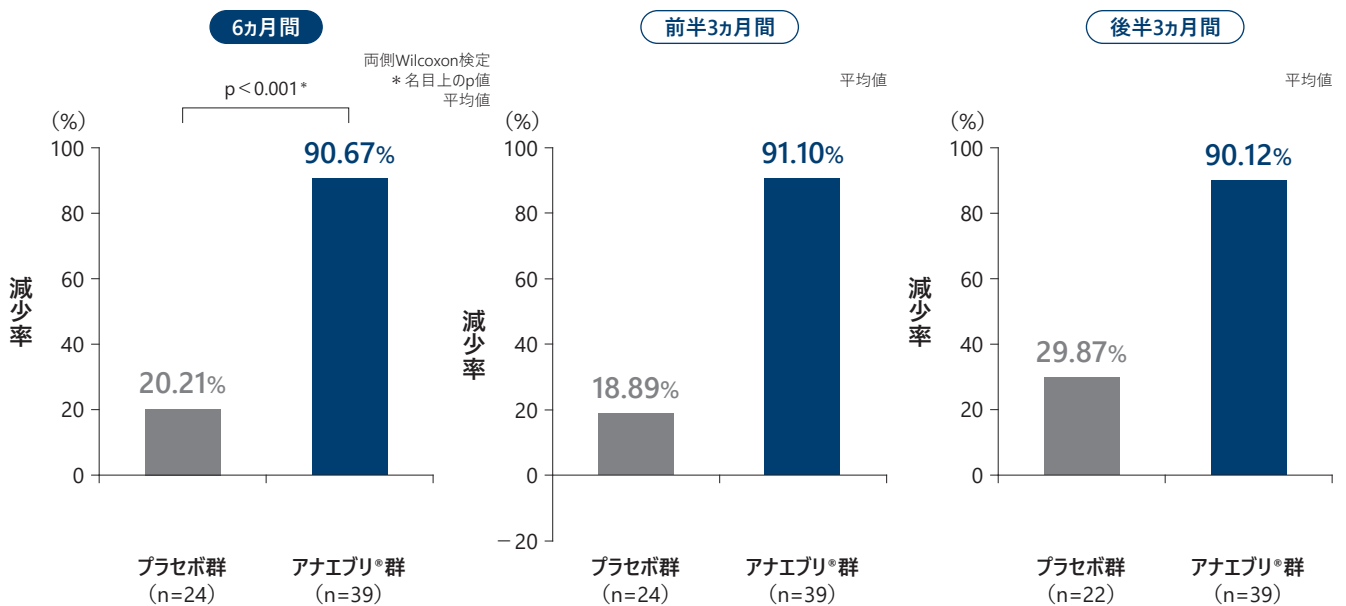
SGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した患者の割合 [検証的解析結果] (ITT Analysis Set) 副次評価項目



④ 6か月間の治療期の月間HAE発作回数の観察期に対する減少率

6か月間の治療期の月間HAE発作回数の観察期に対する減少率（平均値）はプラセボ群で20.21%、アナエプリ[®]群で90.67%であった（名目上の p 値： $p < 0.001$ 、両側Wilcoxon検定）。前半3か月間の月間HAE発作回数の減少率（平均値）は、プラセボ群で18.89%、アナエプリ[®]群で91.10%であり、後半3か月間ではプラセボ群で29.87%、アナエプリ[®]群で90.12%であった。

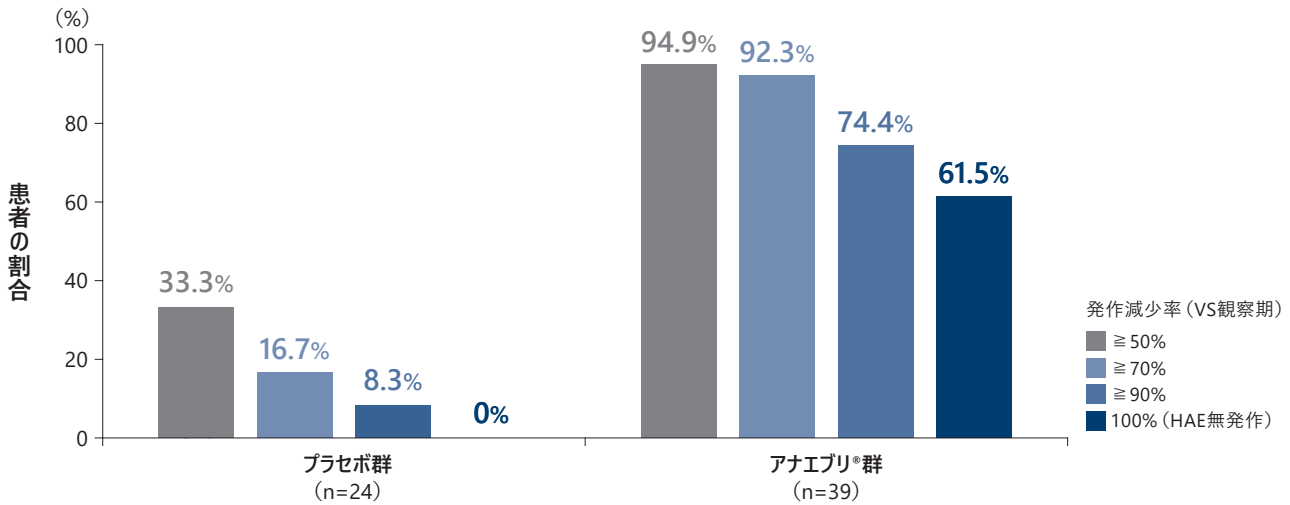
6か月間の治療期の月間HAE発作回数の観察期に対する減少率（平均値） (ITT Analysis Set) 副次評価項目



⑤ 6か月間の治療期のレスポナー[※]の割合

6か月間の治療期におけるレスポナーの割合は、プラセボ群で33.3%、アナエプリ[®]群で94.9%であった。観察期に対して月間HAE発作回数の減少率が70%以上の患者の割合は、プラセボ群で16.7%、アナエプリ[®]群で92.3%、減少率90%以上の患者の割合は、プラセボ群で8.3%、アナエプリ[®]群で74.4%であった。治療期中に無発作(減少率100%)の患者の割合は、プラセボ群で0%、アナエプリ[®]群で61.5%であった。

月間HAE発作回数の減少率(観察期との比較) (ITT Analysis Set) 副次評価項目

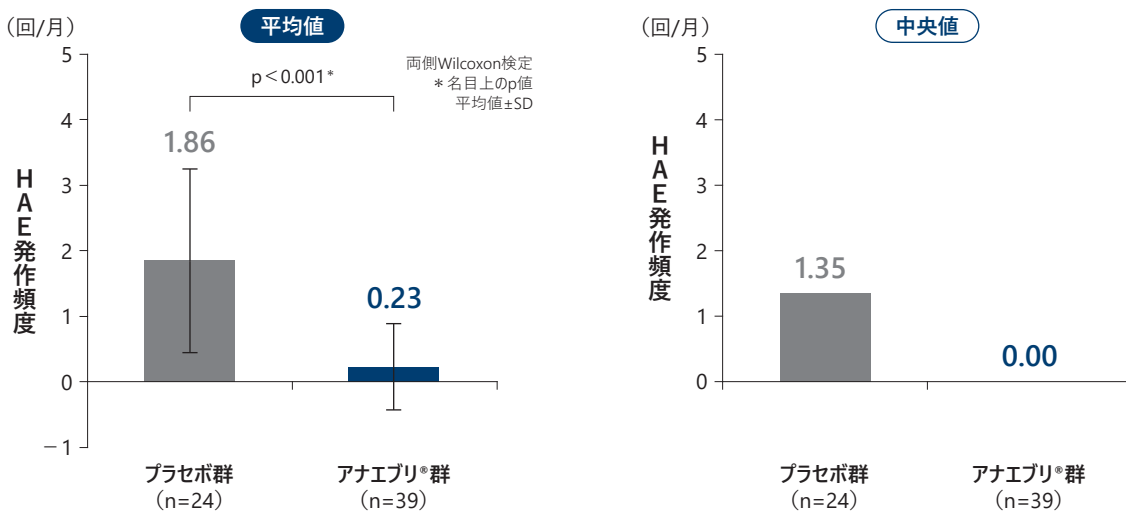


※ 観察期の月間HAE発作回数に対して各患者の治療期の月間HAE発作回数が50%以上減少した患者と定義

⑥ 6か月間の治療期の要時治療(急性期治療)を要した月間HAE発作回数

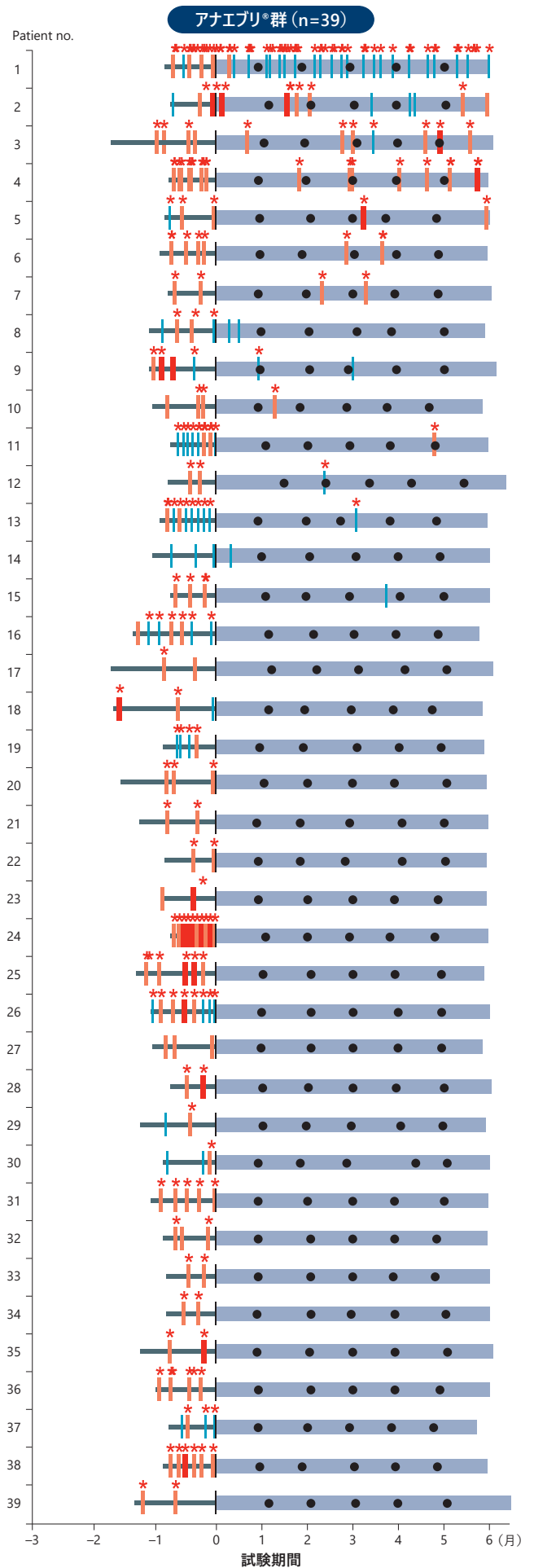
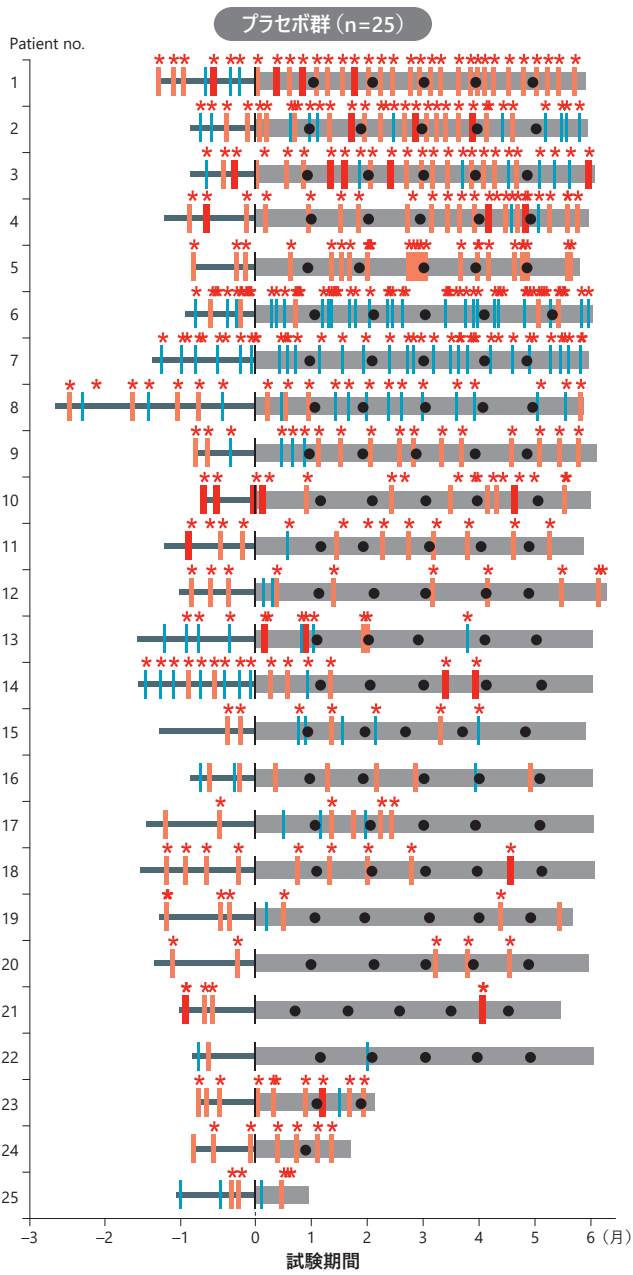
6か月間の治療期における要時治療(急性期治療)を要した月間HAE発作回数の平均値は、プラセボ群で1.86回/月、アナエプリ[®]群で0.23回/月であり(名目上のp値: $p < 0.001$ 、両側Wilcoxon検定)、中央値はプラセボ群で1.35回/月、アナエプリ[®]群で0.00回/月であった。

要時治療(急性期治療)を要した月間HAE発作回数 (ITT Analysis Set) 副次評価項目



HAE発作の発症、重症度、導入期間及び治療期間中の要時治療(急性期治療)を要したHAE発作(ITT Analysis Set)

副次評価項目

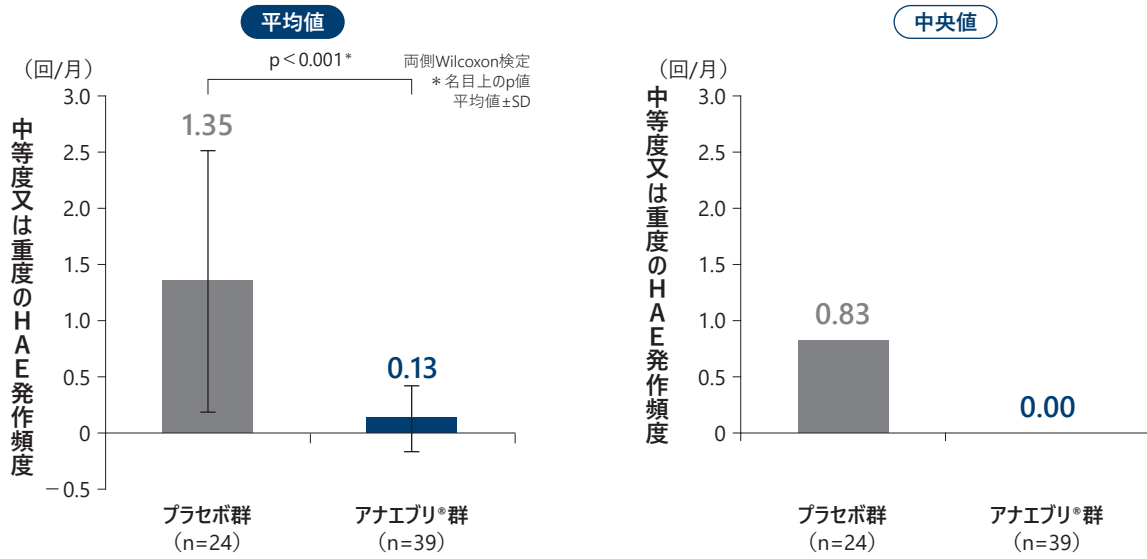


- 観察期
- アナエプリ®群
- プラセボ群
- 軽症の発作
- 中等症の発作
- 重症の発作
- 治験薬投与
- | 初回投与
- * HAEの要時治療(急性期治療)

⑦ 6か月間の治療期の中等度又は重度のHAE発作回数

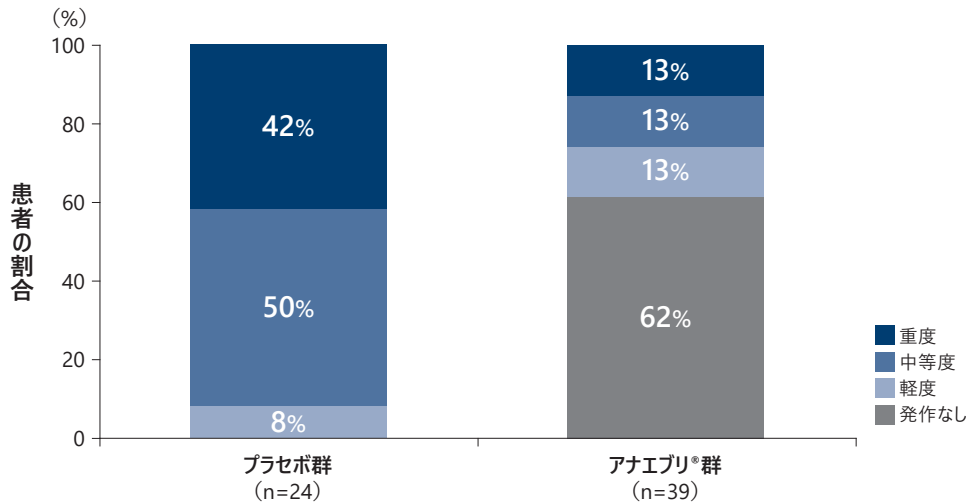
6か月間の治療期における中等度又は重度のHAE発作回数の平均値はプラセボ群で1.35回/月、アナエプリ®群で0.13回/月（名目上のp値：p<0.001、両側Wilcoxon検定）、中央値はプラセボ群で0.83回/月、アナエプリ®群で0.00回/月であり、プラセボ群に対するアナエプリ®群のHAE発作回数の平均値の減少率は90%であった。

