

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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
ガラダシマブ（遺伝子組換え）皮下注

アナエブリ[®]皮下注200mgペン
Andembry[®] S. C. Injection 200mg Pens

剤形	注射剤（液剤）
製剤の規制区分	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
規格・含量	アナエブリ皮下注 200mg ペン：1 シリンジ中 ガラダシマブ（遺伝子組換え）200mg
一般名	和名：ガラダシマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Garadacimab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年2月20日 薬価基準収載年月日：2025年4月16日 販売開始年月日：2025年4月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：CSL ベーリング株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-534-587 URL： https://www.cslbehring.co.jp/

本 IF は 2026 年 5 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987731000260

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		4. 吸収	53
1. 開発の経緯	1	5. 分布	53
2. 製品の治療学的特性	2	6. 代謝	54
3. 製品の製剤学的特性	3	7. 排泄	54
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	8. トランスポーターに関する情報	54
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	9. 透析等による除去率	54
6. RMPの概要	4	10. 特定の背景を有する患者	54
		11. その他	54
II. 名称に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 販売名	5	1. 警告内容とその理由	55
2. 一般名	5	2. 禁忌内容とその理由	55
3. 構造式又は示性式	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	55
4. 分子式及び分子量	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	55
5. 化学名(命名法)又は本質	6	5. 重要な基本的注意とその理由	55
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55
		7. 相互作用	56
III. 有効成分に関する項目		8. 副作用	57
1. 物理化学的性質	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	59
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	10. 過量投与	59
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	11. 適用上の注意	60
		12. その他の注意	61
IV. 製剤に関する項目		IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 剤形	8	1. 薬理試験	62
2. 製剤の組成	8	2. 毒性試験	65
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	8	X. 管理的事項に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	1. 規制区分	74
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 有効期間	74
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	3. 包装状態での貯法	74
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	4. 取扱い上の注意	74
9. 溶出性	9	5. 患者向け資材	74
10. 容器・包装	9	6. 同一成分・同効薬	74
11. 別途提供される資材類	9	7. 国際誕生年月日	74
12. その他	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	74
		9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	74
V. 治療に関する項目		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
1. 効能又は効果	10	11. 再審査期間	75
2. 効能又は効果に関連する注意	10	12. 投薬期間制限に関する情報	75
3. 用法及び用量	10	13. 各種コード	75
4. 用法及び用量に関連する注意	11	14. 保険給付上の注意	75
5. 臨床成績	11		
VI. 薬効薬理に関する項目			
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	38		
2. 薬理作用	38		
VII. 薬物動態に関する項目			
1. 血中濃度の推移	50		
2. 薬物速度論的パラメータ	51		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	52		

XI. 文 献	
1. 引用文献	76
2. その他の参考文献	76
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	77
2. 海外における臨床支援情報	78
XIII. 備 考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断 を行うにあたっての参考情報	81
2. その他の関連資料	81
3. 文献請求先	81

略 語 表

略語・略号	英語	日本語
3F7	Anti-FXIIa parental antibody	抗 FXIIa 親抗体
AAE-C1-INH	Acquired angioedema	後天性血管性浮腫
ACEi	Angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
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)
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
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
ATS	All treated subjects	—
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-30days}	AUC from time zero to 30 days	0 時間から投与後 30 日までの AUC
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	0 時間から無限時間まで外挿した AUC
AUC _{0-last}	Area under the plasma concentration-time curve from time of dosing up to the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時間までの AUC
AUC _{tau,ss}	Area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval at steady state	定常状態における 1 投与間隔の AUC
BK	Bradykinin	ブラジキニン
BMI	Body mass index	体格指数
BR2	Bradykinin B2 receptor	ブラジキニン B2 受容体
C1-INH	C1-esterase inhibitor	補体第一成分 (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
CCDS	Company core data sheet	企業中核データシート
CDISC	Clinical data interchange standards consortium	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CK1	Cytokeratin 1	サイトケラチン 1
CL	Systemic clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent systemic clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{min,ss}	Minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
DNP	dinitrophenyl	ジニトロフェニル
DXS	Dextran sulfate	デキストラン硫酸
EC ₅₀	Concentration achieving half-maximal effect	50% 効果濃度
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EQ-5D-5L	EuroQoL-Group 5-Dimension 5-Level	—
ER	Exposure-response	曝露-反応
ERK1/2	Extracellular signal-regulated kinase 1/2	細胞外シグナル制御キナーゼ 1/2
FXII	Coagulation Factor XII, (Hageman factor)	血液凝固第 XII 因子 (ハーゲマン因子)
FXI	Coagulation Factor XI	血液凝固第 XI 因子

略語・略号	英語	日本語
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
FXIIa	Activated coagulation Factor XII, (Hageman factor)	活性化第XII因子 (ハーゲマン因子)
FXII/PLG HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII or plasminogen gene mutation	C1 インアクチベーター正常で第XII因子又はプラスミノーゲン遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫
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
HMWK	High molecular weight kininogen	高分子キニノーゲン
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HSV	Health state utility value	各健康状態の QOL 値
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG4	immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
INR	International normalized ratio	国際標準比
IP	Intraperitoneal	腹腔内
ITT	Intention-to-treat	—
IU	International unit	国際単位
IV	Intravenous	静脈内
Ka	Association rate	会合速度
KAL	Kallikrein	カリクレイン
Kd	Dissociation rate	解離速度
KD	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
KKS	Kallikrein-kinin system	カリクレインーキニン系
LMWH	Low molecular weight heparin	低分子ヘパリン
MCID	Minimal clinically important difference	臨床的に意義のある最小変化量
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	Medical dictionary for regulatory affairs	ICH 国際医薬用語集
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
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NS	No significance	有意差なし
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティデバイス
OD 値	Optical density	光学密度
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PCK	H-D-Pro-Phe-Arg-chloromethyl ketone	H-D-Phe-Pro-Arg-クロロメチルケトン
PK/PD	Pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
PSA	Passive systemic anaphylaxis	受身全身性アナフィラキシー
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QoL	quality of life	生活の質
SAS	Statistical analysis system	統計解析ソフトウェア
SC	Subcutaneous	皮下
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

略語・略号	英語	日本語
SMQ	Standardized medical dictionary for regulatory affairs queries	MedDRA 標準検索式
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SRC	Safety review committee	安全性評価委員会
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相半減期
TCR	Tissue cross reactivity	組織交差反応性
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TP	Treatment period	治療期
TSQM	Treatment satisfaction for medication questionnaire	投薬治療の満足度に関する質問票
uPAR	Urokinase-type plasminogen activator receptor	ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子受容体
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
V_c	Volume of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V_c/F	Apparent volume of the central compartment	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during the elimination phase	消失相における見かけの分布容積
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
β FXIIa	Active catalytic fragment of FXII	FXII の活性触媒フラグメント

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アナエブリ皮下注 200mg ペン（以下、本剤）は、CSL ベーリング社が製造販売する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、血漿タンパク質 FXIIa（活性化第XII因子）の触媒ドメインに結合し、その触媒活性を阻害する。本剤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。また本剤は、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。

本剤の効能又は効果は、遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の発症抑制である。

HAE は、全身の皮下組織の腫脹及び上気道や消化管の粘膜下浮腫の繰り返しと予測不能な症状発現を特徴とする常染色体顕性疾患であり、罹患率は約 5 万人に 1 人といわれている¹⁾。

HAE は 3 つの病型に分類され、補体第一成分（C1）インアクチベーター（C1-INH）の欠乏及び機能不全を伴う I 型及び II 型（C1-INH HAE）、並びに以前は III 型として知られていた C1-INH に異常を認めない型（nC1-INH HAE）がある。

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 の急性発作の発症抑制又は急性発作の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、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。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。

このような状況を踏まえ、CSL ベーリング社は、HAE 患者におけるアンメット・メディカル・ニーズに対処するため、本邦、米国、欧州等で本剤の開発を計画した。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。海外における臨床試験成績に加え、国際共同臨床試験として実施した第 III 相試験成績等により、本剤は良好な安全性及び忍容性プロファイルを有し、HAE 発作回数を減少させ、治療効果が早期に発現し、かつ、その後も HAE の急性発作の発症抑制効果を維持する、また、月 1 回のオートインジェクターによる皮下投与であることから、HAE 発作の発症抑制療法を進歩させている。

本剤は 2025 年 1 月 14 日にオーストラリア、1 月 24 日に英国、2 月 11 日に EU、2025 年 6 月 16 日に米国で承認された。本邦においては、2024 年 2 月に製造販売承認申請を行い、2025 年 2 月 20 日に「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤の有効成分であるガラダシマブ（遺伝子組換え）は、ヒト型の遺伝子組換え IgG4 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。
〔「VI. 2. 薬理作用」の項参照〕
- (2) HAE 発作は予測不能であり、また生命を脅かす可能性のある発作を伴う慢性疾患であることから、初回用量により目標の定常状態閾値まで曝露を増加させ、初回投与から HAE の急性発作の発症抑制が期待される。母集団 PK/PD 解析では、初回用量 400mg の皮下投与によって、初回投与後に定常状態の PK 曝露及び PD 反応が速やかに達成され、HAE 発作減少効果が早期に発現した。約 85% の被験者で初回用量投与後の最初の投与間隔内の曝露が HAE 発作の相対リスクの 90% 以上の低下に相当する目標治療閾値を超えた。
〔「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照〕
- (3) C1-INH HAE 患者を対象（日本人患者を含む）とした、国際共同第III相臨床試験（3001 試験）において、月間 HAE 発作回数は、本剤群がプラセボ群と比較して統計的に有意に低かった（主要評価項目、検証的解析結果： $p < 0.001$ 、両側 Wilcoxon 検定）。6 ヶ月間の治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は本剤群で 0.27 (0.683) 回/月、プラセボ群で 2.01 (1.341) 回であり、中央値（最小値, 最大値）は本剤群で 0.0 (0.00, 3.8) 回/月、プラセボ群で 1.35 (0.2, 4.4) 回/月であった。
〔「V. 5. (4)、1) 有効性検証試験」の項参照〕
- (4) 国際共同第III相臨床試験（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 ヶ月間に認められ、6 ヶ月間の治療期の残りの期間にわたって概して持続した。
〔「V. 5. (4)、1) 有効性検証試験」の項参照〕
- (5) 長期安全性及び有効性を検討した C1-INH HAE 患者及び FXII HAE*患者を対象とした国際共同第IIIb 相臨床試験（3002 試験）の中間解析（曝露期間の中央値（最小値, 最大値）は 13.83 (3.0, 21.1) ヶ月）において、観察期の月間の HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 3.57 回 (2.411)、治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.16 回 (0.370) であった。治療期の月間及び年間 HAE 発作回数の中央値はいずれも 0.0 回であった。
観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値, 最大値）は、それぞれ 94.67 (11.983)% 及び 100 (30.1, 100.0)% であった（承認申請時）。
※ 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
〔「V. 5. (4)、2) 安全性試験」の項参照〕
- (6) 月 1 回のオートインジェクターによる皮下投与である。
〔「V. 3. 用法及び用量」の項参照〕

I. 概要に関する項目

(7) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（3001 試験）における副作用は、本剤群で 39 例中 4 例（10.3%）、プラセボ群で 25 例中 3 例（12.0%）に発現した。主な副作用は注射部位反応であった。本剤群で 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、プラセボ群で 2 例（8.0%）に注射部位紅斑が 2 件認められた。

国際共同第Ⅲb 相臨床試験（3002 試験）の中間解析において、副作用は 161 例中 21 例（13.0%）に 52 件認められ、主な副作用は注射部位反応であり、161 例中 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）、注射部位じん麻疹（2 例に 9 件）及び注射部位刺激感（1 例に 1 件）であった（承認申請時）。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 本剤は、医療従事者、介護者、又は患者による自己投与に適したオートインジェクター付きプレフィルドシリンジに入った滅菌済み溶液として提供される。

（「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照）

(2) 本剤はキャップを取り外して投与部位に押し当てる 2 ステップで投与が可能である。さらに、投与開始及び終了が視覚的に確認できることに加え、聴覚的にも確認できる。

（「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照）

(3) 本剤は針刺し損傷防止設計の採用及び投与時に注射針が見えない構造により、安全性及び投与に対して患者及び介護者が抱く不安や恐怖心にも配慮した設計になっている。

（「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照）

(4) 皮下注射するため、静脈へのアクセス等の治療負荷を軽減する。

（「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 7 年 4 月 15 日付、保医発 0415 第 1 号）（「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）。

I. 概要に関する項目

(2) 流通・使用上の
制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項										
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】								
・アナフィラキシーを含む重篤な過敏症	・出血 ・免疫原性	該当なし								
有効性に関する検討事項										
該当なし										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <tr> <td>医薬品安全性監視計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画の概要	該当なし	<table border="1"> <tr> <td>リスク最小化計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 該当なし</td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	追加のリスク最小化活動 該当なし
医薬品安全性監視計画の概要										
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）										
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査										
有効性に関する調査・試験の計画の概要										
該当なし										
リスク最小化計画の概要										
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供										
追加のリスク最小化活動 該当なし										