中等度又は重度のHAE発作回数 (ITT Analysis Set) 副次評価項目



6か月間の治療期における中等度又は重度のHAE発作を経験した患者の割合は、プラセボ群では重度42%、中等度50%であり、アナエプリ®群では重度13%、中等度13%であった。

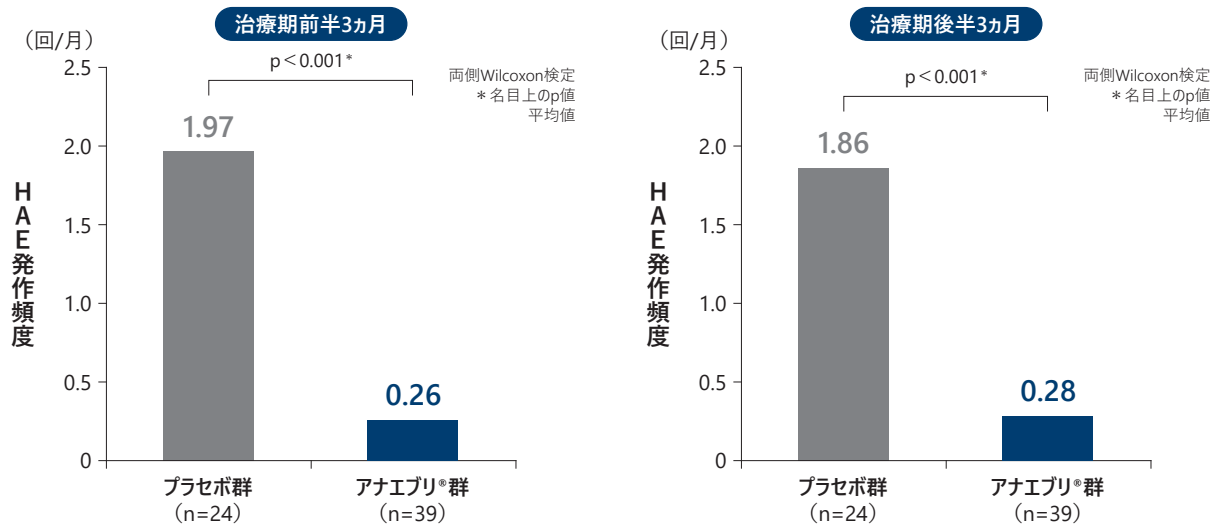
重症度別に見た6か月間の治療期中にHAE発作を経験した患者の割合 (ITT Analysis Set) 副次評価項目



⑧ 治療期前半3か月と後半3か月の月間HAE発作回数

治療期前半3か月の月間HAE発作回数の平均値は、プラセボ群で1.97回/月、アナエプリ®群で0.26回/月であり(名目上のp値： $p < 0.001$ 、両側Wilcoxon検定)、治療期後半3か月の月間HAE発作回数の平均値はプラセボ群で1.86回/月、アナエプリ®群で0.28回/月であった(名目上のp値： $p < 0.001$ 、両側Wilcoxon検定)。

治療期前半3か月と後半3か月の月間HAE発作回数(平均値)(ITT Analysis Set) 副次評価項目

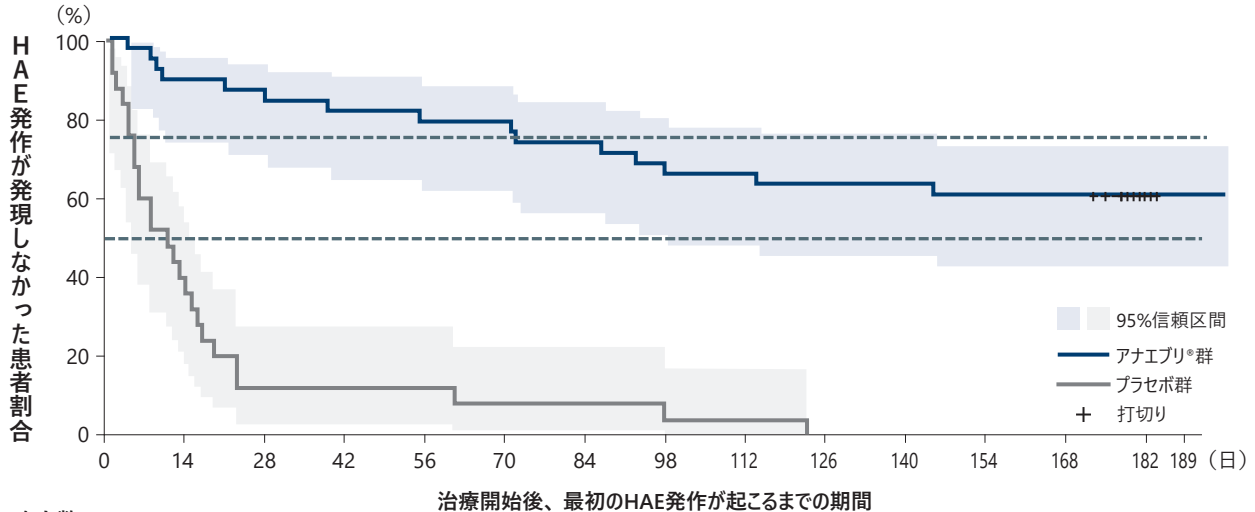


探索的評価項目

① Day 1後の初回発作までの期間

Day 1を起点としたHAE発作の初回発現までの期間については、プラセボ群では75%の患者で無発作期間が5日以上であったのに対し、アナエプリ®群では75%以上の患者で無発作期間が72日以上であった。

治療開始後、最初のHAE発作が起こるまでの期間 (Safety Analysis Set) 探索的評価項目



リスク人数	治療開始後、最初のHAE発作が起こるまでの期間														
アナエプリ®群	39	35	33	32	31	30	29	26	26	25	25	24	24	24	24
プラセボ群	25	9	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0

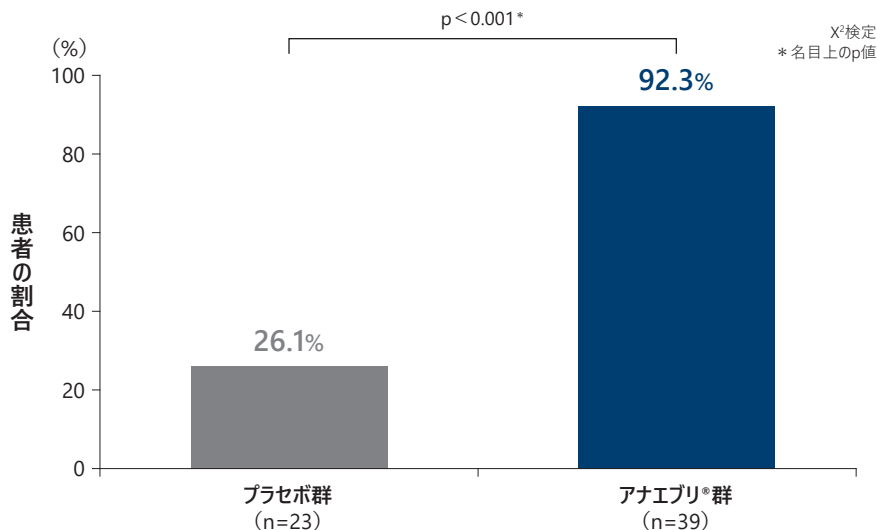
75%の患者がHAE発作を初回発現するまでの期間： プラセボ群 ≥ 5 日 アナエプリ®群 ≥ 72 日
HAE発作初回発現までの期間の中央値（患者の50%）： プラセボ群 11日 アナエプリ®群 測定不能（62%の患者が6か月間の治療期で無発作）

HAE発作が発現しなかった患者は、試験来院182日目又は試験終了来院（いずれか早い方）で打ち切り扱いとした。

② IGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」であった患者の割合

治療終了時に、治験責任医師によりIGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価された患者の割合はプラセボ群で26.1%、アナエプリ®群で92.3%であった（名目上のp値： $p < 0.001$ 、 χ^2 検定）。

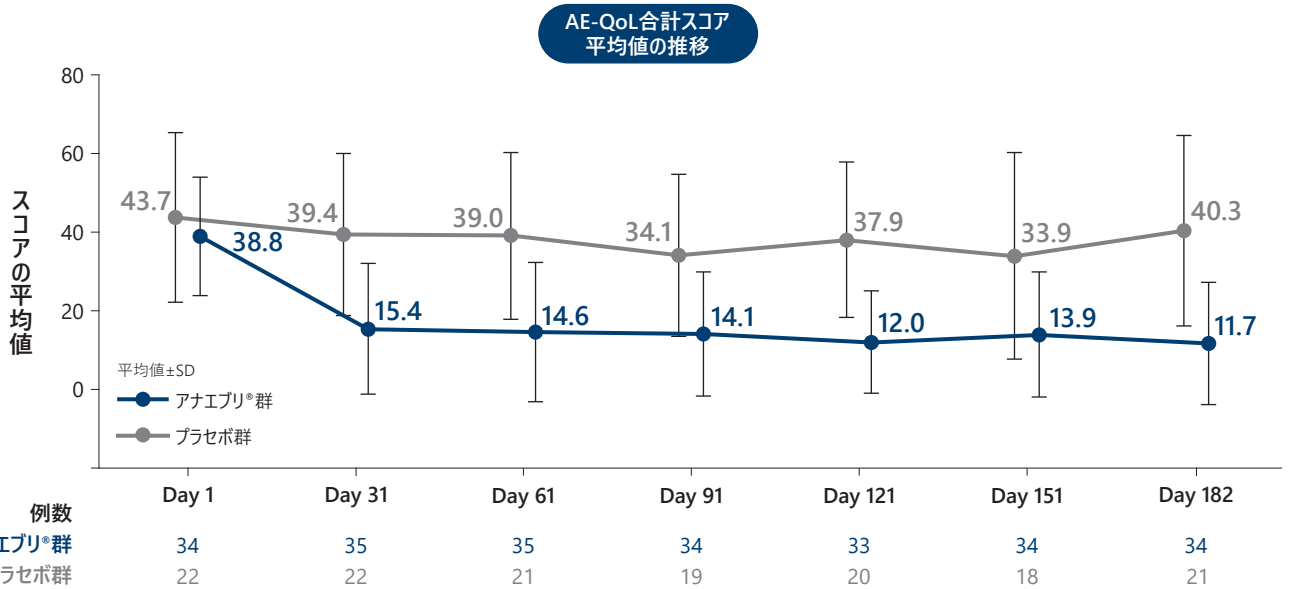
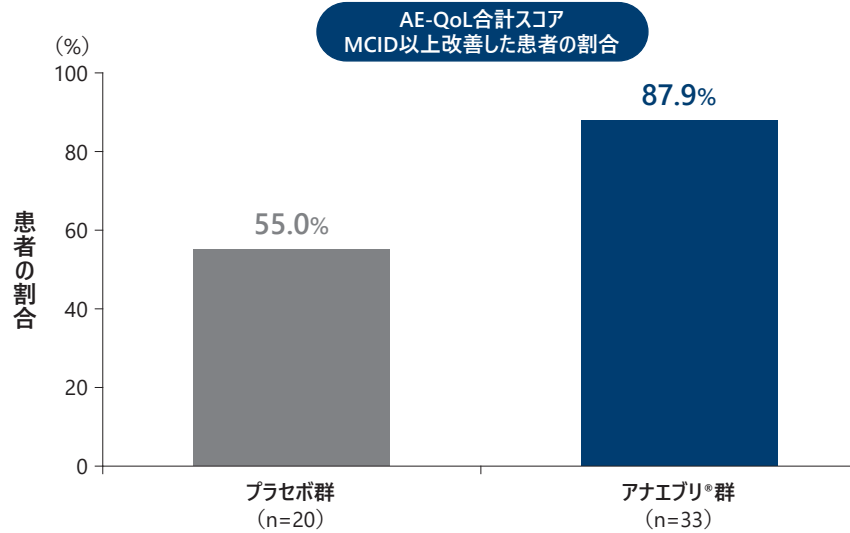
IGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」であった患者の割合 (ITT Analysis Set) 探索的評価項目



③ 参考情報：患者報告アウトカム質問票(AE-QoL合計スコア、EQ-5D-5L及びWPAI:GH)

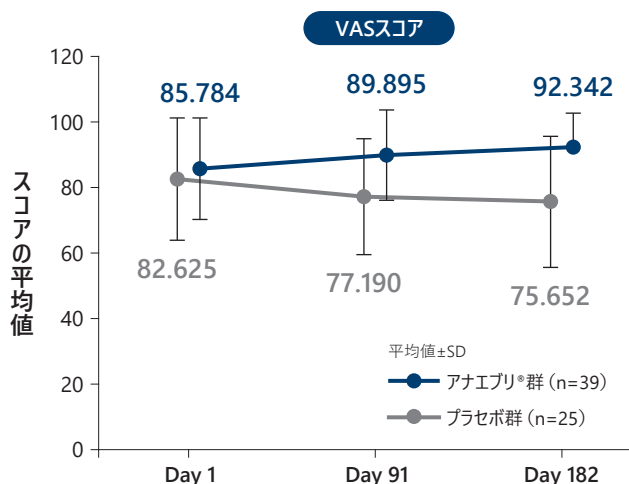
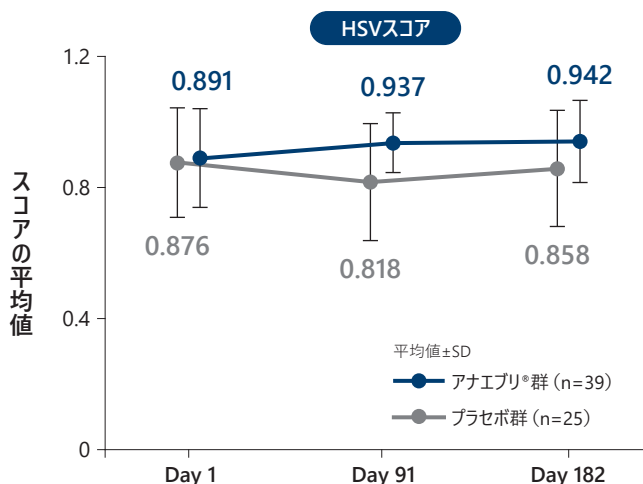
患者アウトカム質問票について、プラセボ群とアナエプリ®群における6ヵ月間の治療期でAE-QoL合計スコアが臨床的に意義のある最小差(MCID：6ポイント)以上改善した患者の割合、AE-QoL合計スコアの平均値の推移、EQ-5D-5LのHSV及びVASスコアの平均値の推移、ドメイン別WPAI:GHスコアのベースラインからの変化量は以下の通りであった。

6ヵ月間の治療期でAE-QoL合計スコアが臨床的に意義のある最小差(MCID：6ポイント)以上改善した患者の割合及びAE-QoL合計スコア(平均値)の推移(ITT Analysis Set) 探索的評価項目