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名																																			
(1) 和名	アナエブリー®皮下注 200mg ペン																																		
(2) 洋名	Andembry® S.C. Injection 200mg Pens																																		
(3) 名称の由来	<u>angioedema</u> (血管性浮腫) より由来																																		
2. 一般名																																			
(1) 和名(命名法)	ガラダシマブ (遺伝子組換え) (JAN)																																		
(2) 洋名(命名法)	Garadacimab (Genetical Recombination) (JAN) Garadacimab (r-INN)																																		
(3) ステム	-mab : モノクローナル抗体																																		
3. 構造式又は示性式	<p>アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :</p> <table border="0"> <tbody> <tr> <td colspan="2">H 鎖</td> </tr> <tr> <td>EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYIMQWVRQA PGKGLEWVSG</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>IDIPTKGTVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARAL</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>FRSGYLISPH YYYALDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPPL APCSRSTSES</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVTV</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>PSSSLGTKTY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>LFPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSDQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNNKGLPSS IEKTISKAKG</td> <td>350</td> </tr> <tr> <td>QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNQGPENNY</td> <td>400</td> </tr> <tr> <td>KTTTPVLDSG GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL</td> <td>450</td> </tr> <tr> <td>SLSLGK</td> <td>456</td> </tr> <tr> <td colspan="2">L 鎖</td> </tr> <tr> <td>QSVLTQPPSA SGTPTGQRTI SCSGSSSNIG RNYVYVYQQL PGTAPKLLIY</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>SNNQRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYCA AWDASLRGVF</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>EGSTVEKTVA PTECS</td> <td>215</td> </tr> </tbody> </table> <p>H 鎖 E1、L 鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H 鎖 N306 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K456 : 部分的プロセシング H 鎖 C143 - L 鎖 C214、H 鎖 C235 - H 鎖 C235、H 鎖 C238 - H 鎖 C238 : ジスルフィド結合</p> <p>主な糖鎖の推定構造 :</p> $ \begin{array}{c} \text{GlcNAc-Man} \\ \left. \begin{array}{l} \text{(Gal-)}_{0-2} \\ \text{GlcNAc-Man} \end{array} \right\} \text{Man-GlcNAc-GlcNAc} \\ \text{Fu}c \end{array} $	H 鎖		EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYIMQWVRQA PGKGLEWVSG	50	IDIPTKGTVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARAL	100	FRSGYLISPH YYYALDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPPL APCSRSTSES	150	TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVTV	200	PSSSLGTKTY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF	250	LFPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSDQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP	300	REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNNKGLPSS IEKTISKAKG	350	QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNQGPENNY	400	KTTTPVLDSG GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL	450	SLSLGK	456	L 鎖		QSVLTQPPSA SGTPTGQRTI SCSGSSSNIG RNYVYVYQQL PGTAPKLLIY	50	SNNQRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYCA AWDASLRGVF	100	GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA	150	WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH	200	EGSTVEKTVA PTECS	215
H 鎖																																			
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYIMQWVRQA PGKGLEWVSG	50																																		
IDIPTKGTVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARAL	100																																		
FRSGYLISPH YYYALDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPPL APCSRSTSES	150																																		
TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVTV	200																																		
PSSSLGTKTY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF	250																																		
LFPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSDQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP	300																																		
REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNNKGLPSS IEKTISKAKG	350																																		
QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNQGPENNY	400																																		
KTTTPVLDSG GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL	450																																		
SLSLGK	456																																		
L 鎖																																			
QSVLTQPPSA SGTPTGQRTI SCSGSSSNIG RNYVYVYQQL PGTAPKLLIY	50																																		
SNNQRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYCA AWDASLRGVF	100																																		
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA	150																																		
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH	200																																		
EGSTVEKTVA PTECS	215																																		

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₄₇₀H₁₀₀₀₄N₁₇₂₄O₂₀₂₂S₄₂
H鎖 C₂₂₃₈H₃₄₅₅N₅₈₉O₆₈₅S₁₆
L鎖 C₉₉₇H₁₅₅₁N₂₇₃O₃₂₆S₅
分子量：約 149,000

5. 化学名(命名法) 又は本質

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、CHO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（ γ 4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。

6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

開発コード番号：CSL312

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 黄色～黄褐色の澄明又は僅かに混濁した液
- (2) 溶解性 該当資料なし
- (3) 吸湿性 該当資料なし
- (4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点 該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数 該当資料なし
- (6) 分配係数 該当資料なし
- (7) その他の主な
示性値 pH : 5.7～6.3

2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

試験名	保存条件	試験期間	試験結果
長期保存試験	-80℃	36 カ月間	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。

3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：
ペプチドマップ (液体クロマトグラフィー)

定量法：
タンパク質含量 (紫外可視吸光度測定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

アナエブリ皮下注 200mg ペン :

注射剤 (液剤)

固定注射針 (27G) 付きの 2.25mL ガラス製プレフィル用ガラスシリンジに薬液を充填した中間製品に、プランジャーストッパー及びリジッドニードルシールドを装着し、オートインジェクター製剤に組み立てたコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アナエブリ皮下注 200mg ペン
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。
外観	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	アナエブリ皮下注 200mg ペン
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約 1.6 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

本剤は無菌液剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	アナエブリ皮下注 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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

原薬の力価試験法に従って試験するとき、本品の相対力価 (%) は、70%～130%である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の不純物はすべて原薬由来であり、製剤化に伴う新たな不純物は認められていない。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性

試験名	保存条件	試験期間	試験結果
長期保存試験	5℃	36 ヶ月間	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℃/60%RH	24 ヶ月間	各品質特性は9 ヶ月まで判定基準に適合した。
光安定性試験	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 (判定基準外) を認め、光暴露に不安定であった。

保存形態：

長期保存試験、加速試験、光安定性試験

固定注射針付きのガラス製プレフィル用シリンジ、プランジャーストッパー

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 ペン

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

プレフィルドシリンジ	
ガラス製プレフィル用シリンジ	ホウケイ酸ガラス
固定注射針	ステンレス
プランジャーストッパー	プロモブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

本剤の臨床試験は、HAE 患者における急性発作の長期的な発症抑制に対する本剤の有効性及び安全性を確認する目的で実施されており、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していないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

初回用量400mgを皮下投与後、200mgを月1回皮下投与で実施された第Ⅲ相3001試験のすべての有効性評価項目で十分な有効性及び臨床的に意義のあるエビデンスが示された。さらに、3001試験で認められた有効性は、非盲検継続投与試験である3002試験及び第Ⅱ相試験である2001試験でも一貫して示された。

また、日本人被験者において、3001試験及び3002試験の結果から全被験者と一貫した有効性が認められ、安全性及び忍容性も全被験者と同様に良好であった。

母集団PK/PD解析では、本剤の初回用量400mgを皮下投与後、200mgを月1回皮下投与することにより、初回投与から定常状態の本剤の曝露が得られると予測された。この用法及び用量は、12歳以上の被験者において、 C_{max} 到達時のFXIIaが介在するカリクレイン活性を、ベースラインと比較して約60%阻害すると予測された。また、3001試験において、本剤投与後のFXIIaが介在するカリクレイン活性は経時的に一定であり、 C_{trough} でベースラインに対して約20%の阻害が認められた。

曝露-反応（ER）解析では、曝露の増加に伴い有効性が高くなることが示された。HAE発作の相対リスクを90%低下させる閾値（目標治療閾値）は、 $AUC_{tau,ss}$ が7640 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $C_{max,ss}$ が14.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $C_{min,ss}$ が6.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。本剤200mgの月1回皮下投与で、この閾値を上回る確率は、 $AUC_{tau,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ でそれぞれ0.737、0.754及び0.731であった。ER解析のシミュレーションの結果、初回用量400mgの皮下投与後に、200mgを月1回皮下投与する用法及び用量で、被験者の大半が目標治療閾値を超え、75%の被験者でHAE発作回数がベースラインと比較して90%以上減少すると予測された。また、曝露が第1四分位から第3四分位に該当する被験者では、0.734～0.764の確率でHAE発作回数が90%以上減少すると予測された。

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

V. 治療に関する項目

母集団 PK/PD 最終モデルを用い、青少年（12～17 歳）及び成人 HAE 被験者における本剤の初回用量 400mg を皮下投与後、200mg を月 1 回皮下投与するシミュレーションを実施した。その結果、青少年被験者と成人被験者における曝露（ $AUC_{tau,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ ）は一貫しており、PD 指標である定常状態における FXIIa が介在するカリクレイン活性の最低値も、青少年被験者と成人被験者で一貫していた。CL/F、V_c/F、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ 等のシミュレーションによる PK パラメータは、青少年被験者と成人被験者で概ね同程度であった。また、3002 試験において、 C_{trough} 及び FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害は青少年被験者及び成人被験者で一貫していた。青少年と成人では HAE の病態生理及び臨床症状が類似しており、HAE の治療は長期投与を含め青少年と成人で類似している^{1,2)}。また、青少年及び成人被験者の体格を考慮すると、抗体医薬品の分布に臨床的に意義のある差はないと予想される³⁾。疾患の類似性、年齢が本剤の PK に影響を及ぼさないことを示す母集団 PK モデリングの結果から、評価した範囲（12 歳以上）において、年齢に基づく用量調節は不要とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類	試験 ID	対象	試験デザイン	評価項目
第Ⅲ相試験 (評価資料)	3001 試験 ^{2,3)} 国際共同試験 (ピボタル試験)	C1-INH HAE 患者 (64 例、日本人 6 例)	多施設共同、二重 盲検、無作為化、 プラセボ対照、並 行群間比較試験	有効性、安全性
第Ⅲb相試験 (評価資料)	3002 試験 ³⁾ 国際共同試験	C1-INH HAE 患者 FXII HAE 患者 (161 例、日本人 12 例、FXII HAE 患者 2 例) (2 回目の中間 解析時点)	多施設共同、 非盲検試験	長期安全性、 長期有効性
第Ⅱ相試験 (評価資料)	2001 試験 ³⁾ 海外試験	C1-INH HAE 患者 (38 例) FXII/PLG HAE 患者 (6 例)	多施設共同、無作 為化、プラセボ対 照、二重盲検、並 行群間比較試験 (治療期 1) / 非盲 検、並行群間比較 試験 (治療期 2)	有効性、安全性、 忍容性、PK
第Ⅰ相試験 (参考資料)	1001 試験 ⁴⁾ 海外試験	健康被験者 (48 例)	単施設、無作為化、 二重盲検、プラセボ 対照、用量漸増、 単回投与試験	安全性、忍容性、 PK、免疫原性
第Ⅰ相試験 (評価資料)	1003 試験 ⁴⁾ 海外試験	健康被験者 (37 例、日本人 24 例)	単施設、非盲検、 用量漸増、単回投 与試験	PK、安全性、忍容 性、カリクレイン 活性に対する効果
第Ⅰ相試験 (評価資料)	1004 試験 ⁴⁾ 海外試験	健康被験者 (132 例)	無作為化、並行群 間比較試験	PK、安全性

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

海外第 I 相試験 (1003 試験)⁴⁾

目的	<p>主要目的：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 日本人被験者に本剤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本剤 200mg を皮下投与したときの PK を比較する。 <p>副次目的：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 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 PK 特性をさらに明らかにする。 (2) 日本人被験者に本剤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本剤の効果を明らかにする。 (4) 本剤を皮下投与（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	単施設、非盲検、用量漸増、単回投与試験
対象	健康被験者 (37 例、日本人 24 例)
主な選択基準	<p>診断及び主な選択基準：</p> <p>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 50～100kg で、BMI は 18～30kg/m² とした。</p> <p>以下に該当する被験者は本試験から除外した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、血管性浮腫、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。
試験方法	<p>Part A: SC Administration</p> <p>Cohort 1a: 200 mg SC CSL312 日本人 12 例</p> <p>Cohort 2: 600 mg SC CSL312 日本人 4 例</p> <p>Cohort 1b: 200 mg SC CSL312 体重を一致させた白人 13 例</p> <p>Part B: IV Administration</p> <p>Cohort 3: 3 mg/kg IV CSL312 日本人 4 例</p> <p>Cohort 4: 10 mg/kg IV CSL312 日本人 4 例</p> <p>スクリーニング期</p> <p>安全性追跡期 (外来)</p> <p>Day -28 -1 1 3 5 8 15 22 29 43 64 85</p> <p>Dosing 安全性追跡期 (入院)</p> <p>IV=静脈内；SC=皮下 CSL312=ガラダシマブ</p>

V. 治療に関する項目

	<p>パート A では日本人被験者 12 例及び体重を一致させた白人被験者 13 例を、それぞれコホート 1a 及び 1b に組み入れ、本剤 200mg を皮下投与したときの PK を評価した。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、本剤 600mg を皮下投与した。</p> <p>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。</p> <p>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 では本剤 3mg/kg 又は 10mg/kg を静脈内投与した。</p> <p>※SRC は、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。</p> <p>※Safety review committee（安全性評価委員会）</p>
<p>評価項目</p>	<p>【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本剤を皮下投与したときの PK パラメータ：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ C_{max} ・ AUC_{0-inf} <p>【副次評価項目】</p> <p>(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本剤を皮下投与したときの PK パラメータ：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ t_{max} ・ AUC_{0-last} ・ t_{1/2} ・ CL/F ・ V_Z/F <p>(2) 日本人被験者に対し本剤を静脈内投与したときの PK パラメータ：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ C_{max} ・ t_{max} ・ AUC_{0-last} ・ AUC_{0-inf} ・ t_{1/2} ・ CL ・ V_d <p>(3) FXIIa が介在するカリクレイン活性</p> <p>(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：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ TEAE ・ 重篤な有害事象 ・ 特に注目すべき有害事象事象（出血事象、血栓塞栓症、アナフィラキシーを含む重度の過敏症） ・ 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 <p>(5) 局所忍容性</p>

V. 治療に関する項目

統計手法	<p>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。</p> <p>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。</p> $\bar{x}_{geom} = e^{\frac{1}{n} \sum \log(x)}$ <p>また、GCV% は次式で計算した。</p> $GCV\% = 100 * \sqrt{e^{Var(\log(x))} - 1}$ <p>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。</p>																					
試験結果	<p>【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本剤を皮下投与したときの PK パラメータ (C_{max}、AUC_{0-inf}) 「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。</p> <p>【副次評価項目】 日本人被験者及び体重を一致させた白人被験者に対し本剤を皮下投与したときの PK パラメータ (t_{max}、AUC_{0-last}、$t_{1/2}$、CL/F、Vz/F) 「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。</p> <p>日本人被験者に対し本剤を静脈内投与したときの PK パラメータ 日本人被験者に本剤を静脈内投与したとき、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 (各 4 例) 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。</p> <p>3mg/kg IV (コホート 3、上段、N=4)、 10mg/kg IV (コホート 4、下段、N=4)</p> <table border="1" data-bbox="699 1339 1417 1507"> <thead> <tr> <th>t_{max} (h)</th> <th>C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)</th> <th>AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)</th> <th>$AUC_{0-inf}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)</th> <th>CL (L/h)</th> <th>V_d (L)</th> <th>$t_{1/2}$ (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4.51 (1.02, 8.00)</td> <td>72.5 (7.42)</td> <td>19,800 (2800)</td> <td>20,400 (2910)</td> <td>0.010 (0.002)</td> <td>6.10 (0.62)</td> <td>417 (37.7)</td> </tr> <tr> <td>1.02 (1.02, 1.02)</td> <td>233 (29.9)</td> <td>58,400 (3760)</td> <td>61,100 (3790)</td> <td>0.011 (0.002)</td> <td>6.81 (0.75)</td> <td>449 (80.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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 (標準偏差) を示す。</p> <p>FXIIa が介在するカリクレイン活性 <ul style="list-style-type: none"> 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、本剤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 (200mg、日本人) では、本剤の 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 (200mg、白人) では、本剤の 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 (600mg、日本人) では本剤の 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 (3mg/kg、日本人) 及びコホート 4 (10mg/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。 </p>	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL (L/h)	V_d (L)	$t_{1/2}$ (h)	4.51 (1.02, 8.00)	72.5 (7.42)	19,800 (2800)	20,400 (2910)	0.010 (0.002)	6.10 (0.62)	417 (37.7)	1.02 (1.02, 1.02)	233 (29.9)	58,400 (3760)	61,100 (3790)	0.011 (0.002)	6.81 (0.75)	449 (80.2)
t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL (L/h)	V_d (L)	$t_{1/2}$ (h)																
4.51 (1.02, 8.00)	72.5 (7.42)	19,800 (2800)	20,400 (2910)	0.010 (0.002)	6.10 (0.62)	417 (37.7)																
1.02 (1.02, 1.02)	233 (29.9)	58,400 (3760)	61,100 (3790)	0.011 (0.002)	6.81 (0.75)	449 (80.2)																

V. 治療に関する項目

- 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、本剤を投与したとき、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

- 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。このうち本剤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。特に注目すべき有害事象の発現はなかった。臨床的に意義のある臨床検査値異常は報告されなかった。
- 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本剤 200mg（コホート 1a 及びコホート 1b）又は 600mg（コホート 2）を単回皮下投与したとき、及び 3mg/kg 又は 10mg/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本剤投与後の安全性プロファイルに差はなかった。

V. 治療に関する項目

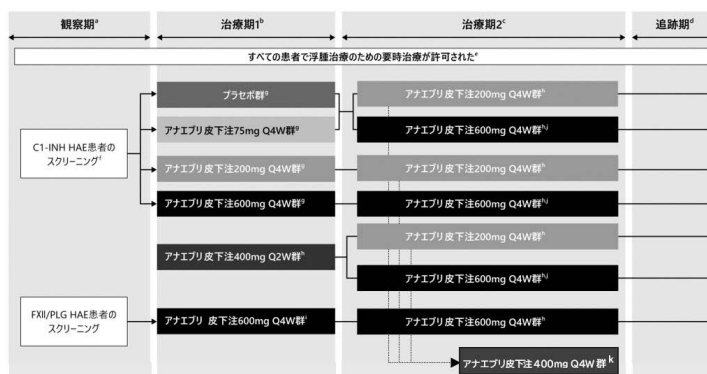
(3) 用量反応探索試験

海外第II相試験 (2001 試験)³⁾

目的	<p>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本剤の有効性を評価する。</p> <p>副次目的： (1) C1-INH HAE 被験者における本剤の有効性をさらに詳細に評価する。 (2) C1-INH HAE 被験者における本剤の PK を評価する。 (3) C1-INH HAE 被験者における本剤の安全性及び忍容性を評価する。</p>
試験デザイン	<p>多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 (治療期 1) 非盲検、並行群間比較試験 (治療期 2)</p>
対象	C1-INH HAE 患者 38 例及び FXII/PLG HAE 被験者 6 例
主な選択基準	<p>スクリーニング期/観察期：</p> <p>(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 ヶ月間に、連続する 2 ヶ月間に 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、スクリーニング前の 3 ヶ月間に、1 回以上の HAE 発作が医療記録に記録されている。</p> <p>治療期 1：</p> <p>(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。</p>
主な除外基準	<p>観察期：</p> <p>(1) 血液凝固異常によるコントロール不能な異常出血の既往、又は現在臨床的に重大な血液凝固異常若しくは出血リスクを有する。 (2) C1-INH HAE (HAE 1 型又は 2 型) 患者で、HAE に対する C1-INH 治療に抵抗性を有する。</p>

V. 治療に関する項目

試験方法 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。



Q2W：2週に1回皮下投与、Q4W：4週に1回皮下投与

- 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本剤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。治療実施計画書第2版（2020年3月20日改訂）以降、200mg Q4Wとされた。
- 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。試験責任医師は、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例がプラセボ又は本剤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例を本剤400mgの2週に1回投与に割り付けることとした。
- g：被験者に盲検下で試験薬を投与した。これらの被験者には、治療期1で試験薬の初回用量を静脈内投与し、その後試験薬を4週に1回皮下投与した。
- h：被験者に非盲検で本剤を投与した。
- i：被験者に非盲検で本剤を投与した。これらの被験者には、治療期1で試験薬の初回用量を静脈内投与し、その後試験薬を4週に1回皮下投与した。
- j：本剤600mgを投与されているすべてのC1-INH HAE被験者の用量は、治療実施計画書改訂第2版において、次回の規定試験来院時から本剤200mgの4週に1回皮下投与に減量した。
- k：200mg Q4Wの投与を受け、8週間以内に3回以上のHAE発作を発現した被験者は、医師の裁量によりCSLベーリング社と協議の上400mg Q4W投与への増量が可能とされた。

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の比で無作為化した。

- ・本剤75mg群：本剤40mgを静脈内投与（初回用量）後、本剤75mgを4週に1回の皮下投与
- ・本剤200mg群：本剤100mgを静脈内投与（初回用量）後、本剤200mgを4週に1回の皮下投与
- ・本剤600mg群：本剤300mgを静脈内投与（初回用量）後、本剤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

V. 治療に関する項目

	<p>C1-INH HAE 被験者の最初の 32 例を盲検下で無作為化した後、さらに最大 8 例を本剤 400mg で 2 週に 1 回皮下投与する群（本剤 400mg 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、本剤 300mg（初回用量）を静脈内投与後、本剤 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。</p> <p>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、本剤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本剤を投与した。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、本剤 200mg を 4 週に 1 回投与する群又は本剤 600mg を 4 週に 1 回投与する群に無作為化又は割り付けた。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【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本剤投与（200mg 又は 600mg を 4 週に 1 回投与）時の月間 HAE 発作回数</p> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療期 1 における本剤又はプラセボを投与したときの C1-INH HAE 被験者のレスポnder（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）の例数及び割合 ・ 治療期 1 における本剤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 における本剤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 における本剤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 における本剤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本剤の血漿中濃度 ・ 治療期 1 における本剤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 <p>【探索的評価項目】 FXII/PLG HAE 被験者における有効性および安全性</p>
<p>統計手法</p>	<p>治療期 1 において、本剤 200mg 群とプラセボ群との比較、及び本剤 600mg 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、無作為化例数として、各投与群（プラセボ群、本剤 75mg 群、本剤 200mg 群又は本剤 600mg 群）に被験者 7 例ずつが必要であった。PK を評価するため、本剤 75mg 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（第 1 四分位数）、50 パーセンタイル（中央値）、75 パーセンタイル（第 3 四分位数）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。</p> <p>有効性の主要解析： 主要解析は、本剤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。有効性評価項目は、ITT 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も、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%CI を盲検下での投与群別（プラセボ群、本剤 75mg 群、本剤 200mg 群又は本剤 600mg 群）に示した。有効性の主要評価項目において、本剤 200mg 群又は本剤 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。</p>

V. 治療に関する項目

	<p>PK の解析： 血漿中本剤の 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。</p> <p>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。</p>
<p>試験結果</p>	<p>【患者背景】</p> <p>C1-INH HAE 被験者 2001 試験の治療期 1 の盲検投与群では女性は 32 例中 18 例 (56.3%) であった。非盲検投与群では、男性と女性は同数であった。治療期 1 では、盲検投与群のほとんどが白人 (29 例 [90.6%]) であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系 (31 例 [96.9%]) であった。アジア人は本剤 600mg 群で 7 例中 2 例 (28.6%) であり、混血 (非ヒスパニック系又は非ラテン系) はプラセボ群で 8 例中 1 例 (12.5%) であった。非盲検投与群では、白人が 6 例中 4 例 (66.7%)、黒人 1 例 (16.7%)、アジア人 1 例 (16.7%) であった。ヒスパニック系又はラテン系は 1 例 (16.7%) であった。 治療期 1 で盲検投与群全体の年齢の平均値 (標準偏差) は 40.3 (12.76) 歳 (範囲 20~65 歳) であった。非盲検投与群全体の年齢の平均値 (標準偏差) は 37.2 (18.02) 歳 (範囲 21~64 歳) であった。 治療期 2 で投与を継続した 38 例中 21 例 (55.3%) が女性であった。治療期 2 の被験者のほとんどは白人 (33 例 [86.8%]) であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系 (36 例 [94.7%]) であった。アジア人は 3 例、黒人は 1 例、混血は 1 例であった。 治療期 2 で治験薬を投与された被験者の年齢の平均値 (標準偏差) は 39.8 (13.48) 歳 (範囲: 20~65 歳) であった。 治療期 1 の盲検投与群のほとんど (32 例中 30 例 [93.8%]) は、C1-INH HAE 1 型と診断されていた。非盲検投与群の全 6 例は C1-INH HAE 1 型と診断されていた。</p> <p>FXII/PLG HAE 被験者 2001 試験では、FXII/PLG HAE 被験者全 6 例が女性、白人、非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。 治療期 1 の 6 例の年齢の平均値 (標準偏差) は 41.5 (7.71) 歳であった。治療期 2 に移行した 2 例の年齢の平均値 (標準偏差) は 39.5 (2.12) 歳であった。</p> <p>【主要評価項目】</p> <p><u>月間 HAE 発作回数</u> 治療期 1 では、C1-INH HAE 被験者に対して本剤 200mg 又は 600mg 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 $p < 0.001$、両側 Mann-Whitney 検定、検証的解析結果)。 月間 HAE 発作回数の平均値 (標準偏差) は、プラセボ群で 4.24 (1.801) 回、本剤 200mg 群で 0.05 (0.127) 回であった。プラセボ群に対する月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率は、本剤 200mg 群で 98.94%、本剤 600mg 群で 91.68% であった。</p>

V. 治療に関する項目

C1-INH HAE 被験者における月間 HAE 発作回数 (回/月)、治療期 1 (本剤 200mg 群、プラセボ群) (ITT 集団)		
	本剤 200mg 群 (N=8)	プラセボ群 (N=8)
評価対象患者数	8 (100.0)	8 (100.0)
月間 HAE 発作回数		
平均値 (標準偏差)	0.05 (0.127)	4.24 (1.801)
中央値	0.00	4.61
最小値, 最大値	0.00, 0.36	1.40, 7.16
四分位数 (第 1, 第 3)	0.00, 0.00	3.13, 4.95
95%信頼区間	-0.06, 0.15	2.74, 5.75
p 値 (Mann-Whitney 両側検定)		< 0.001

本剤 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。

【副次評価項目】

C1-INH HAE 被験者におけるレスポonderの割合、無発作の例数及び割合
 治療期 1 のプラセボ群 (盲検期) のレスポonderは 0 例であり、本剤 200mg 群のレスポonderは 8 例中 8 例であった。
 月間 HAE 発作回数の減少率が 70%以上または 90%以上減少した被験者数及び割合は、本剤 200mg 群で 8 例中 8 例であった。
 月間 HAE 発作回数の減少率が 100% (無発作) の被験者数及び割合は、本剤 200mg 群で 8 例中 7 例であった。

C1-INH HAE 被験者における中等度又は重度の月間 HAE 発作回数
 中等度又は重度の月間 HAE 発作回数を評価しなかったが、中等度又は重度の HAE 発作の発現回数について解析した。治療期 1 (盲検期) では、HAE 発作は本剤 200mg 群 (8 例) で 1 件 (中等度) 発現し、重度の発作は認められなかった。プラセボ群 (8 例) では 95 件 (中等度 : 8 例 43 件、重度 : 5 例 20 件) 発現した。