AE-QoL合計スコアは、スコアが高いほど障害が大きいことを示す

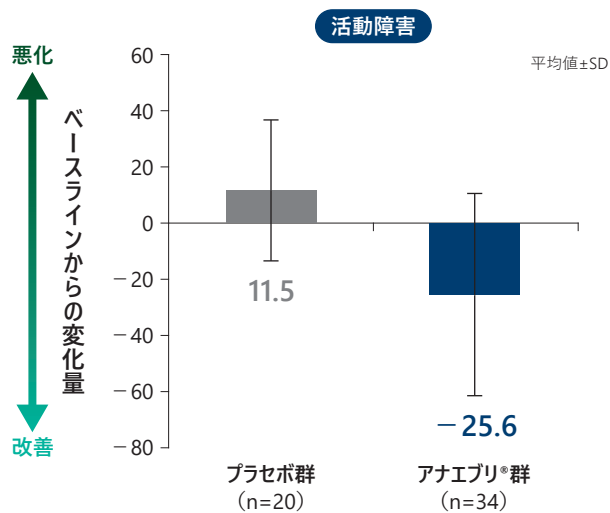
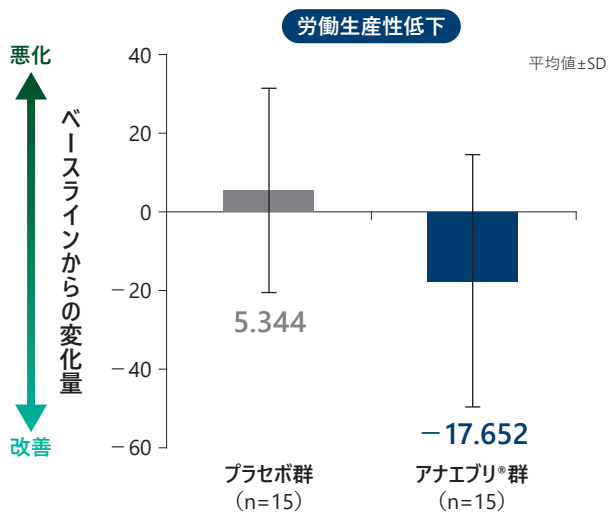
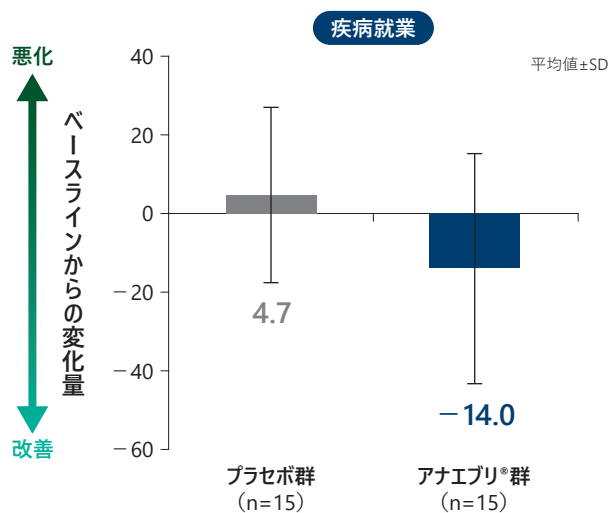
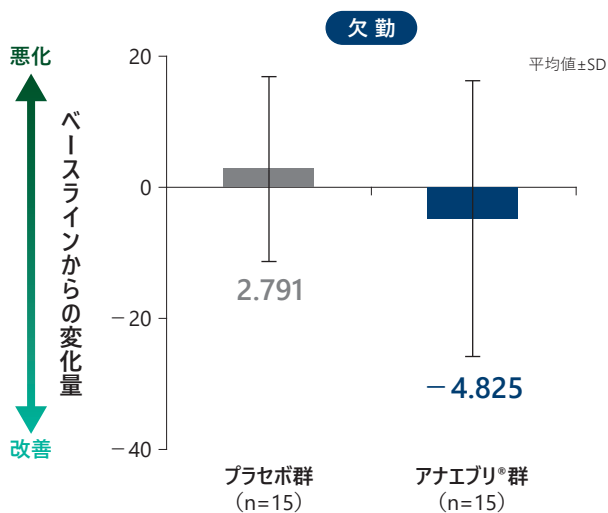
6か月間の治療期におけるEQ-5D-5L各スコア(平均値)の推移 (ITT Analysis Set) 探索的評価項目



HSVスコア及びVASスコアは、スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す

各ドメイン別のWPAI:GHスコア(平均値)の6か月間の治療期におけるベースラインからの変化量 (ITT Analysis Set)

探索的評価項目



安全性

有害事象はプラセボ群で25例中15例(60.0%)、アナエプリ®群で39例中25例(64.1%)に発現し、副作用はプラセボ群で25例中3例(12.0%)、アナエプリ®群で39例中4例(10.3%)に発現した。

主な有害事象(発現率5%以上)はプラセボ群で頭痛が4例(16.0%)、COVID-19、疲労が各3例(12.0%)、上気道感染、悪心、注射部位紅斑、発熱、四肢痛が各2例(8.0%)であり、アナエプリ®群で上気道感染が4例(10.3%)、上咽頭炎、頭痛が各3例(7.7%)、消化管感染、結膜炎、副鼻腔炎、尿路感染、下痢、腹痛、背部痛、口腔咽頭痛、視力障害が各2例(5.1%)であった。

重篤な有害事象はアナエプリ®群で遺伝性血管浮腫が1例(報告用語：喉頭発作後の経過観察のための一泊入院)に認められ、プラセボ群では認められなかった。

試験中止に至った有害事象、死亡例は両群ともに認められなかった。

基準値上限を上回るaPTT延長がアナエプリ®群の3例に認められた。プラセボ群では認められなかった。また、アナエプリ®群の2例が抗ガラダシマ抗体検査で陽性を示した。

有害事象の概要(Safety Analysis Set)

	プラセボ群(n=25)	アナエプリ®群(n=39)
有害事象	15(60.0%)	25(64.1%)
副作用	3(12.0%)	4(10.3%)
重篤な有害事象*	0	1(2.6%)
試験中止に至った有害事象	0	0
死亡	0	0

例数(%) MedDRA version 25.0

* アナエプリ®群の1例は、遺伝性血管浮腫(報告用語：喉頭発作後の経過観察のための一泊入院)であった。治療との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

副作用(Safety Analysis Set)

	プラセボ群(n=25)	アナエプリ®群(n=39)
副作用	3(12.0%)	4(10.3%)
注射部位反応**	2(8.0%)***	2(5.1%)
注射部位紅斑	2(8.0%)	1(2.6%)
注射部位内出血	0	1(2.6%)
注射部位そう痒感	0	1(2.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(12.0%)	2(5.1%)
注射部位紅斑	2(8.0%)	1(2.6%)
疲労	1(4.0%)	0
注射部位内出血	0	1(2.6%)
注射部位そう痒感	0	1(2.6%)
臨床検査	0	1(2.6%)
プロトロンビンフラグメント1・2増加	0	1(2.6%)
神経系障害	0	1(2.6%)
頭痛	0	1(2.6%)

例数(%) MedDRA version 25.0

** 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が、これらの事象はMedDRAで属する器官別大分類及び基本語においても集計した。

*** プラセボ群の患者2例のうち1例にワクチン接種部位反応が認められ、注射部位反応として報告された。

国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験) (日本人データを含む)

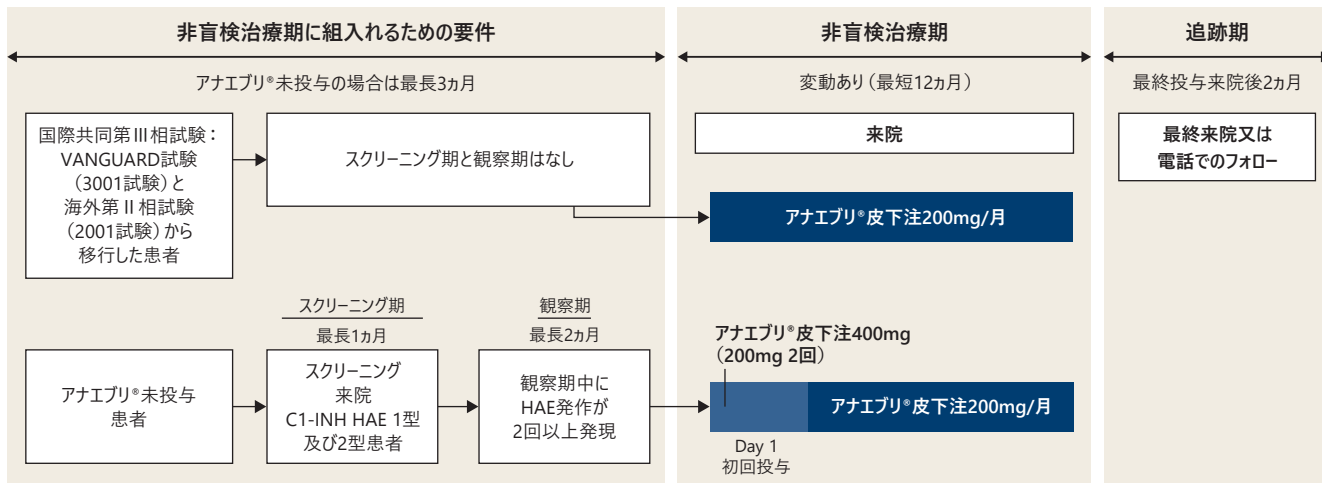
7) 社内資料: 国際共同第IIIb相試験(CSL312_3002) (承認時評価資料)
利益相反: 本試験はCSLベリングより資金援助を受けた。

試験概要

- 目的:** C1-INH HAE患者の長期発作抑制におけるアナエプリ®皮下投与の長期安全性及び有効性を評価する。
- 対象:** HAE患者161例(C1-INH HAE患者159例及びFXII HAE患者2例)
- 試験デザイン:** 多施設共同、非盲検、国際共同第IIIb相試験
なお本試験では以下の患者を適格とした。
- 国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)に参加した患者
 - 海外第II相試験(2001試験)に参加した患者
 - アナエプリ®投与歴のないC1-INH HAE 1型又は2型の新規登録患者(以下、「新規登録患者」)
- 方法:** 本試験はスクリーニング期(新規登録患者のみ)、観察期(新規登録患者のみ)、非盲検治療期及び追跡期の4期で構成された。
- スクリーニング期(新規登録患者のみ)**
アナエプリ®投与歴のない新規登録患者は、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(新規登録患者のみ)**
スクリーニング後、適格患者は、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。患者は、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、患者は観察期に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回以上発現した患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患者は、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。
 - 治療期**
適格性基準を満たした患者は、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国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)及び海外第II相試験(2001試験)を完了した患者は、直接国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(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、アナエプリ®(200mg)を月1回皮下投与した。アナエプリ®投与歴のない新規登録患者には、Day 1来院時に初回用量として400mg(200mgを2回)、その後は月1回200mgを皮下投与した。いずれの患者もアナエプリ®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ヵ月後に患者に連絡を取り、最終の試験評価を完了した。

本試験では3回の中間解析を実施し、ここでは2回目の中間解析データ(データカットオフ日：2023年2月13日)を示した。本試験は2025年11月に完了した。

試験デザイン



評価項目：[主要評価項目]

C1-INH HAE患者における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の月間HAE発作回数の減少率
- ・ 要時治療(急性期治療)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患者におけるTEAE

[探索的評価項目]

- ・ アナエプリ®投与歴のない新規登録患者におけるDay 1後及びDay 14後の初回発作までの期間
- ・ 患者報告アウトカム(AE-QoL質問票、WPAI:GH質問票及びTSQM)及びIGART
- ・ 所定の時点でのガラダシマブ濃度及びFXIIaが介在するカリクレイン活性、ガラダシマブの薬物動態パラメータ(C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-30days}$)

解析計画：[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%信頼区間とともに記述統計量で示した。レスポンドアの例数及び割合を対応する95%信頼区間とともに示した。観察期に対する治療期のHAE発作回数の減少率が50%以上である患者をレスポンドアに分類した。要時治療(急性期治療)を要した月間HAE発作回数について、特定の薬剤を服用した患者の例数及びその割合を要約した。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。

探索的評価項目については、QoL評価項目を要約し、一覧表として示した。ガラダシマブ血漿中濃度を要約し、表、図及び一覧表に示した。アナエプリ®投与歴のない新規登録成人患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ガラダシマブの薬物動態特性を明らかにするため、追加のPK/PD用検体を採取し、ノンコンパートメント薬力学解析を用いて C_{max} 、 T_{max} 及び $AUC_{0-30days}$ を算出した。FXIIaが介在するカリクレイン活性を個々の患者ごとに一覧表にし、測定時点、部分集団及び初回用量400mg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。

[安全性]

C1-INH HAE患者におけるTEAEは、TEAEが発現した患者数及び割合、件数、並びに投与あ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。

TEAEの解析を、nC1-INH HAE患者に対しても同様に実施した。

患者背景 (All Treated Subjects Analysis Set)

		アナエプリ® 200mg群 (n = 161)
年齢、歳	平均値 [SD]	42.3 [15.31]
	最小値、最大値	13, 73
	中央値	42.0
性別、n (%)	女性	101 (62.7%)
	男性	60 (37.3%)
人種、n (%)	アジア人	22 (13.7%)
	日本人	12 (7.5%)
	黒人又はアフリカ系米国人	2 (1.2%)
	ハワイ先住民/その他の太平洋諸島系住民	0
	白人	135 (83.9%)
	その他	1 (0.6%)
	混血	1 (0.6%)
BMI (kg/m ²)	平均値 [SD]	28.1 [6.21]
HAE type、n (%)	C1-INH HAE type I	145 (90.1%)
	C1-INH HAE type II	14 (8.7%)
	FXII HAE	2 (1.2%)

2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、161例中119例(73.9%)がアナエプリ®を12か月以上投与され、曝露期間の中央値は13.83か月(範囲: 3.0~21.1か月)であった。

安全性

主要評価項目

C1-INH HAE患者

C1-INH HAE患者は159例組入れられ、2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、有害事象はアナエプリ[®]群で159例中133例(83.6%)に発現し、副作用は159例中21例(13.2%)に発現した。

重篤な有害事象はアナエプリ[®]群で3例(COVID-19 2例、遺伝性血管浮腫1例)に認められた。

試験中止に至った有害事象は2例(注射部位刺激感、気分動揺各1例)に認められた。死亡例は認められなかった。

有害事象の概要 (Safety Analysis Set)

	アナエプリ [®] 群 (n=159)
有害事象	133 (83.6%)
副作用	21 (13.2%)
重篤な有害事象	3 (1.9%)
試験中止に至った有害事象	2 (1.3%)
死亡	0

例数(%) MedDRA version 25.1

発現率3%以上の主な有害事象 (Safety Analysis Set)

	アナエプリ [®] 群 (n=159)
有害事象	133 (83.6%)
感染症および寄生虫症	95 (59.7%)
COVID-19	57 (35.8%)
上咽頭炎	27 (17.0%)
インフルエンザ	11 (6.9%)
上気道感染	9 (5.7%)
副鼻腔炎	5 (3.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (22.0%)
注射部位紅斑	11 (6.9%)
胃腸障害	30 (18.9%)
歯痛	6 (3.8%)
下痢	5 (3.1%)
筋骨格系および結合組織障害	27 (17.0%)
背部痛	6 (3.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (13.2%)
咳嗽	5 (3.1%)
神経系障害	15 (9.4%)
頭痛	10 (6.3%)

例数(%) MedDRA version 25.1

副次評価項目

① nC1-INH HAE患者

nC1-INH HAE患者は2例組入れられ、2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、有害事象はアナエプリ®群で2例中2例(100%)に発現し、その内訳はCOVID-19、失神が各1例であった。

副作用、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

② すべてのHAE患者

2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、有害事象はアナエプリ®群で161例中135例(83.9%)に発現し、副作用は161例中21例(13.0%)に発現した。

主な有害事象(発現率5%以上)は、アナエプリ®群でCOVID-19が58例(36.0%)、上咽頭炎が27例(16.8%)、インフルエンザ、注射部位紅斑が各11例(6.8%)であった。

重篤な有害事象はアナエプリ®群で3例(COVID-19 2例、遺伝性血管浮腫1例)に認められた。

試験中止に至った有害事象は2例(注射部位刺激感、気分動揺各1例)に認められた。死亡例は認められなかった。

有害事象の概要(Safety Analysis Set)

	アナエプリ®群(n=161)
有害事象	135(83.9%)
副作用	21(13.0%)
重篤な有害事象	3(1.9%)
試験中止に至った有害事象	2(1.2%)
死亡	0

例数(%) MedDRA version 25.1

副作用(Safety Analysis Set)

	アナエプリ®群(n=161)
副作用	21(13.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	15(9.3%)
注射部位紅斑	11(6.8%)
注射部位そう痒感	4(2.5%)
注射部位蕁麻疹	2(1.2%)
疲労	1(0.6%)
注射部位刺激感	1(0.6%)
胃腸障害	2(1.2%)
腹部膨満	1(0.6%)
腹痛	1(0.6%)
皮膚および皮下組織障害	3(1.9%)
皮膚炎	1(0.6%)
紅斑	1(0.6%)
斑状丘疹状皮疹	1(0.6%)
神経系障害	2(1.2%)
頭痛	2(1.2%)
精神障害	2(1.2%)
不眠症	1(0.6%)
気分動揺	1(0.6%)

例数(%) MedDRA version 25.1

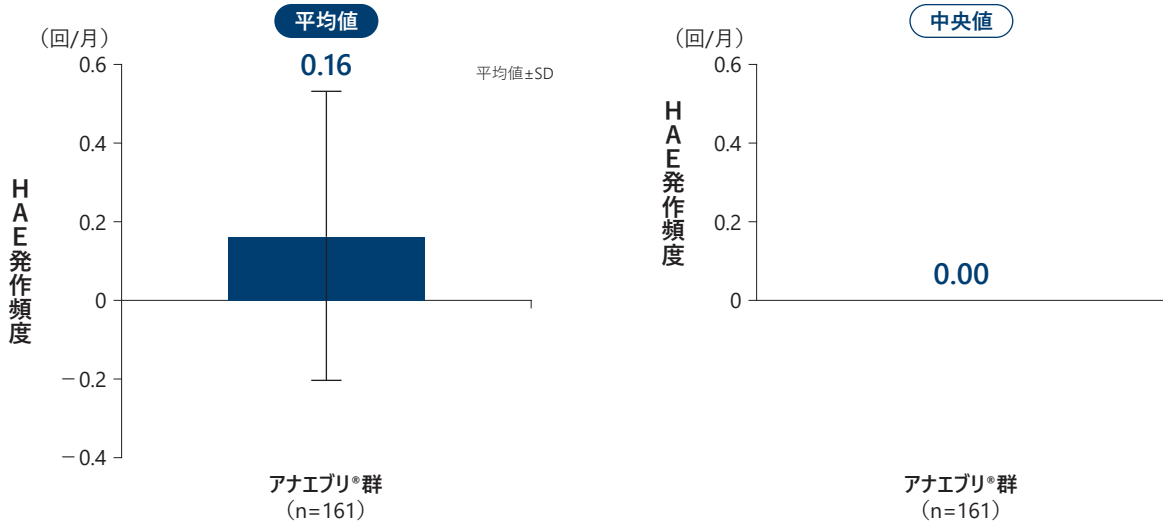
有効性

副次評価項目

① 月間HAE発作回数

2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、アナエプリ®投与における治療期の月間HAE発作回数の平均値は0.16回/月、中央値は0.00回/月であった。