C1-INH HAE 被験者における要時治療を要した月間 HAE 発作回数
 2001 試験では、要時治療を要した月間 HAE 発作回数を特に評価しなかったが、要時治療薬を使用した HAE 発作回数を解析した。治療期 1 (盲検期) では、被験者あたりの治療を要した HAE 発作回数の平均値 (標準偏差) は、本剤 200mg 群 (0.1 [0.35] 回/人) であり、プラセボ群 (11.1 [4.85] 回/人) であった。

C1-INH HAE 被験者における PK
 治療期 1 において、本剤は皮下投与後に用量依存的な PK を示し、75mg から 600mg への用量増加に伴う本剤の曝露 (C_{max} 及び AUC_{tau}) の増加は、用量比に比べて小さかった。

治療期 1 における C1-INH HAE 被験者の安全性
 治療期 1 において、TEAE が発現した被験者の割合は、本剤群 24 例中 21 例 [87.5%]、プラセボ群 8 例中 7 例 [87.5%] であった。TEAE は本剤 75mg 群の 9 例中 7 例 (77.8%)、本剤 200mg 群の 8 例中 7 例 (87.5%)、本剤 600mg 群の 7 例中 7 例 (100.0%) 及びプラセボ群の 8 例中 7 例 (87.5%) で報告された。本剤 400mg 群 (非盲検期) では、TEAE は 6 例中 4 例 (66.7%) に報告された。プラセボ群、本剤 75mg 群及び本剤 200mg 群と比較して、本剤 600mg 群で TEAE がわずかに多く発現した。TEAE は本剤 600mg 群で 29 件認められ、プラセボ群では 16 件、本剤 75mg 群では 13 件及び本剤 200mg 群では 22 件認められた。本剤 400mg 群 (非盲検期) では、TEAE は 15 件認められた。

V. 治療に関する項目

	<p>静脈内投与後 24 時間以内に発現した TEAE は少なかった (7 件)。皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE の発現割合は、プラセボ群 (8 例中 3 例 [37.5%])、本剤 75mg 群 (9 例中 1 例 [11.1%]) 及び本剤 200mg 群 (8 例中 3 例 [37.5%]) よりも本剤 600mg 群 (7 例中 4 例 [57.1%]) の方が高かった。本剤 400mg 群 (非盲検期) では、皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 6 例中 3 例 (50.0%) に認められた。</p> <p>治療期 1 で治験薬と因果関係のある TEAE が発現した被験者の割合は本剤 600mg 群 (7 例中 5 例 [71.4%])、本剤群 (24 例中 8 例 [33.3%])、プラセボ群 (8 例中 3 例 [37.5%]) であった。</p> <p>本剤群で報告された TEAE64 件のうち、重症度が軽度の事象は 24 例中 16 例 (66.7%) に 43 件、中等度の事象は 11 例 (45.8%) に 21 件認められた。本剤 400mg 群 (非盲検期) では、軽度の事象が 6 例中 4 例 (66.7%) に 13 件、中等度の事象が 6 例中 1 例 (16.7%) に 2 件認められた。本剤群では重度の事象は認められなかった。</p> <p>本剤群で認められた TEAE の大部分 (24 例中 21 例に 63 件) の転帰は「回復」であった。</p> <p>本剤 75mg 群の被験者に認められた四肢腫瘍 (軽度) の転帰は「未回復」であったが、本剤との因果関係は否定された。本剤 400mg 群 (非盲検期) では、すべての TEAE (6 例中 4 例に 15 件) の転帰は「回復」であった。</p> <p>死亡、重篤及び中止に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>【探索的評価項目】</p> <p>FXII/PLG HAE 被験者における有効性および安全性</p> <p>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nderであり、治療期 2 に移行した。治療期 2 終了時点で、これら 2 例はレスポnder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。</p> <p>治療期 1 では、FXII HAE 被験者 3 例中 2 例 (66.7%) に 4 件の有害事象が認められた。このうち治験薬と因果関係のある有害事象は 1 件 (注射部位反応) であった。</p> <p>治療期 1 では、PLG HAE 被験者 3 例中 2 例 (66.7%) に 6 件の有害事象が認められた。いずれの有害事象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。</p> <p>FXII/PLG HAE 被験者において死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、FXII HAE 被験者に 1 例 (遺伝性血管性浮腫) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。</p> <p>【参考】</p> <p>治療期 2 を含む試験期間中に aPTT の延長が認められたが、プラセボ又は本剤 (75mg 及び 200mg 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。本剤 600mg 皮下投与群では、aPTT の平均値は基準範囲を超えていた。</p> <p>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 [本剤 600mg を 4 週に 1 回投与、その後 Day 400 に本剤 200mg の 4 週に 1 回投与に変更して継続]) に鼻出血が認められ (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。鼻出血は軽度で、治療を必要とせず、本剤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。本被験者に鼻出血の既往歴はなかった。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。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。</p>
--	--

注) 承認されている用法及び用量:

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。

V. 治療に関する項目

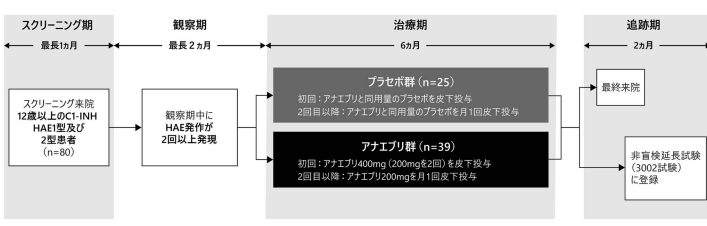
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験 (3001 試験)^{2,3)}

目的	<p>主要目的： HAE 被験者における HAE 発作予防に対する本剤皮下投与の有効性を評価する。</p> <p>副次目的： (1) HAE の予防における本剤皮下投与の有効性の特性を明らかにする。 (2) HAE の予防における本剤皮下投与の安全性を評価する。</p>
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、並行群間比較試験
対象	C1-INH HAE 被験者 64 例
主な選択基準	<p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(2) 男性又は女性</p> <p>(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。</p> <p>(4) C1-INH HAE の確定診断（a、b 及び c）を受けている</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(5) スクリーニング前 3 ヶ月間に 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。</p> <p>注：被験者がスクリーニング前 3 ヶ月間に 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 ヶ月間に 3 回以上の HAE 発作が記録されていればよい。</p> <p>治療期： (1) 観察期に 1 ヶ月以上参加した。</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>(4) 無作為化前に 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。</p>
主な除外基準	<p>観察期： (1) 特発性又は後天性の血管性浮腫、蕁麻疹を伴う再発性血管性浮腫、nC1-INH HAE（HAE 3 型）等のその他の血管性浮腫を合併している。</p> <p>(2) (成人患者のみ) 観察期前 2 週以内に HAE 発作の発症抑制薬による治療（C1-INH 製剤、アンドロゲン製剤、抗線溶薬又はその他の低分子薬）の投与を受けた。 (17 歳以下の患者のみ) スクリーニング前に長期的な HAE 発作の発症抑制薬による治療を受けた。</p> <p>(3) 観察期前 3 ヶ月以内にラナデルマブ（遺伝子組換え）等のモノクローナル抗体の投与を受けた。</p>

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>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Ⅲb相試験（3002試験）への移行で構成された。</p>  <p>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。</p> <p>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無作為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。</p> <p>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。</p> <p>適格被験者を、本剤群又はプラセボ群に3:2の比で無作為化した。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。</p> <p>本試験を完了した被験者は、非盲検第Ⅲb相試験（3002試験）へ移行することができた。</p> <p>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。</p> <p>用法及び用量： 本剤群：初回用量として、本剤400mg（200mgを2回）を皮下投与した。2回目以降の投与は、規定日に本剤200mgを月1回皮下投与した。 プラセボ群：初回投与は、本剤と同用量のプラセボを2回皮下投与した。2回目以降は、本剤と同用量のプラセボを規定日に月1回皮下投与した。 本剤及びプラセボはいずれも腹部に投与した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【主要評価項目】 Day 1からDay 182まで（6ヵ月間）の本剤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（検証的な解析項目）</p>

V. 治療に関する項目

	<p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤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 ヶ月間及び後半 3 ヶ月間の月間（及び年間）HAE 発作回数。6 ヶ月間の治療期のプラセボ群に対する本剤群の月間 HAE 発作回数の平均値における相対減少率（検証的な解析項目）、並びに治療期の前半 3 ヶ月間及び後半 3 ヶ月間の相対減少率（前半 3 ヶ月間の無発作は検証的な解析項目） ・治療期前半 3 ヶ月まで無発作であった被験者数 ・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）の本剤及びプラセボの治療反応性の分布の比較（検証的な解析項目） <p>※ 被験者による治療反応性の全般評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Day 1 から Day 182 まで（6 ヶ月間）の本剤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 ヶ月間及び後半 3 ヶ月間の月間 HAE 発作回数の減少率 ・Day 1 から Day 182 まで（6 ヶ月間）の本剤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 ヶ月間及び後半 3 ヶ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 ヶ月間）の本剤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 ヶ月間及び後半 3 ヶ月間の中等度又は重度の月間（及び年間）HAE 発作回数 ・追跡期来院又は最終来院までの全治療期中の本剤又はプラセボ投与時に所定の安全性イベント（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）が発現した被験者数及び割合 <p>【探索的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HAE の初回発作までの期間及び最長無発作期間 ・QoL データ（AE-QoL、EQ-5D-5L、WPAI : GH を使用） ・IGART [※] ・本剤の PK/PD の評価 <p>※ 治験責任医師等による治療反応性の全般評価</p>
統計手法	<p>両側 Wilcoxon 検定 ($\alpha=5\%$) で約 90%の検出力を確保するためには 6 ヶ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。被験者を本剤群とプラセボ群に 3 : 2 の比で無作為化した。月間 HAE 発作回数は、本剤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。プラセボ又は本剤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。</p> <p>治療期に 3 : 2（本剤 : プラセボ）の比で青少年被験者約 5 例を無作為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 例を追加して無作為化することとした。目標数の青少年被験者を無作為化することができなかつた場合には、成人被験者を無作為化して目標被験者数を達成することとした。</p> <p>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を用いて要約した。</p> <p>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。</p>

V. 治療に関する項目

有効性の主要解析：

主要評価項目は、ITT Analysis Set（主要）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本剤とプラセボの差を検定するため、両側 Wilcoxon 検定 ($\alpha=5\%$) を用いて本剤群とプラセボ群の 6 ヶ月間の月間 HAE 発作回数を比較した。また、本剤及びプラセボの 6 ヶ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。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、及び欠損値と非欠損値の数を併せて記述した。

多重性：

主要評価項目（H01）及び有効性の 3 つの副次評価項目に対して、それぞれ両側有意水準 5% で階層手順を用いて検定した。階層手順に含めた副次評価項目は、プラセボと比較した治療期の月間 HAE 発作の相対減少率（H02）、治療期前半 3 ヶ月まで無発作であった被験者数（H03）及び治療期終了時の SGART で「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した被験者の割合（H04）であった。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：

本剤の血漿中濃度は、個々の被験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。時間に対する本剤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。本剤の血漿中濃度は、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、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。発現例数及び割合、TEAE の発現件数並びに 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。

V. 治療に関する項目

試験結果

【患者背景】

被験者 64 例の 59.4%が女性、85.9%が白人、93.8%が非ヒスパニック系又は非ラテン系民族であった。年齢の中央値（最小値，最大値）は、41.0（12, 69）歳、であった。

ITT Analysis Set の 64 例全例が、無作為化前に HAE と確定診断されていた。C1-INH HAE 1 型と診断された被験者は 56 例（87.5%）であり、C1-INH HAE 2 型と診断された被験者は 8 例（12.5%）であった。試験全体で、スクリーニング前 3 ヶ月間に HAE の予防薬を投与されていたのは 21 例（32.8%）であった。観察期のベースラインの HAE 発作回数別（1~3 回未満/月 [26 例]、3 回以上/月 [38 例]）の被験者の人口統計学的特性は、投与群間で類似していた。なお、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。

【主要評価項目】

月間 HAE 発作回数

月間 HAE 発作回数はプラセボ群と比較して本剤群で統計的に有意に低かった（ $p < 0.001$ 、両側 Wilcoxon 検定、H01、検証的解析結果）。6 ヶ月間の治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、本剤群で 0.27（0.683）回、プラセボ群で 2.01（1.341）回であり、中央値（最小値，最大値）は、本剤群で 0.00（0.00, 3.8）回、プラセボ群で 1.35（0.2, 4.4）回であった。

治療期 6 ヶ月間の月間 HAE 発作回数（ITT 集団）

	本剤群 (N=39)	プラセボ群 (N=25)
観察期における月間 HAE 発作回数 評価対象患者数	39	25
平均値（標準偏差）	3.07 (2.05)	2.52 (0.94)
中央値（最小値，最大値）	2.61 (0.9, 10.1)	2.23 (1.0, 4.3)
治療期における月間 HAE 発作回数 評価対象患者数 ^{注1)}	39	24
平均値（標準偏差）	0.27 (0.68)	2.01 (1.34)
(95%CI)	(0.05, 0.49)	(1.44, 2.57)
中央値（最小値，最大値）	0.00 (0.00, 3.8)	1.35 (0.2, 4.4)
四分位数（第 1, 第 3）	0.00, 0.31	1.00, 3.20
Wilcoxon 検定、 p 値（両側）	< 0.001	

注 1) 治療期間 30 日以上 of 患者数

【副次評価項目】

治療期前半 3 ヶ月間及び後半 3 ヶ月間の月間（及び年間）HAE 発作回数。6 ヶ月間の治療期のプラセボ群に対する本剤群の月間 HAE 発作回数の相対減少率、並びに治療期前半 3 ヶ月間及び後半 3 ヶ月間の相対減少率。

月間 HAE 発作回数は、治療期前半 3 ヶ月間で本剤群 0.26 回/月、プラセボ群 1.97 回/月（名目上の p 値： $p < 0.001$ ）、治療期後半 3 ヶ月間で、本剤群 0.28 回/月、プラセボ群 1.86 回/月（名目上の p 値： $p < 0.001$ ）であり、プラセボ群と比較して本剤群で減少した。プラセボ群と比較した本剤群における月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率は -86.51（95%CI：[-95.68, -57.84]）%であった（ $p < 0.001$ 、両側 Wilcoxon 検定、H02、検証的解析結果）。月間 HAE 発作回数の中央値では 100%減少した。

ボアソンモデルを用いた感度分析では、6 ヶ月間の治療期の月間 HAE 発作回数の最小二乗平均値は、本剤群で 0.223（95%CI：[0.1067, 0.4669]）回、プラセボ群で 2.068（95%CI：[1.4895, 2.8724]）回であり、プラセボ群と比較して本剤群で 89.211%減少した。

V. 治療に関する項目

治療前半3ヵ月まで無発作であった被験者数

治療前半3ヵ月間で、無発作（100%の減少率）であった被験者数の割合は、本剤群（71.8%）の方がプラセボ群（8.3%）より統計的に有意に高かった（ $p < 0.001$ ：Fisherの正確検定、H03、検証的解析結果）。

SGART

治療終了時に、SGARTで「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した被験者の割合について、本剤群とプラセボ群との間に統計的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、カイ二乗検定、H04、検証的解析結果）。本剤群の81.6%（38例中31例）が「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価したのに対し、プラセボ群では33.3%（24例中8例）であった。

観察期に対する治療期の月間HAE発作回数の減少率

観察期に対する治療期（6ヵ月間）の月間HAE発作の回数の減少率の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値、最大値）は、本剤群でそれぞれ90.67%（22.433%）及び100（-5.8, 100.0）%、プラセボ群でそれぞれ20.21%（42.661%）及び8.45（-62.4, 91.8）%であった（名目上のp値： $p < 0.001$ ）。

観察期に対する治療期の月間HAE発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は、本剤群では治療前半3ヵ月間で91.10%（21.255%）、後半3ヵ月間で90.12%（25.624%）であり、早期の治療効果が示された。その効果は6ヵ月間の治療期間を通じて概ね持続した。

観察期に対する治療期の月間HAE発作回数の減少率（ITT集団）

	本剤 200mg 群 (N=39)	プラセボ群 (N=25)
治療期（6ヵ月間）		
評価対象患者数	39	24
月間HAE発作の回数の減少率（%） ^{注2)}		
平均値（標準偏差）	90.67 (22.433)	20.21 (42.661)
中央値（最小値、最大値）	100.00 (-5.8, 100.0)	8.45 (-62.4, 91.8)
四分位数（第1, 第3）	89.78, 100.00	-11.76, 56.96
95%CI	83.40, 97.94	2.20, 38.22
Wilcoxon検定、名目上のp値（両側）	< 0.001	
治療前半3ヵ月間		
評価対象患者数	39	24
月間HAE発作の回数の減少率（%） ^{注2)}		
平均値（標準偏差）	91.10 (21.255)	18.89 (53.837)
中央値（最小値、最大値）	100.00 (1.8, 100.0)	22.82 (-124.5, 100.0)
四分位数（第1, 第3）	87.64, 100.00	-7.43, 62.73
95%CI	84.21, 97.99	-3.85, 41.62
治療後半3ヵ月間		
評価対象患者数	39	22
月間HAE発作の回数の減少率（%） ^{注2)}		
平均値（標準偏差）	90.12 (25.624)	29.87 (55.529)
中央値（最小値、最大値）	100.00 (-35.1, 100.0)	37.89 (-133.3, 100.0)
四分位数（第1, 第3）	89.49, 100.00	-13.14, 82.97
95%CI	81.82, 98.43	5.25, 54.49

注2) $100 \times [1 - (\text{治療期における月間HAE発作回数} / \text{観察期における月間HAE発作回数})]$

レスポンスの割合

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

本剤投与によるレスポンスの割合は94.9%であった。無発作の被験者の割合は61.5%であった。

V. 治療に関する項目

レスポナーの解析 (ITT 集団)		
	本剤 200mg (N=39)	Placebo (N=25)
治療期 (6 ヶ月間)		
評価対象患者数, n	39	24
減少率 \geq 50%, n (%)	37 (94.9)	8 (33.3)
95%Wilson CI ^{注3)}	(83.11, 98.58)	(17.97, 53.29)
減少率 \geq 70%, n (%)	36 (92.3)	4 (16.7)
95%Wilson CI ^{注3)}	(79.68, 97.35)	(6.68, 35.85)
減少率 \geq 90%, n (%)	29 (74.4)	2 (8.3)
95%Wilson CI ^{注3)}	(58.92, 85.43)	(2.32, 25.85)
減少率 100% (無発作), n (%)	24 (61.5)	0
95%Wilson CI ^{注3)}	(45.90, 75.11)	(0.00, 13.80)
Fisher の正確検定、名目上の p 値	< 0.001	

注3) 95%CI は Wilson's asymptotic confidence limits に基づく
 ※減少率は評価対象者数に基づき算出した。
 ※月間 HAE 発作の回数の減少率は以下のように計算した。
 $100 \times [1 - (\text{本剤又はプラセボにおける月間 HAE 発作回数} / \text{観察記における月間 HAE 発作回数})]$

要時治療を要した月間 HAE 発作回数
 要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値 (標準偏差) は、本剤群 (0.23 [0.663] 回/月) がプラセボ群 (1.86 [1.412] 回/月) よりも低かった (名目上の p 値: $p < 0.001$)。要時治療を要した月間 HAE 発作回数の中央値は、本剤群で 0.00 回/月、プラセボ群で 1.35 回/月であった。要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値は、本剤群でプラセボ群より約 88%減少した。
 また、要時治療を要した月間 HAE 発作回数は、治療期前半 3 ヶ月間と後半 3 ヶ月間で類似していた。

中等度又は重度の月間 HAE 発作回数
 中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値 (標準偏差) は、本剤群 (0.13 [0.296] 回/月) がプラセボ群 (1.35 [1.166] 回/月) よりも低かった (名目上の p 値: $p < 0.001$)。中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の中央値は、本剤群で 0.00 回/月、プラセボ群で 0.83 回/月であった。中等度又は重度の月間 HAE 発作回数の平均値は、プラセボ群と比較して本剤群で 90%減少した。6 ヶ月間の治療中に、本剤群で発現した HAE 発作の多くは軽度であり (軽度 54.0%、中等度 36.5%、重度 9.5%)、プラセボ群で発現した HAE 発作の多くは中等度であった (軽度 34.8%、中等度 57.2%、重度 8.0%)。
 また、中等度又は重度の月間 HAE 発作回数は、治療期前半 3 ヶ月間と後半 3 ヶ月間で類似していた。

安全性
 TEAE は本剤群で 39 例中 25 例 (64.1%)、プラセボ群で 25 例中 15 例 (60.0%) に発現した。主な TEAE は本剤群で上気道感染が 4 例 (10.3%)、上咽頭炎、頭痛が各 3 例 (7.7%) に発現し、プラセボ群で頭痛が 4 例 (16.0%)、COVID-19、疲労が各 3 例 (12.0%) に発現した。重篤な有害事象は本剤群で 1 例 (HAE: 報告用語、咽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。転帰は回復で、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

副作用（治験薬と因果関係のある TEAE）は、本剤群で 39 例中 4 例（10.3%）、プラセボ群で 25 例中 3 例（12.0%）に発現した。副作用は、本剤群で注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位そう痒感、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加、頭痛が各 1 例（2.6%）に発現し、プラセボ群で注射部位紅斑が 2 例（8.0%）、疲労 1 例（4.0%）に発現した。

妊娠、死亡、又は試験中止に至った有害事象は両群ともに認められなかった。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。

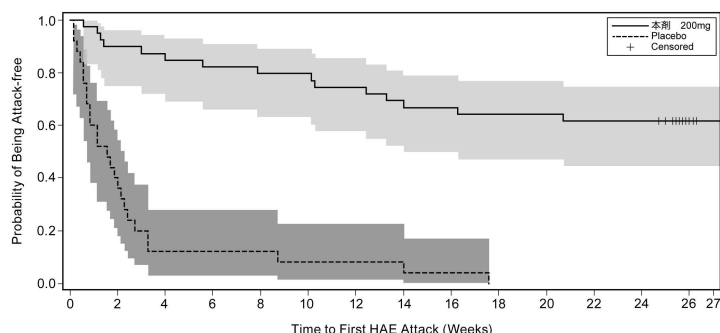
【探索的評価項目】

HAE の初回発作までの期間及び最長無発作期間

プラセボ群では無発作の被験者は認められなかったのに対し、本剤群では 6 ヶ月間の治療期中、Day 1 を起点として無発作であった被験者が 39 例中 24 例（61.5%）、Day 14 を起点として無発作であった被験者が 39 例中 25 例（64.1%）であった。Day 1 を起点とした HAE 発作の初回発現までの期間を下図に示す。プラセボ群では 75% の被験者で無発作期間が 5 日以上であったのに対し、本剤群では 75% の被験者で無発作期間が 72 日以上であった。

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

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



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

QoL データ（AE-QoL、EQ-5D-5L、WPAI : GH を使用）

被験者報告アウトカム（AE-QoL、EQ-5D-5L、WPAI : GH）の解析により、AE-QoL、EQ-5D-5L 及び WPAI : GH について本剤の効果をプラセボと比較した。

AE-QoL については、6 ヶ月間の治療期終了時の合計スコア及び各領域スコアの平均値はプラセボ群よりも良好であった（各スコアの名目上の p 値：p<0.05）。本剤群では、最初の評価時点である Day 31 から平均スコアの改善が認められた。合計スコアの平均値（標準偏差）のベースラインから Day 31 までの変化量は -23.702（15.8377）であり（改善）、ベースラインから Day 182 までの変化量は -26.471（17.8943）であった。一方、プラセボ群では、合計スコアの平均値（標準偏差）のベースラインから Day 31 までの変化量は -4.972（10.1830）、ベースラインから Day 182 までの変化量は -2.206（19.1296）であった。Day 182 までに、合計スコアで MCID（6 ポイント以上の改善）を達した被験者の割合は、本剤群で 87.9%、プラセボ群で 55.0%であった（名目上の p 値：p=0.004）。

EQ-5D-5L では、HSV 及び VAS スコアの平均値は、本剤群がプラセボ群よりも若干改善した（高スコアはより良好な健康状態を示す）。HSV スコアの平均値（標準偏差）は、本剤群で Day 1 の 0.891（0.1509）から Day 91 の 0.937（0.0913）及び Day 182 の 0.942

V. 治療に関する項目

(0.1256) に増加したが、プラセボ群では同程度であった (Day 1 : 0.876 [0.1671]、Day 91 : 0.818 (0.1785)、Day 182 : 0.858 [0.1777])。本剤群では、VAS スコアの平均値 (標準偏差) が Day 1 の 85.784 (15.6563) から Day 91 の 89.895 (13.7207) 及び Day 182 の 92.342 (10.3278) に増加した。プラセボ群では、VAS スコアの平均値 (標準偏差) は Day 1 に 82.625 (18.7334) であったが、Day 91 の 77.190 (17.6256) 及び Day 182 の 75.652 (20.0604) に減少した。この HSV スコアの差は主に、本剤群では疼痛及び不快感スコアの改善、プラセボ群では疼痛及び不快感スコアの悪化によるものであった。

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

IGART

治療期終了時に、IGART で「中等度の改善」又は「著明な改善」であった被験者の割合は、本剤群では 92.3% (39 例中 36 例)、プラセボ群で 26.1% (23 例中 6 例) であった (名目上の p 値 : p<0.001)。

PK 及び PD

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

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

【参考】

本剤群で基準値上限を上回る aPTT 延長が 3 例に認められたが、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。

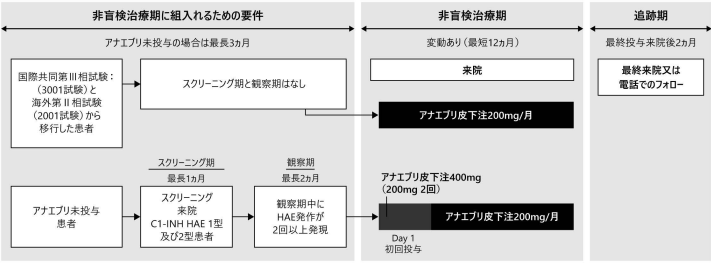
V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