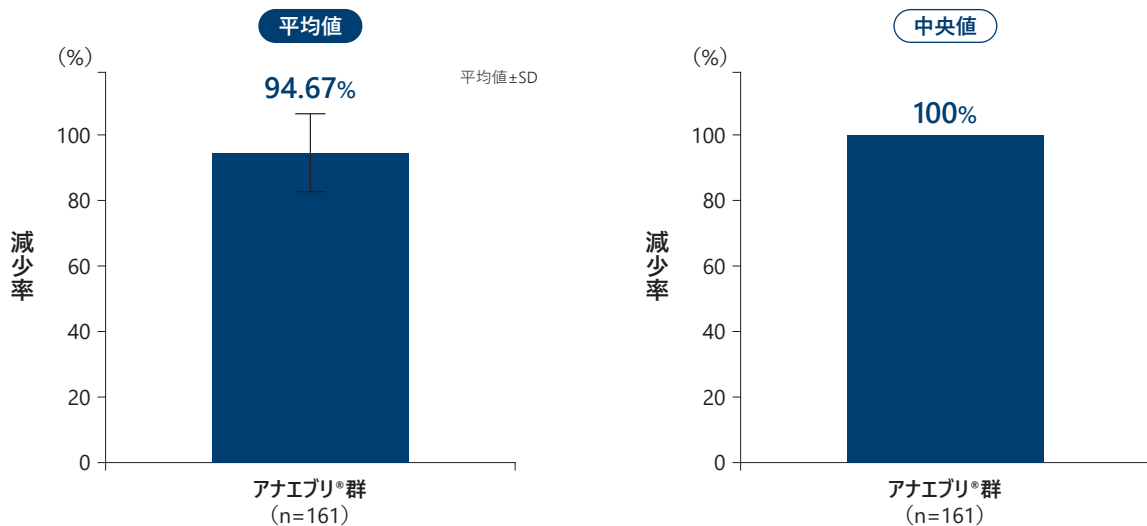
月間HAE発作回数 (All Treated Subjects Analysis Set) 副次評価項目



② 月間HAE発作回数の減少率

2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、アナエプリ®投与における観察期に対する治療期の月間HAE発作回数の減少率の平均値は94.67%、中央値は100%であった。

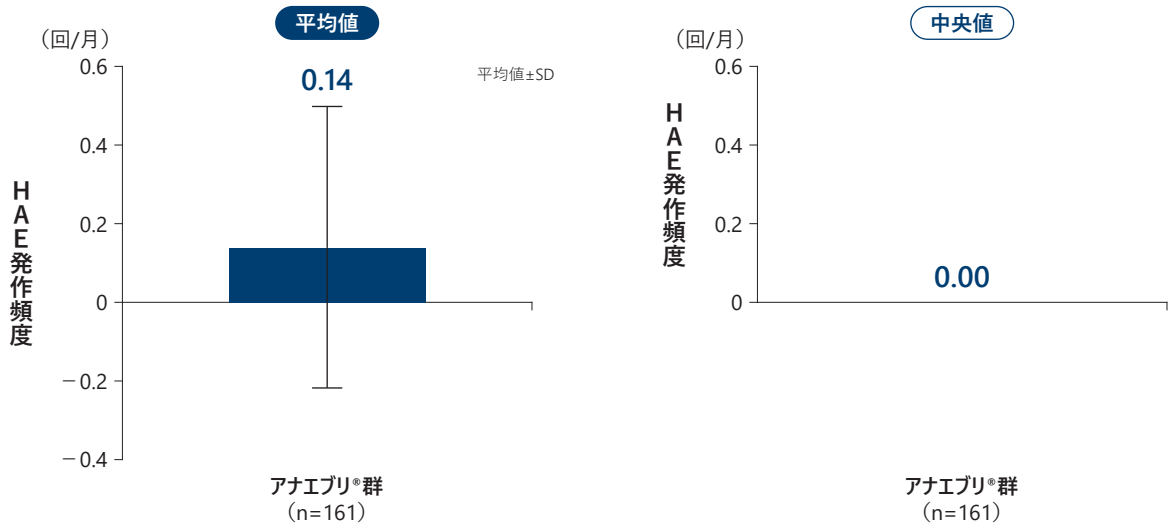
月間HAE発作回数の減少率 (All Treated Subjects Analysis Set) 副次評価項目



③ 要時治療(急性期治療)を要した月間HAE発作回数

2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、アナエプリ®投与における、要時治療(急性期治療)を要した月間HAE発作回数の平均値は0.14回/月、中央値は0.00回/月であった。

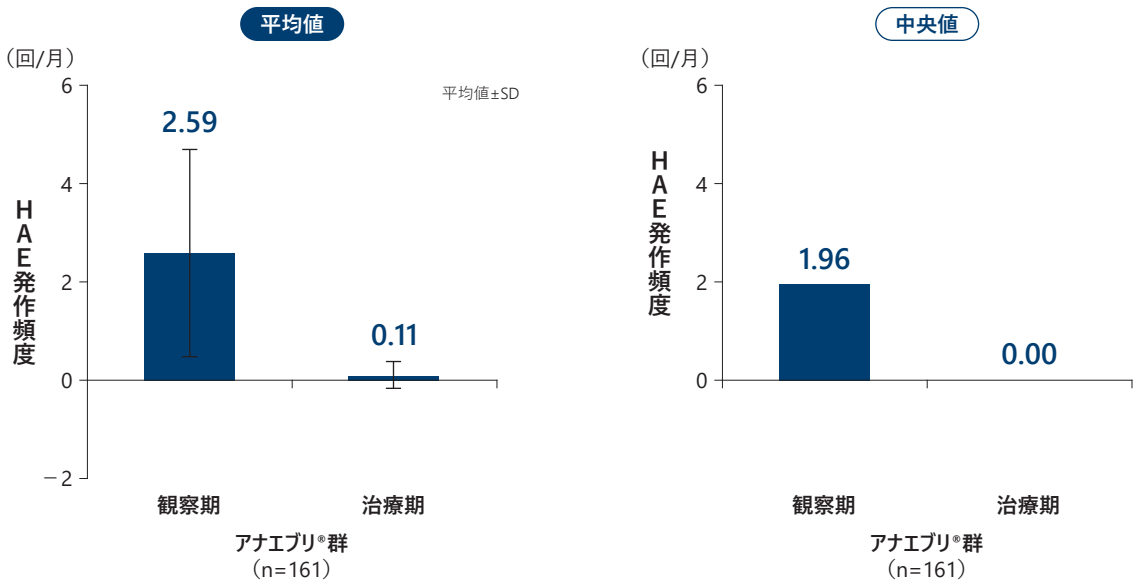
要時治療(急性期治療)を要した月間HAE発作回数(All Treated Subjects Analysis Set) 副次評価項目



④ 中等度又は重度の月間HAE発作回数

2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、中等度又は重度の月間HAE発作回数の平均値は観察期2.59回/月、治療期0.11回/月であり、中央値は観察期1.96回/月、治療期0.00回/月であった。

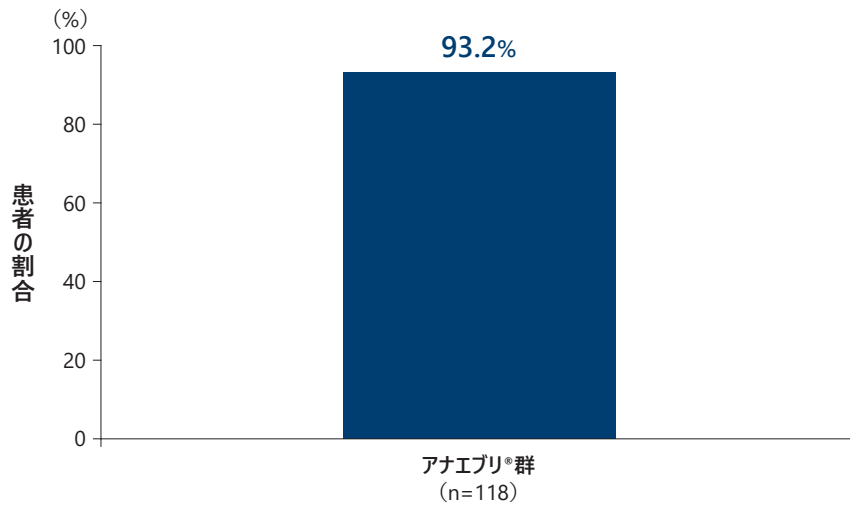
中等度又は重度の月間HAE発作回数(All Treated Subjects Analysis Set) 副次評価項目



④ SGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した患者の割合

2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、12ヵ月時にSGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した患者の割合は118例中110例(93.2%)であった。

SGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した患者の割合 (All Treated Subjects Analysis Set) 副次評価項目



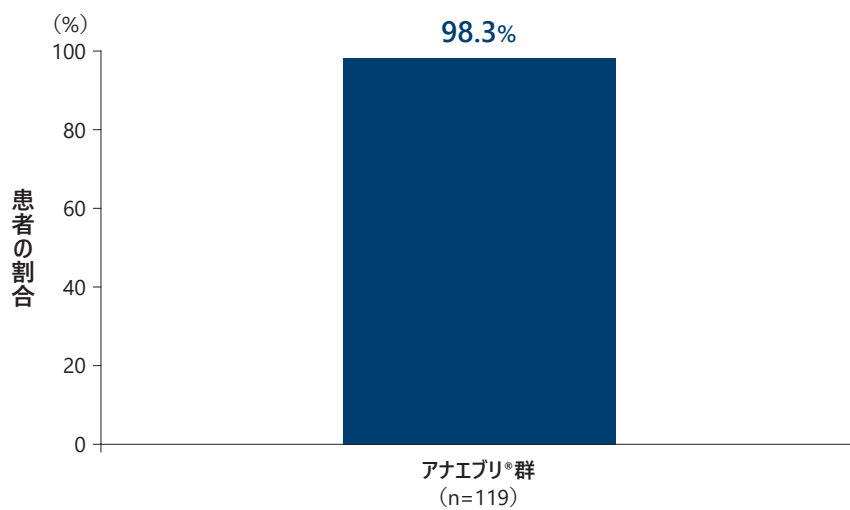
探索的評価項目

① IGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価された患者の割合

2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、12ヵ月時に治験責任医師によりIGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価された患者の割合は119例中117例(98.3%)であった。

IGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価された患者の割合 (All Treated Subjects Analysis Set)

探索的評価項目



海外第Ⅱ相試験(2001試験) (海外データ：用量設定試験)

8) 社内資料: 国際共同第Ⅱ相試験(CSL312_2001)(承認時評価資料)
9) Craig TJ, et al.: Lancet 2022; 399(10328): 945-955
10) Craig TJ, et al.: Lancet Haematol 2024; 11(6): e436-e447
利益相反: 本試験はCSLベリングより資金援助を受けた。

試験概要

- 目的:** C1-INH HAE患者を対象として、HAE長期発作の抑制におけるアナエプリ®の有効性、安全性、忍容性及びPKプロファイルを評価する。
- 対象:** HAE患者44例(C1-INH HAE患者38例及びFXII/PLG HAE患者6例)
- 試験デザイン:** 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同第Ⅱ相試験
- 方法:** スクリーニング期、観察期、2つの治療期(治療期1、治療期2)及び追跡期で構成された。
- ・ **スクリーニング期**
観察期への移行に対する患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。
 - ・ **観察期**
スクリーニング後、適格患者は、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**
治療期1への移行に適格となったC1-INH HAE患者の最初の32例を、以下の投与群のいずれかに、1:1:1:1の比で無作為化した。
アナエプリ®75mg群
アナエプリ®40mgを静脈内投与(初回用量)後、アナエプリ®75mgを4週に1回の皮下投与
アナエプリ®200mg群
アナエプリ®100mgを静脈内投与(初回用量)後、アナエプリ®200mgを4週に1回の皮下投与
アナエプリ®600mg群
アナエプリ®300mgを静脈内投与(初回用量)後、アナエプリ®600mg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患者の最初の32例を盲検下で無作為化した後、さらに最大8例をアナエプリ®400mgを2週に1回皮下投与する群(アナエプリ®400mg群)に割り付けることとした。また、最大10例のFXII/PLG HAE患者を、アナエプリ®300mg(初回用量)を静脈内投与後、アナエプリ®600mgを4週に1回皮下投与する群に割り付けることとした。
 - ・ **治療期2**
治療期1に移行した全患者が治療期2に移行可能とした。治療期2は44週間以上で、アナエプリ®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、全患者に非盲検下でアナエプリ®を投与した。患者は治療期1の治療及びHAE型(C1-INH HAE又はFXII/PLG HAE)に基づき、アナエプリ®200mgを4週に1回投与する群又はアナエプリ®600mgを4週に1回投与する群に無作為化又は割り付けた。治験実施計画書改訂第2版以降は、C1-INH HAE全患者に、アナエプリ®200mgを4週に1回皮下投与した。FXII/PLG HAE患者には、アナエプリ®600mgを4週に1回皮下投与を継続した。

試験デザイン



Q2W：2週に1回投与、Q4W：4週に1回投与

a スクリーニング後、適格患者は、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。患者は、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へ移行した全患者が治療期2へ移行できることとした。治療期2は44週間以上で、患者が移行可能なアナエプリ®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 患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、患者は、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患者が確実に自身の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患者では、最初の32例がプラセボ又はアナエプリ®75mg、200mg若しくは600mgの4週に1回投与に無作為化された後に、最大8例をアナエプリ®400mgの2週に1回投与に割り付けることとした。

g 患者に盲検下で治験薬を投与した。これらの患者には、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 患者に非盲検でアナエプリ®を投与した。

i 患者に非盲検でアナエプリ®を投与した。これらの患者には、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 アナエプリ®600mgを投与されているすべてのC1-INH HAE患者の用量は、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アナエプリ®200mgの4週に1回皮下投与に減量した。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、ガラダシマブ（遺伝子組換え）として初回に400mgを皮下投与し、以降は200mgを月1回皮下投与する。

評価項目：[主要評価項目]

治療期1のC1-INH HAE患者におけるプラセボ投与時と比較したアナエブリ®投与(200mg又は600mgを4週に1回投与)時の月間HAE発作回数(検証的解析項目)

[副次評価項目]

- ・ 治療期1におけるC1-INH HAE患者のレスポンドアの例数及び割合
- ・ 治療期1における無発作のC1-INH HAE患者の例数及び割合
- ・ 治療期1におけるC1-INH HAE患者の軽度、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C1-INH HAE患者の要時治療(急性期治療)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C1-INH HAE患者の規定された時点での血漿中ガラダシマブ濃度

[探索的評価項目]

- ・ FXII/PLG HAE患者における月間HAE発作回数
- ・ FXII/PLG HAE患者におけるレスポンドアの例数

解析計画：[有効性]

主要解析は、アナエブリ®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患者のみを対象とした。有効性評価項目はITT Analysis Set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%信頼区間を盲検下での投与群別(プラセボ群、アナエブリ®75mg群、アナエブリ®200mg群又はアナエブリ®600mg群)に示した。

有効性の主要評価項目において、アナエブリ®200mg群又はアナエブリ®600mg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]

血漿中ガラダシマブのPKパラメータは、PK Analysis Setを対象に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パラメータの値を患者別に一覧にし、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、患者別の一覧表を作成した。

[安全性]

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が発現した患者数及び割合、TEAEの件数、並びに1回投与あたり及び1人年あたりのTEAEの発現件数(該当する場合)を含めた。

患者背景(C1-INH HAE患者)：治療期1(ITT Analysis Set)

		プラセボ群 (n=8)	アナエプリ®75mg Q4W群 (n=9)	アナエプリ®200mg Q4W群 (n=8)	アナエプリ®600mg Q4W群 (n=7)	盲検群全体 (n=32)	アナエプリ®400mg Q2W群 (n=6)
年齢、歳	平均値[SD]	41.0[12.60]	48.1[7.62]	39.5[10.65]	30.4[15.47]	40.3[12.76]	37.2[18.02]
	最小値、最大値	20, 55	39, 61	26, 54	21, 65	20, 65	21, 64
	中央値	39.5	46.0	38.5	24.0	39.5	30.5
性別、n(%)	男性	4(50.0%)	2(22.2%)	6(75.0%)	2(28.6%)	14(43.8%)	3(50.0%)
	女性	4(50.0%)	7(77.8%)	2(25.0%)	5(71.4%)	18(56.3%)	3(50.0%)
人種、n(%)	アジア人	0	0	0	2(28.6%)	2(6.3%)	1(16.7%)
	黒人又は アフリカ系米国人	0	0	0	0	0	1(16.7%)
	白人	7(87.5%)	9(100.0%)	8(100.0%)	5(71.4%)	29(90.6%)	4(66.7%)
	混血	1(12.5%)	0	0	0	1(3.1%)	0
BMI(kg/m ²)	平均値[SD]	28.9[4.13]	29.2[9.57]	30.5[6.55]	25.9[3.97]	28.7[6.56]	30.3[9.84]
HAE type、 n(%)	C1-INH HAE type I	7(87.5%)	9(100.0%)	7(87.5%)	7(100.0%)	30(93.8%)	6(100.0%)
	C1-INH HAE type II	1(12.5%)	0	1(12.5%)	0	2(6.3%)	0
観察期の HAE発作回数、 回/月	平均値[SD]	5.1[2.4]	6.1[1.8]	5.7[3.7]	3.5[1.5]	5.2[2.6]	3.3[1.4]

Q2W：2週に1回投与、Q4W：4週に1回投与

患者背景(C1-INH HAE患者)：治療期2(ITT Analysis Set)