国際共同第Ⅲb 相試験 (3002 試験)³⁾

目的	<p>主要目的： C1-INH HAE 被験者の予防治療における本剤 SC 投与の長期安全性を評価する。</p> <p>副次目的： (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</p> <p>探索的目的： HAE 被験者における本剤の投与に関連する有効性及び QoL、PK 及び PD の評価</p>
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	HAE 患者 161 例 (C1-INH HAE 患者 159 例及び FXII HAE 患者 2 例)
主な選択基準	<p>観察期： 本剤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。</p> <p>(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。</p> <p>(2) 男性又は女性</p> <p>(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</p> <p>(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。</p> <p>(5) スクリーニング前 3 ヶ月間に 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。</p> <p>注：被験者がスクリーニング前 3 ヶ月間に 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 ヶ月間に 3 回以上の HAE 発作が記録されていればよい。</p> <p>治療期： 本剤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。</p> <p>(1) 観察期に 1 ヶ月以上参加した。</p> <p>(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)。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>観察期：</p> <p>(1) 特発性又は後天性の血管性浮腫、蕁麻疹を伴う再発性血管性浮腫等のその他の血管性浮腫を合併している。</p> <p>(2) 観察期前 2 週以内の HAE 発作の発症抑制薬による治療 (C1-INH 製剤、アンドロゲン製剤、抗線溶薬又はその他の低分子薬) の投与を受けた。</p> <p>(3) 観察期前 3 ヶ月以内にラナデルマブ (遺伝子組換え) 等のモノクローナル抗体の投与を受けた。</p>
<p>試験方法</p>	<p>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。</p>  <p>スクリーニング期：</p> <p>文書による同意取得後、本剤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 ヶ月間) において本試験への組入れに対する適格性を判定した。</p> <p>観察期：</p> <p>スクリーニング後、適格被験者は、観察期 (1~2 ヶ月間) 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 ヶ月間) 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る。観察期の最初の 1 ヶ月間 (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 ヶ月間に HAE 発作が発現しなかった被験者は、最長 2 ヶ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。</p> <p>治療期：</p> <p>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、本剤 (200mg) を月 1 回皮下投与した。本剤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 400mg (200mg を 2 回)、その後は月 1 回 200mg 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、いずれの被験者も本剤を 12 ヶ月以上投与することとした。</p> <p>追跡期：</p> <p>治療期終了来院の約 2 ヶ月後に被験者に連絡を取り、最終の試験評価を完了する。</p>

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>【主要評価項目】 C1-INH HAE 被験者における TEAE</p> <p>【副次評価項目】 月間（及び年間）HAE 発作回数、観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率、要時治療を要した月間（及び年間）HAE 発作回数、中等度又は重度の月間（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</p> <p>【探索的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の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 ・PRO（AE-QoL 質問票、WPAI：GH 質問票及び TSQM II 質問票）及び IGART ・所定の時点での本剤の濃度および FXIIa が介在するカリクレイン活性、本剤の PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-30days}$）
<p>統計手法</p>	<p>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。</p> <p>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。レスポンド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ドに分類した。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。 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、本剤（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、非アジア人及び本剤投与歴の有無について実施した。</p> <p>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。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。</p>

V. 治療に関する項目

	<p>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。 本剤の血漿中濃度を要約し、表、図及び一覧表に示した。本剤の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本剤の 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 $AUC_{0-30days}$ 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 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。</p>																		
<p>試験結果</p>	<p>【患者背景】 被験者 161 例の 62.7%が女性、83.9%が白人、93.2%が非ヒスパニック系又は非ラテン系民族であった。年齢の中央値（最小値, 最大値）は、42.0 (13,73) 歳であった。 ATS 集団のほとんどの被験者（161 例中 145 [90.1%]）は、C1-INH HAE 1 型の確定診断を受けていた。C1-INH HAE 2 型は 14 例（8.7%）であり、FXII HAE の 2 例（1.2%）は 2001 試験から移行した被験者であった</p> <p>【主要評価項目】 2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、解析対象 161 例の曝露期間の中央値（最小値, 最大値）は 13.83 (3.0, 21.1) ヶ月 (1.15 [0.3, 1.48] 年) であった。</p> <p>C1-INH HAE 被験者における TEAE C1-INH HAE 被験者を対象とした安全性の主要解析では、TEAE は 159 例中 133 例（83.6%）に 524 件発現した。TEAE の発現率は 0.23 件/投与及び 2.84 件/人年であった。重症度は軽度（99 例 [62.3%]）に 326 件）又は中等度（81 例 [50.9%]）に 184 件）であり、転帰は「回復」（122 例 [76.7%]）に 432 件）であった。重度の TEAE は 9 例（5.7%）に 13 件報告された。いずれも転帰は「回復」であり、重度の TEAE の 1 件（気分動揺）は、治験薬と因果関係ありと評価された。重篤な有害事象は、3 例（1.9%）3 件（COVID-19 2 例、遺伝性血管性浮腫 1 例）に報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、0.6%（1/159 例）であり、死亡は認められなかった。本剤の皮下投与後 24 時間以内に発現した TEAE は 54 例（34.0%）に 108 件報告された。治験薬と因果関係のある TEAE は 21 例（13.2%）に 52 件報告され、因果関係のある事象の多く（52 件中 36 件）は「注射部位反応」であった。</p> <p>【副次的評価項目】 月間 HAE 発作回数 データカットオフ時点で、本剤 200mg を月 1 回皮下投与したとき、治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.16 (0.370) 回、中央値は 0.00 回であった。</p> <p style="text-align: center;">月間 HAE 発作回数（ATS 集団、（2 回目の中間解析））</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 40%;">本剤群 (N=161)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>月間 HAE 発作回数（治療期）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>評価対象患者数</td> <td style="text-align: center;">161</td> </tr> <tr> <td>平均値（標準偏差）</td> <td style="text-align: center;">0.16 (0.370)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td style="text-align: center;">0.00</td> </tr> <tr> <td>四分位数（第 1, 第 3）</td> <td style="text-align: center;">0.00, 0.13</td> </tr> <tr> <td>最小値, 最大値</td> <td style="text-align: center;">0.0, 1.9</td> </tr> <tr> <td>95%CI（平均値）</td> <td style="text-align: center;">0.10, 0.22</td> </tr> <tr> <td>95%CI（中央値）</td> <td style="text-align: center;">0.00, 0.00</td> </tr> </tbody> </table>		本剤群 (N=161)	月間 HAE 発作回数（治療期）		評価対象患者数	161	平均値（標準偏差）	0.16 (0.370)	中央値	0.00	四分位数（第 1, 第 3）	0.00, 0.13	最小値, 最大値	0.0, 1.9	95%CI（平均値）	0.10, 0.22	95%CI（中央値）	0.00, 0.00
	本剤群 (N=161)																		
月間 HAE 発作回数（治療期）																			
評価対象患者数	161																		
平均値（標準偏差）	0.16 (0.370)																		
中央値	0.00																		
四分位数（第 1, 第 3）	0.00, 0.13																		
最小値, 最大値	0.0, 1.9																		
95%CI（平均値）	0.10, 0.22																		
95%CI（中央値）	0.00, 0.00																		

V. 治療に関する項目

観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率

観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は 94.67%（11.983%）、中央値（最小値，最大値）は 100（0.1，100.0）%であった。投与期間別の観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値は、93.62%（Month 1～3 [161 例全例のデータ]）～100%（Month 19～21 [161 例中 22 例のデータ]）の範囲であった。

要時治療を要した月間 HAE 発作回数

治療期で要時治療を要した月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.14（0.358）回/月、中央値（最小値，最大値）は 0.00（0.0，1.9）回/月であった。要時治療を必要としなかった被験者の割合は、Month 1～3 の 79.5%（161 例中 128 例）から Month 19～21 で 100%（22 例中 22 例）の範囲であった。

中等度又は重度の月間 HAE 発作回数

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

SGART 及び IGART

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

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

2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、治験責任医師は 119 例について Month 12 来院時に IGART の評価を完了していた。Month 12 の来院時に、治験責任医師は 119 例中 117 例（98.3%）（95%CI：[94.08, 99.54]）について、本剤による治療に「中等度の改善」又は「著明な改善」と報告した。

C1-INH HAE 被験者及び FXII HAE 被験者における TEAE

3002 試験では、C1-INH HAE（1 型又は 2 型）被験者は 161 例中 159 例であり、FXII HAE 被験者は 2 例であった。

161 例の被験者において、2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、死亡は認められていない。重篤な有害事象は 3 例に 3 件報告された。その内訳は、COVID-19 が 2 件及び HAE が 1 件であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定され、転帰は「回復」であった。特に注目すべき有害事象（異常出血、血栓塞栓症、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）は報告されなかった。注射部位刺激感（中等度）及び気分動揺（重度）により 2 例が本剤の投与を中止し、いずれの事象も治験薬と因果関係ありと判断された。被験者の妊娠が 1 件、男性被験者の女性パートナーの妊娠が 4 件報告された。

副作用（治験薬と因果関係のある TEAE）は 161 例中 21 例（13.0%）に 52 件認められ、主な副作用は注射部位反応であり、161 例中 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）、注射部位じん麻疹（2 例に 9 件）及び注射部位刺激感（1 例に 1 件）であった。

V. 治療に関する項目

本剤を投与された5例が抗ガラダシマブ抗体検査で陽性であった。抗ガラダシマブ抗体の発現による本剤の安全性、PK、PD及び有効性に対する影響は認められなかった。血液学的検査、生化学検査、凝固検査及び尿検査のパラメータに、臨床的に意義のある傾向又はベースラインからの変化は認められなかった。

FXII HAE 被験者2例では、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

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。2例中1例に COVID-19 (非重篤、軽度)、もう1例に失神 (非重篤、軽度) が発現した。これらの TEAE はいずれも治験薬との因果関係は否定され、データカットオフ時点 (2回目の中間解析) で、回復していた。

【探索的評価項目】

HAE の初回発作までの期間及び最長無発作期間

新規登録被験者69例及び3001試験のプラセボ群から移行した被験者21例を対象に HAE の初回発作までの期間及び最長無発作期間を算出した。50%以上の被験者 (新規登録被験者69例中38例 [55.1%] 及び3001試験のプラセボ群から移行した被験者21例中11例 [52.4%]) が治療中に無発作であった。いずれの部分集団でも Kaplan-Meier 法による初回発作までの期間の中央値は推定できなかった。

全161例の Kaplan-Meier 法による最長無発作期間の第1四分位は419.0日であり、無発作期間の最小値は32.0日、最大値は419.0日であった。事後解析で、特に、本剤の曝露期間が6ヵ月を超えた153例中134例 (87.6%) で最長無発作期間が6ヵ月を超え、本剤の曝露期間が12ヵ月を超えた119例中82例 (68.9%) で最長無発作期間が12ヵ月を超えた。

PRO

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

PK 及び PD

本剤 200mg を皮下投与したときの定常状態における本剤のトラフ値は概ね一定であった。概して、FXIIa が介在するカリクレイン活性の濃度依存的な阻害が認められた。

【参考】

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) が認められたが 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) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【特定使用成績調査】（実施中）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	HAE患者
観察期間	本剤初回投与後1年間
予定症例数	50例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：アナフィラキシーを含む重篤な過敏症、出血 ・患者背景（年齢、体重、HAE病型、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・HAEに対する前治療歴 ・併用薬剤 ・有害事象 ・有害事象に関連する臨床検査 ・HAE発作の状況等

各項目の内容はRMPの本文でご確認ください。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁵⁾

ヒトでは、血液凝固第XII因子（ハーゲマン因子、FXII）は肝臓で産生され、血漿中に分泌される。糖鎖付加された 80 キロダルトン（kDa）のザイモーゲンが濃度約 30 μ g/mL、半減期 50～70 時間で循環している。

FXII は血漿接触系の主要なイニシエーターである。接触系は、タンパク質のFXII、第XI因子（FXI）、血漿プレカリクレイン及び非酵素的補因子である高分子キニノーゲン（HMWK）を含むプロテアーゼカスケードである。負に帯電した面と接触すると、FXII は活性化FXII（FXIIa）に変換される。FXIIa はFXI の活性化を通じてフィブリン形成を誘発し、カリクレインーキニン系（KKS）経路を通じて炎症性メディエーターのブラジキニン（BK）の産生をもたらす。FXIIa がさらに切断されると、触媒ドメインを含む 30kDa の軽鎖（ β FXIIa）が遊離し、古典的な補体経路を活性化することができる。このように、活性化型のFXII は、炎症及び凝固促進作用を有する。

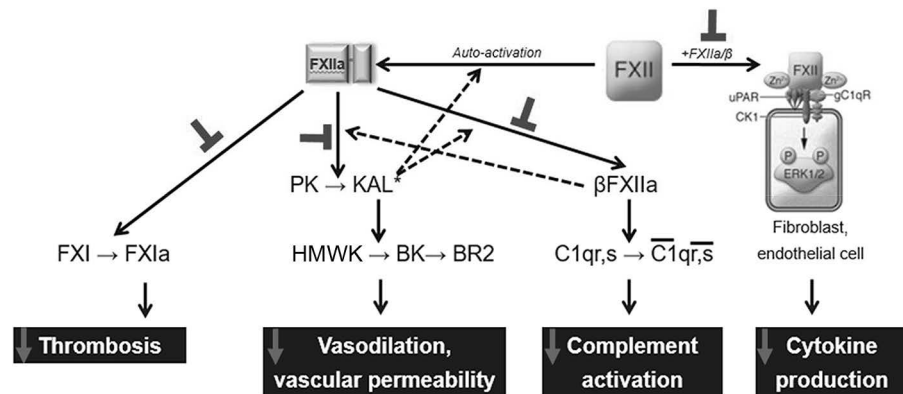
凝固系でのフィブリン形成は、傷ついた血管壁に露出した組織因子（外因性因子）又は血液由来因子（内因性因子）によって開始される2つの異なる経路によって活性化される⁶⁾。内因性経路によるフィブリン形成は、FXIIa によって開始され、FXIIa はFXI を切断して活性化FXI（FXIa）とし、このFXIa が血液凝固第IX因子（FIX）を活性化することで機能する。この経路は安定した血栓の形成を裏付けると考えられているが、病的な血栓形成及び進展に重要であり、止血中のフィブリン形成には重要な役割を果たしていないと考えられている^{7,8)}。

FXII の活性化（FXIIa への活性化）は、KK 経路を介した BK 産生にもつながる。この経路では、プレカリクレインが FXIIa によってカリクレインに変換される。カリクレインは多くの役割を担っている。第一に、正のフィードバック機構によってザイモーゲン FXII を活性化し、カスケードを増幅させる。第二に、カリクレインは HMWK を切断して、強力な炎症性メディエーターである BK を放出する。BK がブラジキニン B2 受容体に結合すると、血管の拡張、好中球の走化性誘導、血管の透過性上昇及び体液の漏出を亢進する様々な細胞内シグナル伝達経路が活性化される⁹⁾。BK 産生は、急性遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の際に増加し、HAE における腫脹のメディエーターと考えられている^{10, 11)}。FXIIa がさらに切断されると、活性化 β 凝固第XII因子（ β FXIIa）を含む軽鎖を放出し、古典的な補体経路を活性化できる。カリクレインーキニン系（KKS）及び補体活性化とは無関係に、FXII はヒト線維芽細胞及びヒト精密切断肺スライスにおいて IL8、IL1 β 、IL6 を含む炎症性メディエーターの発現を誘導する¹²⁾。

ガラダシマブは、FXIIa の触媒ドメインに特異的に結合し、その触媒活性を阻害するヒト型遺伝子組み換え IgG4 モノクローナル抗体である。ガラダシマブによる FXIIa の阻害は、KK 経路及び BK の過剰産生を抑制することで、HAE の急性発作の発症を抑制することができ、HAE に伴う腫脹を防ぐことができる。

VI. 薬効薬理に関する項目

図1 FXII と凝固系、カリクレイン・キニン系、補体系及びサイトカイン産生系における役割



略語：BK=ブラジキニン、BR2=ブラジキニン B2 受容体、C1qr,s=サブコンポーネント C1q、C1r、C1s からなる補体成分 C1、CK1=サイトケラチン 1、ERK1/2=細胞外シグナル制御キナーゼ 1/2、HMWK=高分子キノーゲン、KAL=カリクレイン、PK=プレカリクレイン、uPAR=ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子受容体

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) FXII 及び β FXIIa への結合¹³⁾

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 β FXIIa への結合に関する反応速度定数（会合速度 [Ka]、解離速度 [kd]、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 β FXIIa (KD=3nM) に対する結合親和性が、ヒトザイモーゲン 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、ヒトザイモーゲン FXII (55nM) に対する親和性を維持し、ヒト β FXIIa (KD=0.14nM) に対する親和性は約 20 倍強かった（表 1）。

表 1 抗 FXII 抗体ガラダシマブ及び 3F7 のヒト FXII 及びヒト β FXIIa に対する結合親和性

Antibody	Antigen	Ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
ガラダシマブ	human FXII	1.0×10^6	5.7×10^{-2}	55.0
ガラダシマブ	human β FXIIa	6.0×10^5	8.5×10^{-5}	0.14
3F7	human FXII	8.2×10^3	4.6×10^{-5}	56
3F7	human β FXIIa	3.2×10^5	1.0×10^{-3}	3

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 β FXIIa 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 と比較的高く、親抗体の 3F7 よりも強い親和性を示した（表 2）。ヒト FXII（表 1）でみられたのと同様に、ガラダシマブは、カニクイザルにおいてもザイモーゲン FXII (KD=143nM) と比較して、 β FXIIa (KD=19nM) に対して約 10 倍高い結合親和性を示した（表 2）。カニクイザル FXII タンパク質への 3F7 結合については、データがない。

VI. 薬効薬理に関する項目

表2 抗 FXII 抗体ガラダシマブ及び 3F7 のマウス、ウサギ及びカニクイザル FXII タンパク質に対する結合親和性

Antibody	Antigen	KD (nM)
ガラダシマブ	mouse FXII	800
ガラダシマブ	mouse FXIIa	0.3
ガラダシマブ	mouse β FXIIa	0.7
3F7	mouse FXII	6132
3F7	mouse FXIIa	3.5
3F7	mouse β FXIIa	6
ガラダシマブ	rabbit FXII	0.3
ガラダシマブ	rabbit FXIIa	0.1
ガラダシマブ	rabbit β FXIIa	0.4
3F7	rabbit FXII	5.6
3F7	rabbit FXIIa	3.4
3F7	rabbit β FXIIa	6.6
ガラダシマブ	cynomolgus monkey FXII	143
ガラダシマブ	cynomolgus monkey β FXIIa	19

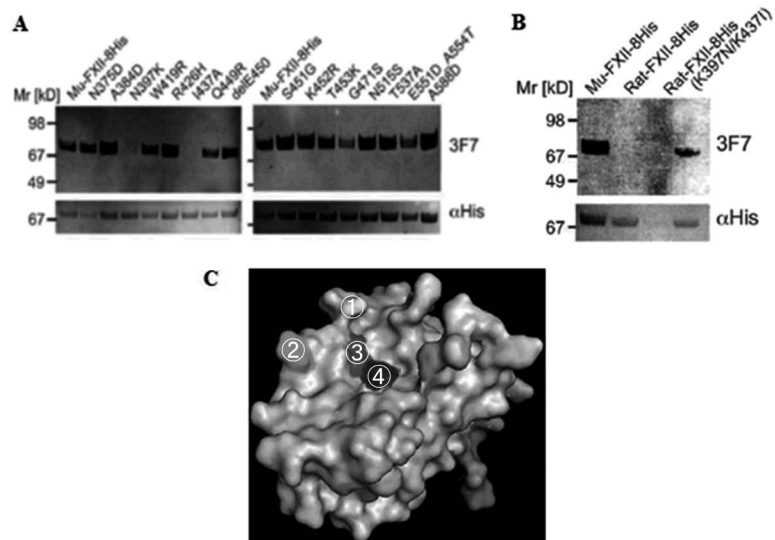
全体として、ガラダシマブはヒト β FXIIa に高い親和性を示し、マウス、ウサギ及びカニクイザル β FXIIa に対して交差反応を示す。試験したすべての相互作用において、ガラダシマブは親抗体の 3F7 よりもザイモーゲン FXII 及び β FXIIa の両方に対して強い親和性を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 3F7のエピトープマッピング¹³⁾

マウスセリンプロテアーゼドメインを用いて3F7エピトープを明らかにするために、部位特異的変異導入を実施した。3F7がラットFXIIに結合しないという知見を用いて変異導入のための標的エピトープを決定した。変異導入は、マウスFXII軽鎖のアミノ酸残基のうち、同じ位置のラット残基と有意な差がある残基を標的とした。その後、マウスFXII変異体を発現させ、ウエスタンブロット分析を用いて3F7結合を評価した。

図2 3F7のエピトープマッピング



- A) Single amino acids where mutated in murine FXII and variants expressed in Freestyle 293 cells, affinity purified and analyzed for binding to 3F7 by Western blotting. Stripped membranes were re probed with anti-6xHIS antibodies to confirm equal protein loading.
- B) Rescue of rat FXII (Rat-FXII-8His), and a rat FXII variant in which residues 397 and 437 were mutated to their murine orthologous (Rat-FXII-8His K397N/K437I) were probed with 3F7 in western blot analysis (upper panel). Anti- 6xHis antibodies confirmed equal protein loading (lower panel).
- C) The key 3F7 epitope residues (D397 (①) and V437 (②)) were mapped onto the recently published crystal structure of FXII protease domain. The surface exposed catalytic triad residues H393 (③) and S544 (④) are also shown.

図2Aに示すように、3F7はN397K及びI437変異体に結合することができず、これらの残基が3F7/FXIIa相互作用に重要であることを示している。これらの残基の重要な役割を確認するために、レスキュー法によりラットFXIIの2つの残基をオルソログのマウス残基に変異させた。ラットFXIIのK397NとK437Iの交換は、この変異体への3F7結合を可能にするのに十分であり(図2B)、これらのアミノ酸残基が3F7エピトープに重要であることが確認された。

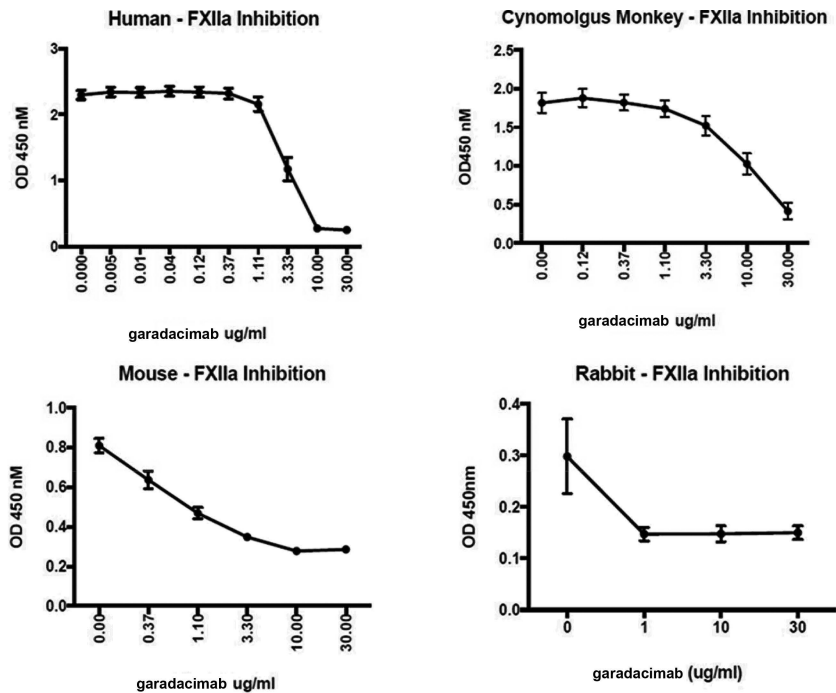
ヒトFXIIプロテアーゼドメインの結晶構造上の残基397と437のマッピングにより、これらの残基は表面に露出し、触媒三残基に該当するH393とS544に近接していることがわかった(図2C)。このことは、活性化したFXIIの触媒部位に結合し、その活性を強力に障害する3F7とガラダシマブの役割を裏付けている。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 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¹³⁾

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。

図3 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



FXIIa activity in A) human (n=28), B) monkey (n=8), C) mouse (n=7) and D) rabbit (n=4) plasma was assessed by stimulating diluted plasma samples with 1 ug/ml of dextran sulphate.

カニクイザルはヒトと同様な FXII 活性を示し、ガラダシマブ濃度 0 μ g/mL で高い光学濃度 (OD 値) を示した。対照的に、マウス及びウサギは FXII 活性が非常に低かった。これは、これらの動物種では血中 FXII の基礎濃度が低く、ヒト及びサルは同程度の濃度 (約 30 μ g/mL) を示したことと関連している可能性がある (図 3)。

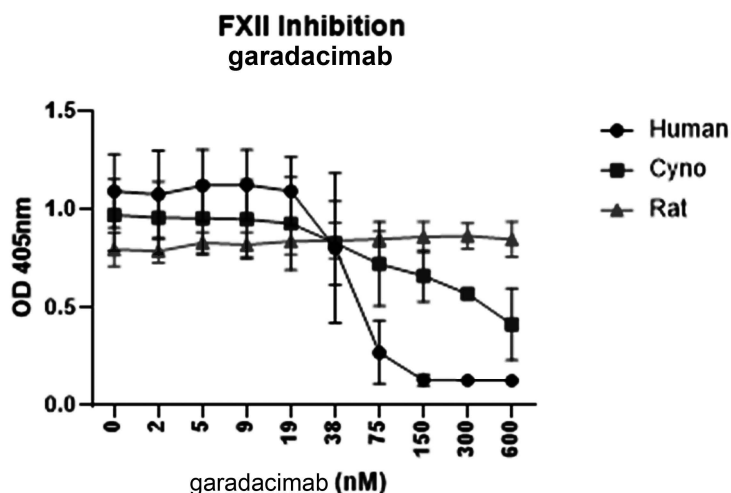
試験したすべての動物種において、ガラダシマブは用量依存的に FXIIa を阻害することができた。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 非ヒト動物種におけるガラダシマブの結合と有効性¹³⁾

ガラダシマブのカニクイザル及びラットの FXII への結合及び活性化阻害作用をヒト FXII と比較して検討した。すべての動物種の血漿サンプルを、漸増濃度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。

図4 FXIIa の発色性活性



Inhibition of FXIIa activity with garadacimab was measured with a chromogenic-based assay. Human (n=3), cyno (n=2) and rat (n=2) plasma sample were incubated with increasing garadacimab concentrations for 5 min prior to activation of the plasma with dextran sulfate (10 μ g/mL). 5 min later FXII chromogenic substrate was added and samples measured spectrophotometrically at 405 nm.