		アナエプリ®200mg Q4W群 (n=36 [※])	アナエプリ®600mg Q4W群 (n=18)	全体 (n=38)
年齢、歳	平均値[SD]	40.2[13.44]	39.1[14.94]	39.8[13.48]
	最小値、最大値	20, 65	21, 65	20, 65
	中央値	39.0	38.5	39.0
性別、n(%)	男性	17(47.2%)	6(33.3%)	17(44.7%)
	女性	19(52.8%)	12(66.7%)	21(55.3%)
人種、n(%)	アジア人	3(8.3%)	2(11.1%)	3(7.9%)
	黒人又はアフリカ系米国人	0	1(5.6%)	1(2.6%)
	白人	32(88.9%)	14(77.8%)	33(86.8%)
	混血	1(2.8%)	1(5.6%)	1(2.6%)
BMI(kg/m ²)	平均値[SD]	28.3[6.32]	30.1[8.41]	29.0[7.03]

※アナエプリ®200mg Q4W群には、600mgから用量を減量された16例の患者も含めた。
Q4W：4週に1回投与

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、ガラダシマブ(遺伝子組換え)として初回に400mgを皮下投与し、以降は200mgを月1回皮下投与する。

有効性

■ 治療期1

主要評価項目

① 月間HAE発作回数(検証的解析結果)

C1-INH HAE患者における月間HAE発作回数の平均値はプラセボ群で4.24回/月、アナエプリ®200mg Q4W群で0.05回/月であり、プラセボ群と比較して有意に低かった(検証的解析結果、 $p < 0.001$ 、両側Mann-Whitney検定)。中央値は、プラセボ群で4.61回/月、アナエプリ®200mg Q4W群で0.00回/月であった。

治療期1：月間HAE発作回数[検証的解析結果](ITT Analysis Set) 主要評価項目

	プラセボ群 (n=8)	アナエプリ®200mg Q4W群 (n=8)
月間HAE発作回数		
平均値[SD]	4.24(1.801)	0.05(0.127)
中央値	4.61	0.00
最小値、最大値	1.40, 7.16	0.00, 0.36
第1四分位数、第3四分位数	3.13, 4.95	0.00, 0.00
95%信頼区間	(2.74, 5.75)	(-0.06, 0.15)
p値(vs.プラセボ群) 両側Mann-Whitney検定	-	<0.001

アナエプリ®75mg Q4W群、600mg Q4W群、400mg Q2W群の結果は、承認外の用法及び用量のため掲載しなかった。

Q2W：2週に1回投与、Q4W：4週に1回投与

副次評価項目

① レスポンダー[※]の例数

C1-INH HAE患者におけるレスポナーは、プラセボ群は8例中0例、アナエプリ®200mg Q4W群は8例中8例であった。

※ 観察期の月間HAE発作回数に対して各患者の治療期1の月間HAE発作回数が50%以上減少した患者と定義

アナエプリ®75mg Q4W群、600mg Q4W群、400mg Q2W群の結果は、承認外の用法及び用量のため掲載しなかった。

Q2W：2週に1回投与、Q4W：4週に1回投与

② 軽度、中等度又は重度のHAE発作回数

C1-INH HAE患者における重症度別のHAE発作回数は、プラセボ群で軽度が32回、中等度が43回、重度が20回であり、アナエプリ®200mg Q4W群では中等度が1回、軽度と重度が0回であった。

治療期1：重症度別にみたHAE発作回数(ITT Analysis Set) 副次評価項目

	プラセボ群 (n=8)	アナエプリ®200mg Q4W群 (n=8)
HAE発作回数の合計(回)	95	1
重症度別にみたHAE発作回数(回)		
軽度	32	0
中等度	43	1
重度	20	0

アナエプリ®75mg Q4W群、600mg Q4W群、400mg Q2W群の結果は、承認外の用法及び用量のため掲載しなかった。

Q2W：2週に1回投与、Q4W：4週に1回投与

③ 要時治療(急性期治療)を要した月間HAE発作回数

C1-INH HAE患者における要時治療(急性期治療)を要した月間HAE発作回数の平均値(SD)は、プラセボ群で11.1(4.85)回/人、アナエプリ®200mg Q4W群で0.1(0.35)回/人であった。

アナエプリ®75mg Q4W群、600mg Q4W群、400mg Q2W群の結果は、承認外の用法及び用量のため掲載しなかった。

Q2W：2週に1回投与、Q4W：4週に1回投与

探索的評価項目

① FXII/PLG HAE患者における月間HAE発作回数

FXII/PLG HAE患者6例における月間HAE発作回数の平均値(SD)は、アナエプリ®600mg Q4W群で2.60(2.50)回/月であった。中央値は、2.46回/月であった。

Q4W：4週に1回投与

② FXII/PLG HAE患者におけるレスポナー^{※1}の例数

FXII/PLG HAE患者6例のうち、FXII HAE患者2例がレスポナーであった。

残り4例の患者(FXII HAE患者1例、PLG HAE患者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。

※1 観察期の月間HAE発作回数に対して各患者の治療期1の月間HAE発作回数が50%以上減少した患者と定義

■ FXII/PLG HAEの各患者における月間HAE発作回数及び発作減少率の試験別一覧¹¹⁾

海外第II相試験(2001試験)及び国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)

遺伝子変異	観察期の月間HAE発作回数(回/月)	海外第II相試験(2001試験)				国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)	
		アナエプリ®600mg Q4W(初回に300mgを静脈内投与)				アナエプリ®200mg月1回	
		治療期1		治療期2		治療期	
		月間HAE発作回数(回/月)	観察期に対する月間HAE発作減少率	月間HAE発作回数(回/月)	観察期に対する月間HAE発作減少率(回/月)	月間HAE発作回数(回/月)	観察期に対する月間HAE発作減少率
FXII HAE	3.24	0.36	89%	0.05 ^{※2}	98%	0 ^{※3}	100%
FXII HAE	3.2	0	100%	0.17 ^{※4}	95%	0 ^{※5}	100%
FXII HAE	4.35	3.51	19%	—	—	—	—
PLG HAE	2.28	6.8	—198%	—	—	—	—
PLG HAE	1.45	3.17	—119%	—	—	—	—
PLG HAE	3.2	1.75	45%	—	—	—	—

—：治療期2には移行しなかった。※2 治療期間：20.3ヵ月、※3 治療期間：18.1ヵ月、※4 治療期間：17.5ヵ月、※5 治療期間：18.2ヵ月

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、ガラダシマブ(遺伝子組換え)として初回に400mgを皮下投与し、以降は200mgを月1回皮下投与する。

■ 治療期1

① C1-INH HAE患者

有害事象はアナエプリ®75mg Q4W群で9例中7例(77.8%)、アナエプリ®200mg Q4W群で8例中7例(87.5%)、アナエプリ®600mg Q4W群で7例中7例(100%)、アナエプリ®400mg Q2W群で6例中4例(66.7%)、プラセボ群で8例中7例(87.5%)に認められた。副作用は、アナエプリ®75mg Q4W群で9例中2例(22.2%)、アナエプリ®200mg Q4W群で8例中1例(12.5%)、アナエプリ®600mg Q4W群で7例中5例(71.4%)、アナエプリ®400mg Q2W群で6例中3例(50.0%)、プラセボ群で8例中3例(37.5%)に認められた。

有害事象の内訳は、アナエプリ®75mg Q4W群で上気道感染が2例(22.2%)、注射部位反応、蕁麻疹が各1例(11.1%)、アナエプリ®200mg Q4W群で上気道感染が3例(37.5%)、上咽頭炎が2例(25.0%)、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、発熱、発疹、頭痛、口腔咽頭痛が各1例(12.5%)、アナエプリ®600mg Q4W群で注射部位疼痛が3例(42.9%)、胸部不快感、発疹、頭痛が各2例(28.6%)、アナエプリ®400mg Q2W群で頭痛が2例(33.3%)、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位蕁麻疹が各1例(16.7%)、プラセボ群で注射部位紅斑、上気道感染が各2例(25.0%)、注射部位そう痒感、頭痛が各1例(12.5%)であった。

重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、死亡例は各群で認められなかった。

有害事象の概要(Safety Analysis Set)

	プラセボ群 (n=8)	アナエプリ®75mg Q4W群(n=9)	アナエプリ®200mg Q4W群(n=8)	アナエプリ®600mg Q4W群(n=7)	アナエプリ®400mg Q2W群(n=6)
有害事象	7(87.5%)	7(77.8%)	7(87.5%)	7(100%)	4(66.7%)
副作用	3(37.5%)	2(22.2%)	1(12.5%)	5(71.4%)	3(50.0%)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

例数(%) MedDRA version 24.1

副作用(Safety Analysis Set)

	プラセボ群 (n=8)	アナエプリ®75mg Q4W群(n=9)	アナエプリ®200mg Q4W群(n=8)	アナエプリ®600mg Q4W群(n=7)	アナエプリ®400mg Q2W群(n=6)
副作用	3(37.5%)	2(22.2%)	1(12.5%)	5(71.4%)	3(50.0%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	2(25.0%)	1(11.1%)	1(12.5%)	4(57.1%)	2(33.3%)
注射部位紅斑	2(25.0%)	0	1(12.5%)	1(14.3%)	0
注射部位疼痛	0	0	0	3(42.9%)	1(16.7%)
注射部位そう痒感	1(12.5%)	0	1(12.5%)	0	0
注射部位反応	0	1(11.1%)	0	0	1(16.7%)
注射部位腫脹	0	0	0	1(14.3%)	0
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	1(16.7%)
胃腸障害	1(12.5%)	0	0	0	0
悪心	1(12.5%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1(11.1%)	0	1(14.3%)	0
発疹	0	0	0	1(14.3%)	0
蕁麻疹	0	1(11.1%)	0	0	0
神経系障害	1(12.5%)	0	0	0	1(16.7%)
頭痛	1(12.5%)	0	0	0	1(16.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1(12.5%)	0	0	0	0
筋肉痛	1(12.5%)	0	0	0	0

例数(%) MedDRA version 24.1

② FXII/PLG HAE患者

(1) FXII HAE患者(アナエプリ®600mg Q4W投与)

有害事象は3例中2例(66.7%)、副作用は3例中1例(33.3%)に認められた。

有害事象は遺伝性血管浮腫、副鼻腔炎、注射部位反応、悪心が各1例(33.3%)、副作用は注射部位反応が1例(33.3%)であった。重篤な有害事象は遺伝性血管浮腫が1例(HAE発作による入院)に認められた。試験中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

(2) PLG HAE患者(アナエプリ®600mg Q4W投与)

有害事象は3例中2例(66.7%)に認められ、副作用は認められなかった。

有害事象の内訳は、膀胱炎、血尿、蛋白尿、上咽頭炎が各1例(33.3%)であった。

重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

■ 治療期2

① C1-INH HAE患者

有害事象はアナエプリ®200mg Q4W群で36例中30例(83.3%)、アナエプリ®400mg Q4W群で3例中2例(66.7%)、アナエプリ®600mg Q4W群で18例中17例(94.4%)に認められた。副作用はアナエプリ®200mg Q4W群で36例中5例(13.9%)、アナエプリ®600mg Q4W群で18例中4例(22.2%)に認められたが、アナエプリ®400mg Q4W群では認められなかった。

主な有害事象(発現率10%以上)はアナエプリ®200mg Q4W群で頭痛が6例(16.7%)、腹痛が5例(13.9%)、上気道感染が4例(11.1%)、アナエプリ®400mg Q4W群で肺炎、外陰腔真菌感染、腹痛が各1例(33.3%)、アナエプリ®600mg Q4W群で四肢痛、頭痛が各4例(22.2%)、注射部位紅斑、上咽頭炎、咳嗽が各3例(16.7%)、副鼻腔炎、歯痛、悪心、胃炎、背部痛、疲労、不安が各2例(11.1%)であった。

重篤な有害事象はアナエプリ®200mg Q4W群で1例(憩室穿孔)、アナエプリ®600mg Q4W群で1例(喘息)に認められた。アナエプリ®400mg Q4W群では認められなかった。

試験中止に至った有害事象、死亡例は各群で認められなかった。

有害事象の概要 (Safety Analysis Set)

	アナエプリ®200mg Q4W群 (n=36*)	アナエプリ®400mg Q4W群 (n=3)	アナエプリ®600mg Q4W群 (n=18)
有害事象	30(83.3%)	2(66.7%)	17(94.4%)
副作用	5(13.9%)	0	4(22.2%)
重篤な有害事象	1(2.8%)	0	1(5.6%)
試験中止に至った有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0

例数(%) MedDRA version 24.1

副作用 (Safety Analysis Set)

	アナエプリ®200mg Q4W群 (n=36*)	アナエプリ®400mg Q4W群 (n=3)	アナエプリ®600mg Q4W群 (n=18)
副作用	5(13.9%)	0	4(22.2%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	2(5.6%)	0	3(16.7%)
注射部位紅斑	1(2.8%)	0	3(16.7%)
注射部位疼痛	0	0	1(5.6%)
注射部位内出血	1(2.8%)	0	0
胃腸障害	1(2.8%)	0	0
腹痛	1(2.8%)	0	0
悪心	0	0	0
障害、中毒および処置合併症	1(2.8%)	0	1(5.6%)
挫傷	1(2.8%)	0	1(5.6%)
神経系障害	2(5.6%)	0	2(11.1%)
頭痛	2(5.6%)	0	2(11.1%)
浮動性めまい	0	0	1(5.6%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1(5.6%)
四肢痛	0	0	1(5.6%)
眼障害	0	0	1(5.6%)
光視症	0	0	1(5.6%)

例数(%) MedDRA version 24.1

*アナエプリ®200mg Q4W群には、600mgから用量を減量された16例及び400mgに増量した3例の患者も含めた。

② FXII/PLG HAE患者

(1) FXII HAE患者(アナエプリ®600mg Q4W投与)

有害事象は2例中2例(100%)に認められ、副作用は認められなかった。

有害事象の内訳は、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、インフルエンザが各1例(50%)であった。

重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

(2) PLG HAE患者(アナエプリ®600mg Q4W投与)

PLG HAE患者はいずれも治療期2に移行しなかった。

Q4W: 4週に1回投与

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、ガラダシマブ(遺伝子組換え)として初回に400mgを皮下投与し、以降は200mgを月1回皮下投与する。

VI 薬物動態

血中濃度¹²⁾

① 単回投与(日本人健康成人)

日本人健康成人(12例)に本剤200mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった。

日本人健康成人(12例)における本剤200mg単回皮下投与時のガラダシマブの薬物動態パラメータ

T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-last} (μg·h/mL)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	t _{1/2} (h)
169 (8.00,171)	21.2 (17.0)	11,300 (5,510)	11,900 (5,840)	0.022 (0.014)	12.5 (5.84)	424 (72.2)

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-last} : 0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf} : 0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F = 見かけの全身クリアランス、V_z/F = 消失相における見かけの分布容積
注) T_{max}は中央値(最小値、最大値)を示す。その他各パラメータは平均値(SD)を示す。

② 反復投与(遺伝性血管性浮腫1型又は2型患者)

国際共同第III相試験において、HAE1型又は2型(C1-INH HAE)患者39例(日本人患者4例を含む)に本剤の初回用量400mgを皮下投与し、以降200mgを月1回皮下投与したときの本剤の血漿中トラフ濃度は以下の通りであった。定常状態における本剤の血漿中トラフ濃度は概ね一定であった。

C1-INH HAE患者における本剤反復皮下投与時のガラダシマブの血漿中トラフ濃度

	Day 31	Day 61	Day 91	Day 121	Day 151	Day 182
例数	39	39	39	38	39	39
血漿中トラフ濃度(μg/mL)、 平均値(SD)	10.5 (4.00)	8.60 (3.91)	8.39 (3.81)	8.69 (3.93)	8.20 (4.37)	8.09 (4.28)

③ 母集団薬物動態解析

第I相試験(外国人)及び第I相試験(日本人を含む)、海外第II相試験(2001試験)、並びに国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)及び国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)から、PKデータ及びFXIIaが介在するカリクレイン活性のデータを得て、母集団PK/PDモデルを構築した。なお、国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)には、海外第II相試験(2001試験)及び国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)から移行した継続患者に加え、新規登録患者も含む。

母集団PK/PDモデル構築では逐次的なモデリングアプローチを適用し、まず母集団PKモデルを構築してから、個々のポストホックPK推定値(経験的ベイズ推定値)を得た。本解析については、段階的な仮説検定ではなく、パラメータ推定を重視する共変量モデリングアプローチを適用した。

パラメータ要因

(1) 体重の影響

体重は、母集団PK/PD最終モデルにおいてCL及びV_cの変動を説明する重要な共変量であり、低体重の被験者で曝露が高かった。ただし、PKには体重による差が認められたものの、曝露-反応(ER)解析では異なる体重間で月間HAE発作回数に差は認められなかった。

(2) 年齢の影響

試験併合データの母集団PK/PD及びER解析を用いて年齢の影響を検討した。

国際共同第III相試験：VANGUARD試験(3001試験)及び国際共同第IIIb相長期投与試験：VANGUARD試験(3002試験)において、本剤のC_{trough}値及びFXIIaが介在するカリクレイン活性の阻害は、青少年患者と成人患者で同程度であった。

母集団PK解析において、最終モデルからの経験的ベイズ推定値を用いたシミュレーションにより年齢の影響を検討した。青少年被験者数は成人被験者数よりも少なかったが、青少年被験者と成人被験者として曝露は同程度であった。モデルを用いて年齢の影響を検討した結果、青少年、成人及び高齢者における本剤のPKに臨床的に意義のある差は認められなかった。第II相及び第III相試験のHAE患者を対象とした母集団PK/PD解析において、年齢は、解析した年齢範囲(12~73歳)内で、本剤のPKに臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

ERモデルの共変量に年齢を含めたが、モデルで予測されるHAE発作回数に顕著な変動は認められなかった。

(3) 性別の影響

併合PKデータセットには、男性HAE患者62例及び女性HAE患者111例が含まれた。

HAE患者のPKの比較では、本剤のPKに性別による差は認められなかった。

ERモデルの共変量に性別を含めたが、モデルで予測されるHAE発作回数に顕著な変動は認められなかった。

(4) 人種及び民族の影響

第 I 相試験(日本人を含む)では、日本人被験者及び白人被験者に本剤200mgを皮下投与したときの本剤のPKは類似していた。国際共同第 III 相試験：VANGUARD 試験(3001 試験)では、本剤の C_{trough} 及びFXIIaが介在するカリクレイン活性の阻害は、日本人患者と外国人患者で同程度であった。国際共同第 III b 相長期投与試験：VANGUARD 試験(3002 試験)において、本剤の C_{trough} 及びFXIIaが介在するカリクレイン活性の阻害は、日本人患者、中国人患者及び非アジア人患者で同程度であった。母集団PK/PD解析では、被験者の大半がアジア人以外の成人であり、アジア人被験者52例のうち、36例が日本人、10例が中国人であった。連続共変量の分布は、すべての人種及び民族集団で類似していた。試験データを併合した母集団PK/PD最終モデルに日本人(日本人vs外国人)及び中国人(中国人vs非中国人)の民族の効果を含めたが、本剤のCL及び $AUC_{tau,ss}$ に臨床的に意義のある影響は認められなかった。さらに、HAE患者のPKの比較では、本剤のPKに対して意義のある人種(アジア人vs非アジア人として分類)及び民族の影響は認められなかった。ERモデルの共変量に民族を含めたが、モデルで予測されるHAE発作回数に顕著な変動は認められなかった。

(5) 特別な集団におけるPK

母集団PK/PD解析では、併合母集団PK/PD最終モデルに肝機能及び腎機能の間接指標(ベースラインの血清クレアチニン、ALT、ビリルビン)を含めたが、これらの共変量のいずれも本剤のCL又は $AUC_{tau,ss}$ に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

PKパラメータ

母集団PKモデルを用いて、本剤の初回用量400mgを皮下投与後、以降200mgを月1回皮下投与したHAE患者(海外第 II 相試験(2001 試験)、国際共同第 III 相試験：VANGUARD 試験(3001 試験)及び国際共同第 III b 相長期投与試験：VANGUARD 試験(3002 試験)の患者)のPKパラメータを検討した。定常状態における1投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積($AUC_{tau,ss}$)、定常状態における最高血漿中濃度($C_{max,ss}$)及び定常状態における最低血漿中濃度($C_{min,ss}$)の平均値(SD)は、それぞれ9,920(4,470) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、20.5(9.66) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び8.94(4.64) $\mu\text{g}/\text{mL}$ と推定された。初回用量400mgの皮下投与後に本剤の曝露は定常状態に達した。HAE患者における本剤皮下投与後の血漿中最高濃度到達時間は約6日であった。HAE患者における本剤の見かけの分布容積の平均値(SD)は、8.36(5.55)Lであった。HAE患者における本剤の見かけの全身クリアランスの平均値(SD)は0.0243(0.0122)L/hであり、終末相の消失半減期は約18日であった。健康成人及びHAE患者を対象とした母集団薬物動態解析における絶対的アベイラビリティは、0.387(95%信頼区間：0.344, 0.431)と推定された。

吸収

吸収(健康成人：外国人データ)¹²⁾

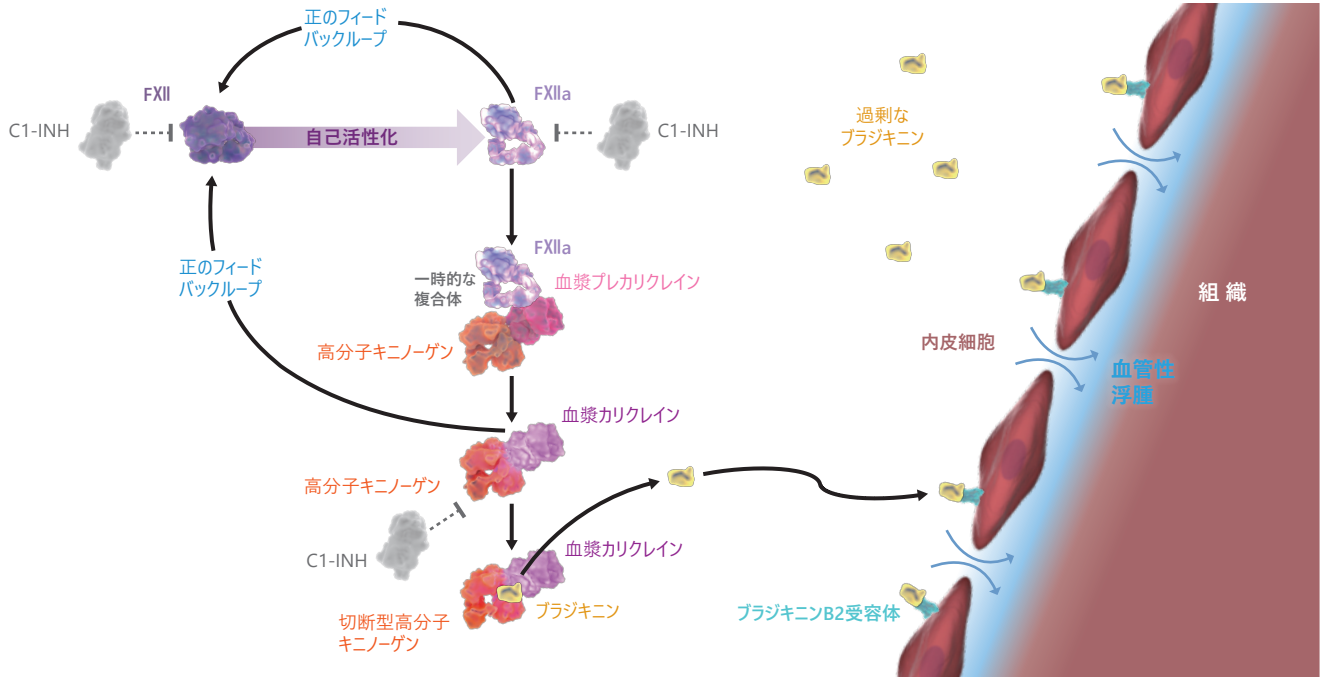
健康成人において、注射部位(腹部、大腿部、上腕部)は本剤の曝露に影響しなかった。

VII 薬効薬理

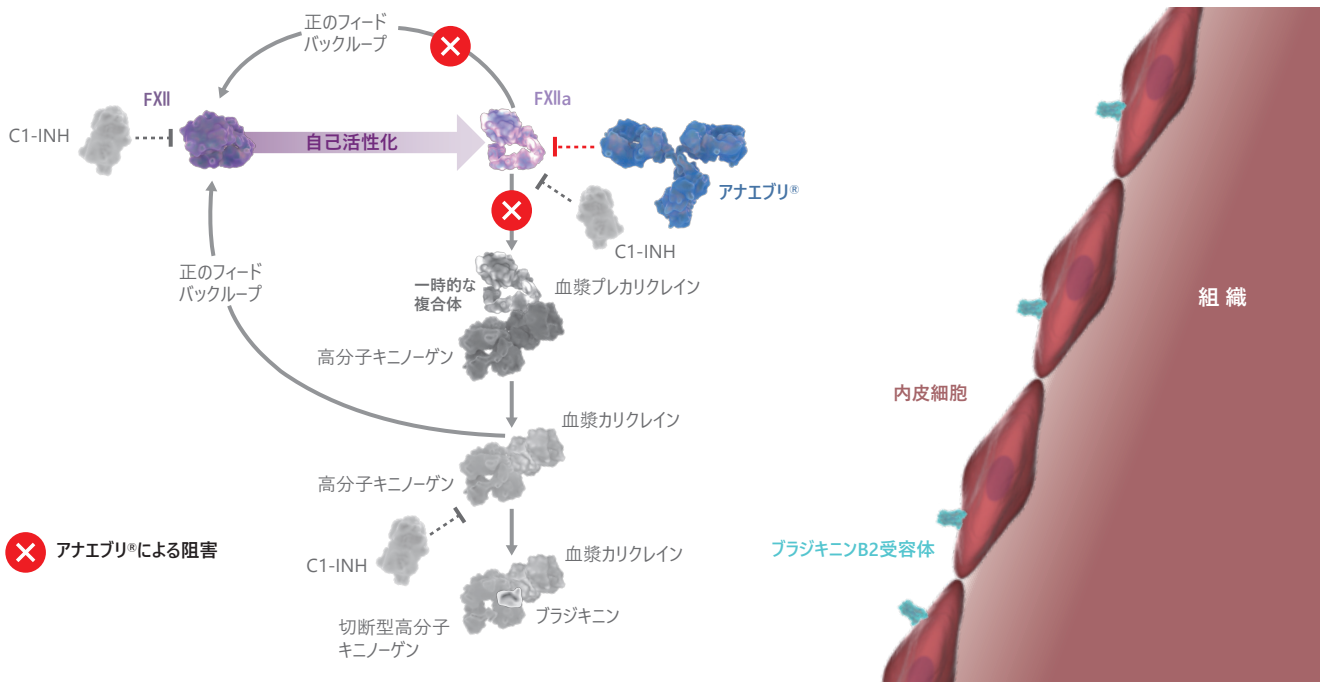
● 作用機序¹³⁻¹⁷⁾

アナエプリ®は活性型血液凝固第XII因子(FXIIa)の触媒ドメインに結合し、その触媒活性を阻害する。第XII因子は接触活性化経路で最初に活性化される因子であり、炎症性ブラジキニン産生カリクレイン-キニン系を開始する。本剤はプレカリクレインからカリクレインへの活性化を抑制し、それに続く遺伝性血管性浮腫の発作における炎症及び腫脹に関連するブラジキニンの生成を抑制する。

HAE発作の発生機序



アナエプリ®の作用機序



● 非臨床試験¹⁸⁾

① バイオセンサーデータ：ガラダシマブのFXII及びβFXIIaへの結合 (*in vitro*)

SPR(表面プラズモン共鳴)バイオセンサー解析により、ガラダシマブ及び親抗体である3F7の複数動物種のFXII及びβFXIIaへの結合に関する反応速度定数(会合速度[K_a]、解離速度[k_d]、平衡解離定数[KD])及び親和性を測定した。

親抗体である3F7は、ヒトβFXIIa($KD = 3nM$)に対する結合親和性が、ヒトザイモ-ゲンFXII($KD = 56nM$)に対する結合親和性と比較して20倍程度高いことがわかる。ガラダシマブは、3F7親抗体と比較して、ヒトザイモ-ゲンFXII($55nM$)に対する親和性を維持し、ヒトβFXIIa($KD = 0.14nM$)に対する親和性は約20倍強かった。

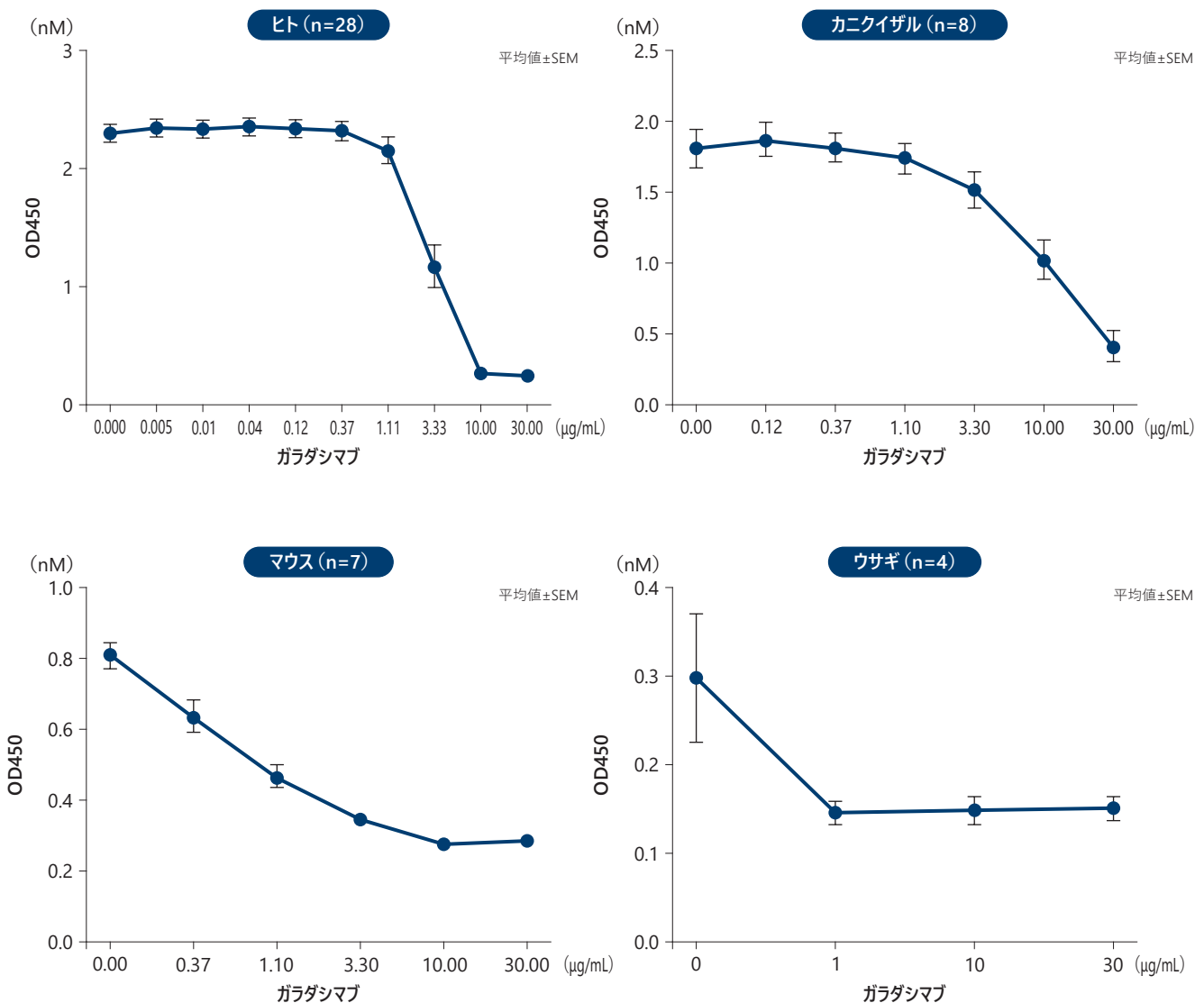
さらに、*in vivo*薬理試験を裏付けるために、マウス及びウサギのFXIIタンパク質に対するガラダシマブ及び3F7の結合親和性を検討した。マウス及びウサギのβFXIIaに対するガラダシマブの親和性はそれぞれ0.7及び0.4nMであった。

② 非ヒト動物種におけるFXII活性とガラダシマブによる阻害作用 (*in vitro*)

FXII活性は、非ヒト動物種(カニクイザル、マウス、ウサギ)を用いて分析し、ヒトと比較した。すべての動物種の血漿サンプルを、漸増量のガラダシマブとインキュベートし、その後DXSで刺激した。ガラダシマブによるFXIIa活性の阻害は、発色性合成基質法で測定した。

試験したすべての動物種において、ガラダシマブは用量依存的にFXIIaを阻害することが示された。

ガラダシマブの各種活性化血漿中FXIIa発色性活性の抑制作用



③ ガラダシマブのヒトFXIIに対する特異性 (*in vitro*)

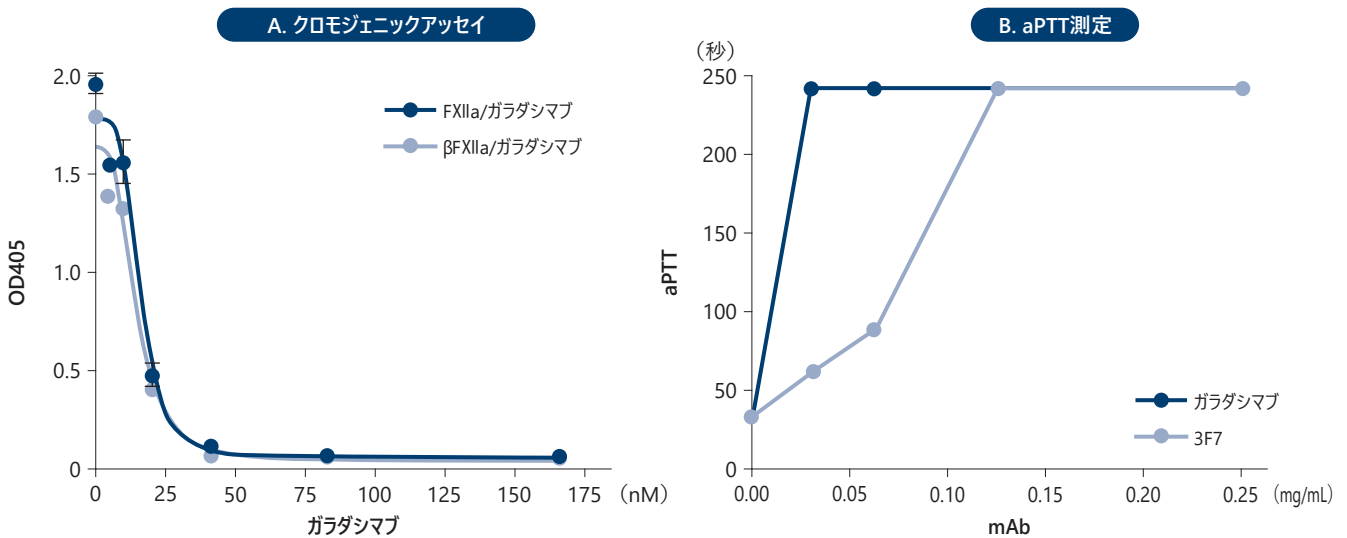
ヒトFXIIに対するガラダシマブの特異性を明らかにするため、構造的に関連するヒトセリンプロテアーゼのパネル(活性化血液凝固VII因子、活性化血液凝固IX因子、活性化血液凝固X因子、活性化血液凝固XI因子、カリクレイン、組織プラスミノゲンアクチベーター、活性化プロテインC、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター、プラスミン)の触媒活性に対する阻害能を精製酵素を用いて*in vitro*で検討した。ガラダシマブは強力なFXII阻害薬であり、酵素：抗体の比率を1：0.5でインキュベートすると、触媒活性(FXIIa及びβFXIIa)を100%阻害した。一方、構造的に関連するセリンプロテアーゼの阻害作用について、酵素と抗体の比率を1：500まで上げて試験したところ、どのプロテアーゼについても、試験したガラダシマブの最高濃度においても50%阻害濃度(IC₅₀)に達しなかった。

④ FXIIaアミド分解活性及びaPTT測定 (*in vitro*)

ガラダシマブの阻害作用は、精製したヒトFXIIa及びβFXIIaを用いた*in vitro*発色性合成基質法、及び接触を介したFXII活性化後の内因性凝固経路の活性を測定する活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)検査により検討した。また、aPTT測定において、ガラダシマブの効力を親抗体の3F7と比較した。

ガラダシマブは、ヒトFXIIaとβFXIIaの両方のアミド分解活性に対して阻害作用を示した(図A)。62.5nMのFXIIa存在下でガラダシマブはFXIIa活性を阻害し、そのIC₅₀値は15nMであった。ガラダシマブと親抗体の3F7のいずれもaPTT凝固時間を最大値(240秒)まで延長したが、ガラダシマブは、3F7と比較してaPTT延長作用が約4倍であった(図B)。

抗FXIIa抗体の*in vitro*効力試験



VIII 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験¹⁹⁾

試験項目	動物種/系統	投与期間	投与量(mg/kg)/ 投与経路	性別/匹数/群	試験結果
呼吸器系への影響	マウス/ CRL:CD-1 (ICR)	単回	3, 10, 30, 100/IV 60, 200/SC	雄/8	呼吸数、1回換気量、分時換気量に関して、影響なし 無毒性量： ≧100mg/kg (IV) ≧200mg/kg (SC)
中枢神経系への影響	マウス/CD-1	4週間反復、8週間の 休薬期間後回復性を評価	3, 10, 30, 100/IV 60, 200/SC	雄/12+雌/12 雄/6+雌/6(回復性)	Irwin変法において、投与に関連した影響なし
心血管系及び呼吸系への影響	サル/ カニクイザル	5週間反復、8週間の 休薬期間後回復性を評価	3, 10, 30, 100/IV 60, 200/SC	雄/3+雌/3 雄/2+雌/2(回復性)	心電図、血圧及び呼吸数に関して、投与に関連した影響なし
心血管系及び呼吸系への影響	サル/ カニクイザル	26週間反復、8週間の 休薬期間後回復性を評価	10, 30, 100/IV 60, 200/SC	雄/4+雌/4 雄/2+雌/2(回復性)	心電図、血圧、心拍数及び呼吸数に関して、投与に関連した影響なし

その他の薬理試験²⁰⁾

① 参考情報：同時血栓症モデルに対する試験(ウサギ)

ガラダシマブの凝固への影響について、ウサギの動脈・静脈同時血栓症モデルを用いて検討した。両側大腿動脈にFeCl₃を異所性に投与して動脈血栓症を誘発し、同時に外頸静脈を閉塞して静脈血栓症を誘発した。FeCl₃誘発傷害後の閉塞率及び閉塞までの時間(動脈)並びにうっ血誘発3時間後の血栓湿重量及び血栓スコア(静脈)を記録した。ウサギに等張生理食塩液、ガラダシマブ(10mg/kg)又は低分子ヘパリン(LMWH)(フラグミンD、10IU/kg/min)を血栓誘発15分前に静脈内投与した。

ガラダシマブ投与動物5例は、いずれもFeCl₃による動脈閉塞から完全に保護され、90分の観察時間内に動脈閉塞は検出されなかった。FXIIa活性は、ガラダシマブ投与ウサギで完全に阻害された。ガラダシマブを投与すると、aPTT及び全血凝固時間が延長し、プロトロンビン時間(PT)は変化しなかった。

血栓への影響の評価と並行して、止血への影響を検討するため、同時血栓症モデルを評価したウサギを用い、腎切開創モデルを作製して評価した。止血時間の平均値は、ガラダシマブ投与群(3.4±0.5分)と生理食塩液投与群(4.6±0.7分)で差がなかった。これらのデータと同様に、腎臓切開後の平均血液損失量も、等張生理食塩液投与群(3.2±1.6mL)とガラダシマブ投与群(2.0±1.7mL)の間で差がなかった。

② 参考情報：動脈血栓症モデルに対する試験(マウス)

ガラダシマブの血栓への影響を、Naval Medical Research Institute(NMRI)マウスのFeCl₃誘発動脈閉塞モデルを用いて検討した。動物には、血栓誘発の15分前に等張生理食塩液、ガラダシマブの3用量(1、1.75及び2.5mg/kg)又はLMWH(フラグミンD)200IU/kgをIV投与した。血栓形成は、頸動脈へのFeCl₃の局所適用により誘発した。血流と閉塞までの時間をドップラー超音波検査でモニターし、血栓が発生するまで記録し、最大観察時間はFeCl₃適用後45分とした。

等張生理食塩液を投与したNMRIマウスでは、FeCl₃適用後速やかに頸動脈の閉塞が認められ、血栓性閉塞の発生率は70%であった。ガラダシマブの用量増加に伴い、閉塞率の低下が観察された。閉塞率は、1、1.75及び2.5mg/kgのガラダシマブを投与したマウスでそれぞれ50%、40%及び0%であった。ガラダシマブを2.5mg/kg投与したマウスは、いずれも45分の観察期間内に動脈閉塞は認められなかった。

③ 参考情報：尾端出血モデルに対する試験(マウス)

マウスにおける止血に対するガラダシマブの影響を尾端出血モデルを用いて検討した。NMRIマウスに等張生理食塩液又はガラダシマブ2.5及び25mg/kgを尾先端切断の15分前に静脈内投与した。止血への影響は、麻酔下で水中尾端出血モデルを用いて測定した。切断直後に尾端を等張生理食塩液(0.9%)に浸し、ウォーターバスを用いてマウスの生理的体温(約+37°C)に維持した。尾端出血パラメータは、止血までの時間及び総失血量を定量化して測定した。2.5mg/kg(マウスで抗血栓作用を示すのに十分な有効量)又は25mg/kgのガラダシマブを投与したところ、止血までの時間及び総失血量は等張生理食塩液を投与した対照群と比較して変化は認められなかった。ガラダシマブ投与群では、aPTTが明らかに延長し、FXIIa活性が阻害された。一方、PTはガラダシマブ投与により影響を受けなかった。

毒性試験³⁾

① 単回投与毒性試験

実施していない。

② 反復投与毒性試験

(1) 8日間反復投与毒性試験(マウス)

本試験では、CD-1マウス(n=126)にガラダシマブを8日間反復静脈内投与(3、10、30及び100mg/kg/回)又は皮下投与(60及び200mg/kg/回)し、ガラダシマブによる全身毒性を評価した。ガラダシマブの反復静脈内及び反復皮下投与により、すべての投与群において活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)の明らかな用量依存的延長が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査で観察されたその他の所見は、すべて投与量との関連性が明確でないか、又は片性に限定されたものであり、毒性ではないと考えられた。なお、本試験期間中、10mg/kg/回を静脈内投与した雌1例(ガラダシマブを投与した48例中1例)が投与8日に死亡した。この動物には試験中に一般状態変化がみられず、肉眼的観察及び病理組織学的検査でも所見が認められなかったため、死因は明らかでなかった。しかし、同群のその他すべての動物の忍容性は良好であり、高用量群に死亡は認められなかった。以上のように、100mg/kg/回の静脈内投与及び200mg/kg/回の皮下投与のいずれにおいても毒性所見は認められなかった。

(2) 4週間反復投与毒性試験並びに8週間回復性試験(マウス)

本試験では、CD-1マウス(n=168)にガラダシマブを4週間反復静脈内(3、10、30及び100mg/kg/回)又は皮下投与(60及び200mg/kg/回)し、ガラダシマブによる全身毒性を評価した。また、最終投与から8週間にわたって回復性を評価した。主試験群の動物には、対照物質である0.9%等張生理食塩液又はガラダシマブを3日間隔で4週間反復静脈内又は皮下投与した(投与1、4、8、11、15、18、22、25及び29日)。回復群の動物には、投与後8週間の休薬期間を設け、所見の回復性及び遅発性毒性の有無を評価した。初回投与1時間後の静脈内投与群、初回投与24時間後の皮下投与群のいずれにおいても、Irwin法による観察結果に投与の影響は認められなかった。3mg/kg/回を静脈内投与した雄13例では投与11又は15日(4又は5回目の投与)の投与後、死亡又は重篤な一般状態変化がみられたため安楽殺した。一般状態変化として、鼻口部、後肢又は前肢の腫脹、四肢及び口吻の発赤、活動性低下、立毛、表在呼吸又は緩徐呼吸、平坦姿勢又は円背位がみられた。残りの雄動物は、さらなる重篤な一般状態変化の発現を防ぐため、投与18日(6回目の投与)の投与後に毒性機序解明のための採血を実施し、直ちに安楽殺した。3mg/kg/回を静脈内投与した雌1例は、それまで一般状態変化を示さなかったが、投与8日の投与後に死亡が確認された。雌の投与開始時期は雄より1週間遅かったため、3mg/kg/回を静脈内投与した雌動物には、投与12又は13日(4回目の投与)に同様の採血を行い、重篤な一般状態変化の発現を防ぐために投与を中止した。さらに、10mg/kg/回を静脈内投与した雌動物3例及び雄動物1例、並びに30mg/kg/回を静脈内投与した雌動物1例で投与18、22又は29日に死亡又は安楽殺した。これらの動物のうち、10mg/kg/回を静脈内投与した雌1例には立毛、部分的な閉瞼、円背位などの一般状態変化が観察された。10mg/kg/回以上を静脈内投与したその他の動物、並びに60及び200mg/kg/回を皮下投与した動物には一般状態の変化は観察されず、9回投与後に予定された剖検まで生存した。静脈内投与された動物では、ガラダシマブの薬理作用に起因すると考えられるaPTTの延長以外に明らかな変化は認められなかった。一方、皮下投与された動物ではaPTTの延長に加え、リンパ球及び好酸球数のわずかな増加及び腋窩及びノド又は鼠経リンパ節肥大が観察されたが、それら以外には明らかな変化は認められなかった。リンパ球及び好酸球数の増加は、静脈内投与では観察されていないことから、局所刺激性並びに腋窩及び鼠経リンパ節肥大に起因した変化と考えられた。

(3) 4週間反復投与毒性試験(マウス)

本試験はCD-1マウスを用いたGLP試験で観察された毒性機序を明らかにすることを目的とし、ガラダシマブの3mg/kg/回を4週間(28日間)反復静脈内投与した後、その忍容性をアイソタイプコントロールmAbと比較した。本試験では、雌雄のCrI:CD1(ICR)マウスを4群(5例/性/群)に割り付け、週2回静脈内投与した。投与回数は、投与開始日を投与0日として投与0、3、7、10、14、17、21、24及び28日とした。第1群には、対照物質である0.9%等張生理食塩液を投薬群と同じ投与用量で投与した。第2群には、ガラダシマブの3mg/kg/回を投与した。第3群には、ガラダシマブの3mg/kg/回を静脈内投与する30分前にヒスタミンH₁受容体拮抗薬であるピリラミンの2.5mg/kg/回を静脈内投与し、ヒスタミンが介在するアナフィラキシーが抑制されるかを調べた。第4群には、ヒトタンパク質であるガラダシマブに対するADA産生とは無関係なマウスの免疫反応を評価するため、ガラダシマブと同用量である3mg/kg/回のアイソタイプヒトコントロールmAbを静脈内投与した。

本試験で観察された主な結果は、投与時の一般状態変化、体温変化及び死亡であった。副次的評価項目では、サイトカイン及びアナフィラトキシンC5aの分析、血液学的検査及び投与終了時の病理組織学的検査で所見がみられた。

また、第2群と第3群の各1例でアナフィラキシーが認められたが、第3群のヒスタミンH₁受容体拮抗薬で前処置後にガラダシマブを静脈内投与した1例では、7、8及び9回目の投与後に一過性のわずかな活動性及び体温の低下がみられたが、その後直ちに回復した。

(4) 8日間反復静脈内及び皮下投与毒性試験(カニクイザル)

本試験では、カニクイザルにガラダシマブを8日間反復静脈内(3、10、30及び100mg/kg/回)又は皮下投与(60及び200mg/kg/回)し、ガラダシマブによる全身毒性を評価した。動物には対照物質である0.9%等張生理食塩液又はガラダシマブを投与1及び8日に静脈内投与(第1～5群)又は皮下投与(第1、6及び7群)し、投与9日に剖検した。対照群及びガラダシマブ投与群の投与1日の投与前血液サンプルからガラダシマブは検出されなかったが、投与開始後のガラダシマブ投与群ではガラダシマブの全身曝露が確認された。TK解析の結果、C_{max}及びAUC_{0-168h}は雌雄ともに静脈内及び皮下の両投与経路において、投与量の増加に伴い上昇し、静脈内投与では100mg/kg/回まで投与量に比例していた。t_{1/2}値は、静脈内投与で65～126時間、皮下投与で116～161時間であった。t_{1/2}に用量依存性は認められなかった。ガラダシマブの反復静脈内及び反復皮下投与は、用量依存的aPTT延長を引き起こしたが、プロトロンビン時間(PT)には影響を及ぼさなかった。静脈内投与群のaPTT延長は、投与1日の投与後0.25～1時間の間にピークを示し、その後、投与8日の次回投与まで徐々に短縮したが、この期間内にベースライン値には戻らず、投与1日の投与前値よりも高い値を維持した。皮下

投与群のaPTTは投与後約48時間でピークに達し、その後はほぼ同レベルを維持するか、わずかに短縮した。その他の薬理作用は認められなかった。

(5) 5週間反復静脈内及び皮下投与と毒性試験並びに8週間回復性試験(カニクイザル)

本試験ではカニクイザルにガラダシマブ5週間反復静脈内(3、10、30及び100mg/kg/回)又は皮下(60及び200mg/kg/回)投与し、ガラダシマブの全身毒性及びTKを評価した。対照物質である0.9%等張生理食塩液及びガラダシマブを投与1、8、15、22、29及び36日に静脈内投与(第1～5群)及び皮下投与(第1、6及び7群)した。投与動物におけるガラダシマブへの全身曝露が確認され、血漿中ガラダシマブ濃度は、投与量の増加とともに上昇し、性差は認められなかった。投与1日のC_{max}、AUC_{0-24h}及びAUC_{0-168h}は、雌雄ともに両投与経路で投与量の増加に伴って上昇し、静脈内投与では100mg/kg/回まで投与量に比例していた。雌雄合算の平均AUC_{0-24h}蓄積比(RA_{AUC0-24h})は、静脈内投与で1.93～2.95、皮下投与で2.77～3.81であった。また、雌雄合算の平均RA_{Cmax}は、静脈内投与で1.67～2.42、皮下投与で1.53～2.00であった。これらの結果より、静脈内投与(3～100mg/kg/回)及び皮下投与(60及び200mg/kg/回)のいずれにおいても反復投与による蓄積性が認められた。

100mg/kg/回を静脈内投与した第5群において、回復8週に1例の動物でガラダシマブに対するADA陽性が確認された。

ガラダシマブの静脈内及び皮下投与は、用量依存的にaPTT延長を引き起こしたが、PTには影響を及ぼさなかった。静脈内投与群では、aPTT延長は投与1及び36日の投与後約0.25時間でピークに達した。投与1及び36日では対照群との間に差はなかったが、投与1日の投与168時間後のaPTTは、10、30及び100mg/kg/回を投与したすべての雌雄で対照群及び投与前値よりも高値を維持した。投与36日の投与前aPTT値も対照群及び投与前値より高く、ガラダシマブの曝露プロファイルに連動して長期間作用した。最終投与から8週間後のaPTT値は、雌では対照群と同程度であったが、雄では高値であった。60及び200mg/kg/回を皮下投与した動物のaPTTは、投与1及び36日の投与32～72時間にピークを示した。投与1日の168時間後、投与36日の投与前及び回復8週のaPTT値は、全群でコントロール及び投与前値より高値を示し、皮下投与による長期的な薬理作用の発現が確認された。

ガラダシマブ投与に関連したその他の変化として、すべての静脈内投与及び皮下投与群における体重増加抑制(対照群の0.11～0.67倍)、60及び200mg/kg/回の皮下投与群の病理組織学的検査でみられた投与部位の軽度な局所刺激性、200mg/kg/回の皮下投与群の雄でみられた血中グルコース濃度の軽度増加並びに10、30及び100mg/kg/回の静脈内投与群の雄でみられた甲状腺及び副甲状腺重量の低値がみられた。

(6) 26週間反復静脈内及び皮下投与と毒性試験並びに8週間回復性試験(カニクイザル)

本試験ではカニクイザルにガラダシマブ26週間反復静脈内(10、30及び100mg/kg/回)又は皮下(60及び200mg/kg/回)投与し、ガラダシマブの全身毒性及びTKを評価した。動物には、26週まで週1回、対照物質である0.9%等張生理食塩液を両経路で(第1群)、ガラダシマブを静脈内(第2、3、4群)及び皮下(第5、6群)で投与した。第4群(100mg/kg/回の静脈内投与)及び第6群(200mg/kg/回の皮下投与)には投与開始後13週間の中間期で剖検して評価する動物を設けた。中間期に評価する動物への最終投与は投与14週の1日目に、主試験動物への最終投与は投与27週の1日目に行った。また、26週間の最終投与から8週間にわたる回復性を評価した。

ADA分析において、200mg/kg/回を皮下投与した1例、30mg/kg/回を静脈内投与した1例及び100mg/kg/回を静脈内投与した1例が陽性であった。ガラダシマブの静脈内及び皮下投与において、用量依存的で明らかなaPTTの延長がみられた。aPTTの延長は経時的に進行する用量依存的な変化であり、静脈内投与では投与0.25～5時間の間に、皮下投与では概ね投与48～96時間の間にピークを示した。aPTTは投与後168時間まで延長を維持し、ガラダシマブ投与群の投与後168時間の平均aPTTは対照群と比べ、それぞれ1.61倍(第2群)、2.16倍(第3群)、2.17倍(第4群)、1.9倍(第5群)及び2.43倍(第6群)であった。8週間の回復期間終了時のaPTTは対照群と比べ1.28～1.66倍であり、完全には回復していなかったが、回復傾向は認められた。ADA陽性の1例は、投与10週に対照群と同様のaPTT値を示したことから、ガラダシマブに対するADAが予想される薬理作用を阻害したことが確認された。さらに、すべての試験動物において、26週間の投与期間を通じてPTへの影響は認められなかった。

投与26週に剖検を予定していた200mg/kg/回の皮下投与群の雌1例は投与66日に、100mg/kg/回の静脈内投与群の雄1例は投与119日に動物福祉上の観点から安楽殺した。

上述した雌1例では、安楽死の直前に頸部と肩関節領域の周囲に広範な腫脹を認め、軽度の発熱と発声障害を呈した。肉眼的観察では肺の暗色化、腎臓の変色(淡色化及び暗色化)と肥大、胆嚢の形態異常、下顎リンパ節の腫大、骨格筋の一部隆起、皮下投与部位の暗色化、甲状腺嚢胞並びに下顎唾液腺の浮腫が認められた。重要な病理組織学的所見として、骨格筋の筋線維壊死と再生、下顎リンパ節の形質細胞浸潤、下顎の炎症性細胞浸潤、皮下投与部位及び舌下唾液腺の出血及び炎症性細胞浸潤がみられ、安楽殺前に観察された一般状態及び肉眼的観察所見と相関していた。その他に病理所見がみられた組織は、肺、眼球、腋窩リンパ節、耳下腺唾液腺、胸腺、甲状腺であった。さらに、この動物から採取したADAサンプルは陽性であることが確認された。

雄1例においても、重篤で急速な浮腫の発症、広範な浮腫性変化(脂肪組織、脾臓、唾液腺及び皮膚/皮下)及び空腸粘膜の赤色化を伴う空腸及び十二指腸の肥厚といった消化管所見から、潜在的な免疫反応が示唆された。脾臓の浮腫及び各種臓器の炎症細胞浸潤(心臓、腎臓、食道、下顎及び舌下唾液腺)といった病理組織学的所見は、炎症反応と一致する変化と考えられた。この動物から投与10、14及び17週に採取したサンプルのスクリーニングアッセイではシグナルがわずかに阻害されたが、確認試験ではADA陰性であった。

血液生化学的検査において、100mg/kg/回を静脈内投与した雄並びに60及び200mg/kg/回を皮下投与した雄で、主に投与27週にアラニンアミノトランスフェラーゼ活性がわずかに低下した。回復は、200mg/kg/回を皮下投与した動物でのみみられた。また、すべての雌動物で平均カリウム濃度がわずかに上昇したが、明確な用量相関性はみられず、肝臓及び腎臓の病理組織学的変化とも関連しなかった。8週間の休薬により、部分的な回復が認められた。

病理組織学的検査において、ガラダシマブ投与に関連した変化は、静脈内及び皮下の投与部位でみられた局所炎症反応(出血、炎症性病変及び痙攣)であった。27回の皮下投与後、リンパ球の集簇が投与部位でのみ観察された。

一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、安全性薬理学パラメータ(心電図、血圧、脈拍数、呼吸数)、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、凝固系検査(PT、Dダイマー分析、トロンビン抗トロンビン複合体)、臓器重量、肉眼的観察及び病理組織学的検査において、ガラダシマブ投与に関連すると考えられる所見はみられなかった。

③ 遺伝毒性試験

実施していない。

④ がん原性試験(カニクイザル、ウサギ、マウス及びヒト)

ガラダシマブについて薬理、薬物動態及び毒性試験を含む非臨床試験を実施し、ガラダシマブと活性化FXIIとの相互作用の特徴を明らかにして、薬理的に反応する動物種(カニクイザル、ウサギ及びマウス)におけるガラダシマブの毒性を確認した。ガラダシマブは、FXIIaの酵素活性を阻害し、 α 及び β フラグメントの両方に対してFXIIa触媒活性を100%阻害したことから、ザイモーゲンFXII機能に対する影響はない、又は無視できる程度であることを示している。対照的に、ガラダシマブは、試験した他の血清プロテアーゼを有意に阻害しなかった。全動物種に対する無毒性量は、試験された最高用量、すなわち静脈内投与では100mg/kg/回、皮下投与では200mg/kg/回であった。ガラダシマブの非臨床試験において、*in vivo*肉眼検査又は病理組織学的検査を含めて、患者に発がん又は腫瘍誘発の可能性を示すようなガラダシマブ投与に関連した毒性は認められなかった。

⑤ 生殖発生毒性試験

(1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験(ウサギ)

本試験では、雄ウサギに交配前から剖検まで3日間隔でガラダシマブを静脈内投与し、交尾及び受胎能に対する影響を評価するとともに、TK評価を実施した。1群25例のNew Zealand White雄ウサギにガラダシマブの10、30又は100mg/kg/回を交配前0日(投与1日)、3、6、9、12、15、18、21、24及び27日、交配2及び5日、並びに交配期間終了後2、5及び8日に投与した。雄は最終投与の翌日である交配期間終了後9日に剖検した。交尾の確認された雌は妊娠14日に帝王切開して妊娠の有無を判定し、子宮内観察を行った。雄の交尾、受胎能、繁殖能に対するガラダシマブ投与に関連した影響は認められず、精子検査でも異常は認められなかった。ガラダシマブ投与群の雄に割り付けられた雌の受胎率は0、10、30、100mg/kg/回群でそれぞれ77%、71%、76%及び82%であった。なお、精子の運動性及び濃度、並びに精子上体の尾部重量にはガラダシマブ投与の影響はみられなかった。

(2) 胚・胎児発生への影響に関する試験(ウサギ)

本試験では、妊娠ウサギの胎児器官形成期(妊娠6~18日)にガラダシマブを静脈内投与し、胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した。1群22匹のNew Zealand White雌ウサギにガラダシマブの10、30又は100mg/kg/回を妊娠6、9、12、15及び18日に静脈内投与した。母動物は妊娠29日に帝王切開して生殖機能の評価及び胎児検査を実施した。その結果、母動物の一般状態にガラダシマブ投与に関連した変化は認められず、体重及び摂餌量にも影響はみられなかった。また、ガラダシマブ投与に関連した肉眼的観察での異常は観察されなかった。さらに、黄体数、着床数、死亡・吸収胚数、生存胎児数及び同腹児数にガラダシマブ投与の影響はみられず、胎児の性比にも影響はみられなかった。また、胎盤重量、一腹の総胎児体重、胎児体重に変化はみられず、ガラダシマブ投与に関連した胎児の形態異常も認められなかった。

(3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験(ウサギ)

本試験では、着床から離乳までの間、ウサギの母動物に5日間隔でガラダシマブを皮下又は静脈内投与し、妊娠及び授乳中の雌に対する影響を評価するとともに、F1出生児の成熟、生殖機能及び神経行動学的発達についても評価した。1群25匹のNew Zealand White雌ウサギにガラダシマブの10、30又は100mg/kg/回を皮下投与した。対照群には媒体である塩化ナトリウムを皮下投与した。さらに別途、25匹の雌にガラダシマブの100mg/kg/回を静脈内投与する群を設けた。動物には、着床から離乳まで5日間隔で投与した。F1出生児には、雌雄ともにガラダシマブ投与に起因した死亡は認められず、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量にも影響はみられなかった。発達指標、並びに交尾、繁殖能及び受胎能に対するガラダシマブ投与の影響は雌雄ともに観察されなかった。機能観察総合評価及び瞬目反射に対するガラダシマブ投与の影響は雌雄ともに観察されなかった。

⑥ 局所刺激性試験(ウサギ)

本試験では、ガラダシマブの2種類の製剤(100及び170mg/mL)を用いて、ウサギに20mg/kg/回(1週間隔で2回)を皮下投与した後の局所刺激性を評価した。観察期間(初回投与後11日)終了後に、全動物を安楽殺し、投与部位の肉眼検査及び病理組織学的検査を実施した。観察期間中、いずれの動物においても毒性徴候は認められず、体重への影響も認められなかった。2種類のガラダシマブ製剤は、観察期間中、投与部位に局所刺激性を示さなかった。病理組織学的検査では、皮下投与後にガラダシマブに起因した変化は認められなかった。

⑦ その他の毒性試験

(1) 組織交差反応性試験(ヒト及びカニクイザル)

本試験の目的は、ガラダシマブの組織交差反応性を評価することであった。本試験は、ヒト及びカニクイザル由来の特定の組織を用いて、GLP下で実施した。各組織について、3切片はガラダシマブ(5、2.5及び1.25 μ g/mL)と、2切片はアイソタイプコントロール抗体(5及び2.5 μ g/mL)とそれぞれインキュベーションした。緩衝液対照及び陽性対照として、他の組織切片を用いた。

以下のヒト組織において、ガラダシマブの特異的染色が認められた：肝臓(陽性対照)、副腎、下垂体、肺(肺マクロファージ、肺胞上皮細胞)、心筋、中枢及び末梢神経系(小脳、大脳皮質、脊髄、末梢神経、視神経)、雌雄生殖組織(精巣、前立腺、卵管、子宮内膜、胎盤)、乳腺、泌尿器系(腎臓、尿管、膀胱)、免疫系(リンパ節、脾臓、胸腺、骨髄、血液塗抹標本)、消化器系(胃、膵臓、耳下腺)及び副甲状腺。これらの染色強度は様々であったが、肝臓、骨髄、肺、脊髄、大脳皮質及び眼(視神経)が最も強く染色された。さらに、ヒト組織では、非特異的染色(すなわち、ヒトFc領域との結合)が扁桃腺及び皮膚で認められ、卵巣、子宮頸部、横紋筋、結腸、回腸、甲状腺及び血管内皮は染色されなかった。

カニクイザルでは、特異的染色が認められた組織は、副甲状腺を除いて、ヒト組織と同様であった。ただし、ヒトで特異的染色が認められた組織のうち、一部(眼[視神経]、卵管、心臓組織、血液塗抹標本、胃、乳腺、腎臓、胎盤、胸腺及び子宮内膜)については、TCR予備試験では当初陽性でなかったため、カニクイザル組織では評価しなかった。

結論として、現在得られているデータから、ガラダシマブの様々な組織への結合性は、HAE患者において臨床での安全性の懸念を生じさせないことが示されている。

(2) 免疫毒性評価(マウス及びカニクイザル)

ガラダシマブの免疫毒性を評価するため、マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、補体活性化マーカーであるC3a、サイトカイン、イムノフェノタイピング、又はCRPを解析した。さらに、マウス及びカニクイザルの主たる非臨床毒性試験において、リンパ節(下顎、腸間膜、左右の腋窩)の肉眼検査及び病理組織学的検査を実施した。

反復投与毒性試験(マウス8日間、サル5及び26週間等)において、補体活性化マーカーC3aに変化は認められなかった。また、カニクイザルにおいて、血漿中サイトカイン量(投与1、8及び36日の投与後1.5及び6時間の試料を測定)にガラダシマブによる影響はなく、測定値の分布も、投与量、投与経路、評価時期との関連性は認められなかった。カニクイザルの26週間試験では、血漿中IL-2濃度の上昇が、200mg/kg/回の皮下投与14週及び30mg/kg/回の静脈内投与1日に、いずれも雄1例に認められた。

カニクイザルの静脈内及び皮下投与毒性試験において、血液を用いてイムノフェノタイピングを実施した結果、ガラダシマブによる用量依存的な変化は認められなかった。

マウスに異種ヒトタンパク質であるガラダシマブを静脈内に4週間反復投与した毒性試験において、低用量群(3~30mg/kg、主に3mg/kg)でアナフィラキシー様反応(一般状態の変化や死亡)が認められたことから、広範囲の炎症性サイトカインの評価、IgE、CRP、末梢血及び脾臓の白血球イムノフェノタイピング、並びに脳、腎臓、肺及び皮膚(一般状態と関連した部位)の免疫組織化学的評価(IgM及びIgG)を追加検討した。全血では、Tリンパ球、Bリンパ球、好中球、単球、NK細胞、CD4⁺T細胞、又はCD8⁺T細胞の割合(%)に、投与群間で差はなかった。しかし、CD4⁺又はCD8⁺T細胞を除いて実施したイムノフェノタイピングの結果では、ガラダシマブの投与量に依存して、細胞数(細胞/μL)のわずかな増加が認められた。脾臓では、Tリンパ球、Bリンパ球、好中球、単球、NK細胞、CD4⁺T細胞及びCD8⁺T細胞の割合(%)に、ガラダシマブの用量増加に伴う変化は認められなかった。いずれの評価項目についても、脾臓あたりの細胞数に用量依存性は認められなかった。10mg/kg/日群の雄で、脾臓のNK細胞の割合(%)と細胞数が微増したが、雌ではこの変化は認められなかった。

CRP、サイトカイン及びIgEの評価では、ガラダシマブ投与の影響は認められなかった。

IX 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ガラダシマブ(遺伝子組換え)

(Garadacimab(Genetical Recombination))(JAN)

分子式：C₆₄₇₀H₁₀₀₀₄N₁₇₂₄O₂₀₂₂S₄₂

本質：ガラダシマブは、遺伝子組換え抗活性型血液凝固第XII因子(FXIIa)モノクローナル抗体であり、ヒトIgG4に由来し、H鎖の1つのアミノ酸残基が置換(S237P)されている。ガラダシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ガラダシマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ4鎖)2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(λ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約149,000)である。

X 製剤学的事項

製剤の安定性²¹⁾

試験	保存条件	実施期間	試験結果
長期保存試験	5°C	36か月間	各品質特性は全ての測定ポイントにおいて判定基準に適合した。
加速試験	25°C/60%RH	24か月間	不純物の経時的変化を認めた。
光安定性試験	25°C、 近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 及び総照度120万lux・h	—	不純物の経時的変化を認めた。

XI 取扱い上の注意

取扱い上の注意

1. 外箱開封後は遮光して保存すること。
2. 凍結を避けて、冷蔵庫(2～8℃)で保存すること。冷蔵庫から出した後は25℃以下で保存し、使用期限を超えない範囲で2ヵ月以内に使用すること。冷蔵庫の外で保存した場合は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

規制区分

生物由来製品

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法

2～8℃で保存

有効期間

36箇月

XII 包装

1.2mL×1ペン



XIII 関連情報

承認番号：30700AMX00056000
承認年月：2025年2月
国際誕生年月：2025年1月
薬価基準収載年月：2025年4月
販売開始年月：2025年4月
再審査期間満了年月：2033年2月(8年)
承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

XIV 主要文献

- 1) Depetri F, et al.: Eur J Intern Med 2019; 59: 8-13
- 2) Maurer M, et al.: Allergy 2022; 77(7): 1961-1990
- 3) 社内資料: 毒性試験の概要
- 4) 社内資料: 臨床概要
- 5) 社内資料: 国際共同第III相試験(CSL312_3001)(承認時評価資料)
- 6) Craig TJ, et al.: Lancet 2023; 401(10382): 1079-1090
- 7) 社内資料: 国際共同第IIIb相試験(CSL312_3002)(承認時評価資料)
- 8) 社内資料: 国際共同第II相試験(CSL312_2001)(承認時評価資料)
- 9) Craig TJ, et al.: Lancet 2022; 399(10328): 945-955
- 10) Craig TJ, et al.: Lancet Haematol 2024; 11(6): e436-e447
- 11) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：アナエプリ®皮下注200mgペン 審査報告書. 令和7年1月9日
- 12) 社内資料: 臨床薬理試験
- 13) 社内資料: 非臨床試験の概要
- 14) Lera AL. Balkan Med J 2021; 38: 82-88
- 15) Kaplan AP. Blood 2022; 139: 2732-2733
- 16) Busse PJ and Christiansen SC. N Engl J Med 2020; 382: 1136-1148
- 17) Reshef A, et al.: J Allergy Clin Immunol 2024; 154(2): 398-411
- 18) 社内資料: 薬理試験の概要
- 19) 社内資料: 安全性薬理試験
- 20) 社内資料: 副次的薬理試験
- 21) 社内資料: 安定性試験

XV 製造販売業者の名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売(輸入) :

CSLベアリング株式会社

〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号

文献請求先及び問い合わせ先 :

CSLベアリング株式会社

●くすり相談窓口

〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号

TEL : 0120-534-587

CSL Behring