ヒト及びカニクイザルの血漿サンプルでは、同程度の濃度のガラダシマブで FXIIa 阻害作用が認められた。しかし、ラット FXII に対する阻害作用は認められず、ラット FXII に対してガラダシマブは交差反応性を示さなかった (図4)。

したがって、これらのデータはラットが薬理的に適切な動物種ではないことを示している。

5) ガラダシマブのヒト FXII に対する特異性¹³⁾

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。

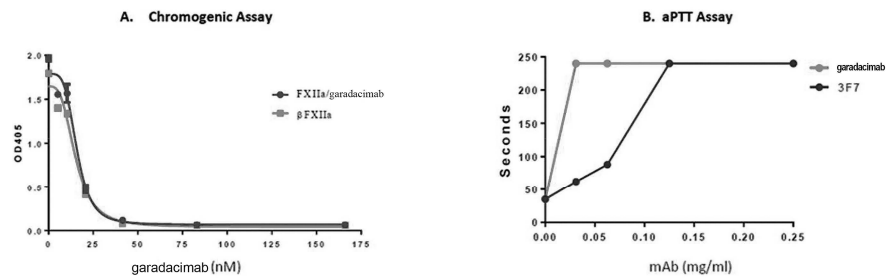
ガラダシマブは強力な FXII 阻害薬であり、酵素：抗体の比率を 1：0.5 でインキュベートすると、触媒活性 (FXIIa 及び β FXIIa) を 100%阻害した。一方、構造的に関連するセリンプロテアーゼの阻害作用について、酵素と抗体の比率を 1：500 まで上げて試験したところ、どのプロテアーゼについても、試験したガラダシマブの最高濃度においても 50%阻害濃度 (IC₅₀) に達しなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

6) *In vitro* FXIIa アミド分解活性及び aPTT 測定¹³⁾

ガラダシマブの阻害作用は、精製したヒト FXIIa 及び β FXIIa 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。

図 5 抗 FXIIa 抗体の *in vitro* 効力試験



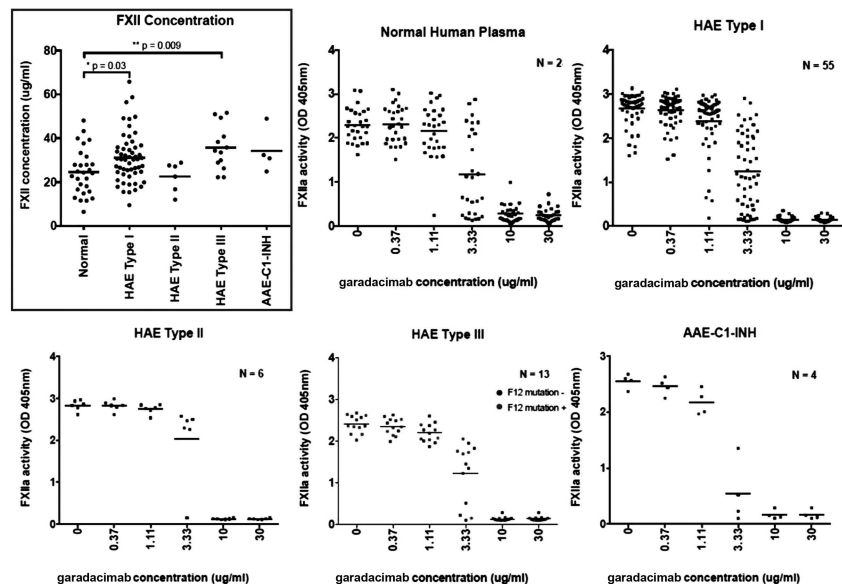
- A) garadacimab inhibition of human FXIIa and β FXIIa amidolytic activity.
 B) Dose-dependent prolongation of aPTT clotting time in human plasma with garadacimab and the parental 3F7 antibody.

ガラダシマブは、ヒト FXIIa と β FXIIa の両方のアミド分解活性に対して強い阻害作用を示した (図 5A)。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 倍強かった (図 5B)。

7) ガラダシマブの正常ヒトドナー並びに HAE I/II 型、nC1-INH-HAE 及び AAE-C1-INH 患者の活性化血漿における FXIIa 発色性活性阻害作用¹³⁾

ガラダシマブによる血漿サンプル中の FXIIa 活性阻害は、発色性合成基質法により測定した。

図 6 ガラダシマブの正常ヒトドナー、HAE I/II/III 型及び AAE-C1-INH 患者の活性化血漿における FXIIa 発色性活性に対する阻害作用



Abbreviations : AAE-C1-INH=acquired angioedema

VI. 薬効薬理に関する項目

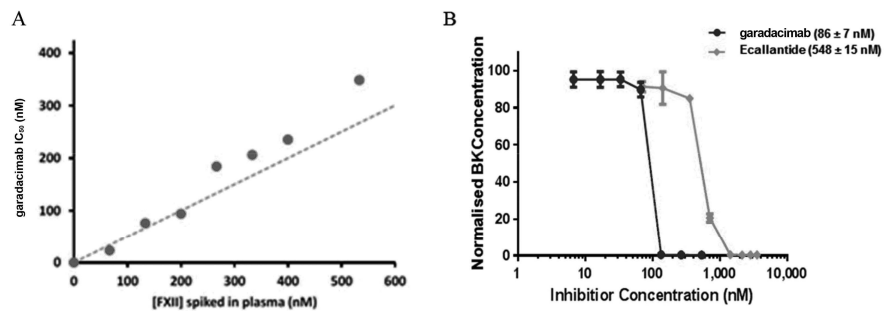
ガラダシマブは、正常ヒト血漿、HAE I/II型、nC1-INH-HAE (HAE III型) 及びAAE-C1-INH患者の血漿のDXSによる活性化後のFXIIa発色性活性を強力に阻害する。DXSは、FXIIの初期接触相活性化によりカリクレイン・キニン経路を活性化し、HAE発作の開始を模してBKを介した病的腫脹をもたらす。これらの実験では、血漿を1:9に希釈した。FXII T309K/R変異を有するnC1-INH-HAE患者の血漿を含む試験したすべての血漿サンプルについて、FXII発色性活性はガラダシマブ10 μ g/mLで強く阻害された(図6)。試験したサンプルにおけるFXII濃度の範囲(図6黒枠内)を考慮すると、完全な阻害にはFXIIに対するガラダシマブのほぼ等モル濃度が必要であると考えられる。これは、精製FXIIaを用いた発色性合成基質法で認められた結果と同様である(図5A)。

8) 接触相活性化後のヒト血漿におけるBK産生阻害¹³⁾

ガラダシマブは、接触相活性化後の血漿(正常人及びHAE患者)においてFXIIa発色性活性を強く阻害したが、濃縮血漿の色が発色性合成基質法を妨害したため、未希釈の血漿を試験することができなかった。臨床におけるガラダシマブの効果をよりよくモデル化するために、BK測定用の高感度質量分析法を開発した。BKはカリクレインによる高分子キノノーゲンの切断後に産生される最終的な血管作動性ペプチドで、HAE発作における浮腫の原因であることが一般的に認められている。

未希釈のヒト血漿は、ガラダシマブ及び同位体標識内部BK標準物質を添加する前に、BK分解を最小限に抑えるための阻害薬のカクテルで処理し、定量を容易にした。血漿の活性化を100 μ g/mLのDXSで開始し、産生したBKをメタノールで抽出し、回収した内部標準物質を用いて定量した。

図7 ガラダシマブの接触相活性化後の血漿中BK産生阻害作用



- A) Titration of FXII deficient human plasma with human FXII zymogen and correlation with garadacimab inhibitory activity.
B) Comparative potency of garadacimab with a current HAE product, ecallantide (IC₅₀ values in Figurekey).

ガラダシマブは、100 μ g/mL DXSによる強固な接触相活性化後のヒト血漿中のBK産生を完全に阻害した(図7)。ガラダシマブのIC₅₀値をFXII濃度に対してプロットすると、線形相関が認められた(図7A)。さらに、この線形相関は、実験データが理論的な2:1の点線とほぼ一致することによって明らかのように、FXII:モノクローナル抗体(mAb)が2:1であることと一致している。この比率は、各抗原結合フラグメント(フラグメント抗原結合; Fab)アーム上に2つのFXIIa結合部位を有するガラダシマブの構造及び分子デザインと合致する。したがって、カリクレイン・キニン系活性化のエンドポイントの一つであるBKを測定することにより、ガラダシマブのIC₅₀値がFXII濃度に直線的に依存し、これはFXII:mAb比2:1に従うことが実験的に示されている。

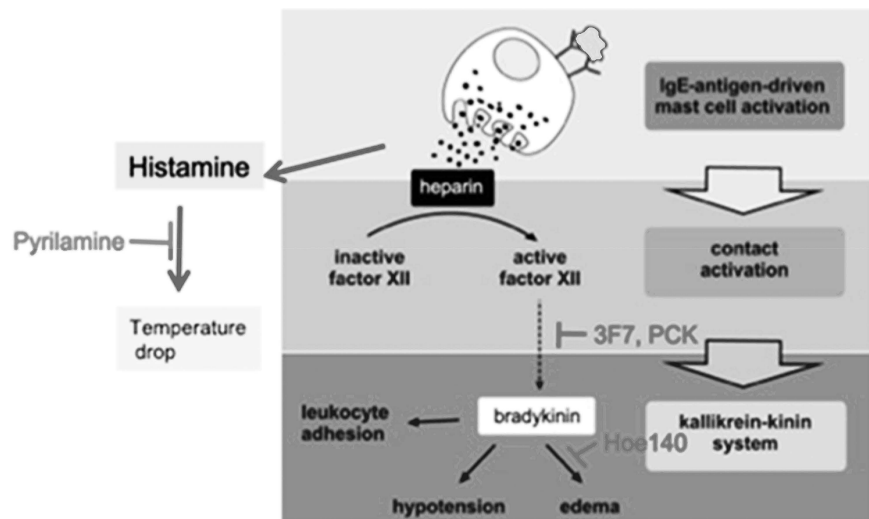
VI. 薬効薬理に関する項目

健康な被験者から採取したヒト血漿をプールして用いると、ガラダシマブのBK産生阻害作用は、HAEの治療に用いられる承認品の一つであるカリクレイン阻害薬のecallantide（国内未承認）と比較して有意に強かった（図7B）。

9) 3F7の受身全身性アナフィラキシー（PSA）及び受身皮膚アナフィラキシー（PCA）における肥満細胞のヘパリン誘発浮腫抑制作用¹³⁾

HAE発作がカリクレイン・キニン系の活性化に伴って産生されるBKを介することは文献上一般的に認められているが、その発作の誘因は必ずしも明らかではない。FXII依存性の免疫グロブリンE（IgE）を介した肥満細胞の活性化のマウスモデルは、*in vivo*でヘパリンによるBK産生により血管透過性を高めることが示されている（図8）。

図8 肥満細胞由来ヘパリンによるBKを介する浮腫の誘発



Abbreviations : 3F7=anti-FXIIa parental antibody ; Hoe 140=a bradykinin receptor inhibitor ; PCK=H-D-Pro-Phe-Arg-chloromethyl ketone, a non-specific FXIIa inhibitor ; Pyrilamine=an anti-histamine H1 receptor antagonist

Immunity. 2011 ; 34 (2) : 258-68 より改変

患者を対象とした最近の研究で、これらの知見が支持され、FXIIにより開始される接触相の活性化がアナフィラキシーに寄与していることが示された。

PSAモデルでは、3F7はBKを介した浮腫形成の強力な阻害薬であり、Hoe140（イカチバント）及びH-D-Pro-Phe-Arg-クロロメチルケトン（非特異的FXIIa阻害薬、[PCK]）と比較して高い効力を示した（図9）。患者におけるHAE発作は一般に身体の特定の部位に限局しているため、局所的な浮腫モデルとしてPCAアッセイにおける3F7の治療効果も検討した。（図10B）に示すように、3F7は、浮腫形成を用量依存的に阻害した。検討したすべての阻害薬が同等の阻害を示したPSAモデルと比較して、PCAモデルにおいて3F7はより強力な効力を示した（図10C）。

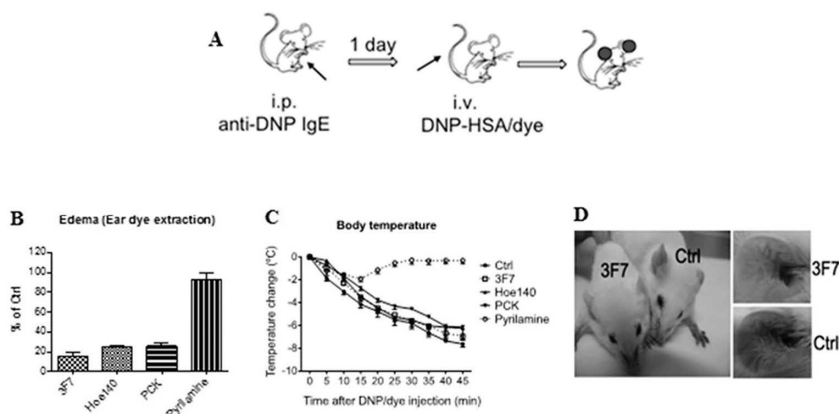
現在承認されているHAEの治療薬であるイカチバント及びecallantide（国内未承認）は、分子量が小さい化学物質であるため血中半減期が短く、投与後急速に作用が消失する。3F7とガラダシマブはモノクローナル抗体であり、その性質上、血中半減期が長いいため、PCA誘発の10分前又は4時間前に阻害薬を投与して、浮腫抑制を延長する可能性があるかを検討した（図10C）。3F7は10分前又は4時間前の投与に関わらずその活性をすべて

VI. 薬効薬理に関する項目

保持していたが、他の阻害薬は PCA の 4 時間前に投与すると一部又はすべての活性が失われた。この結果は、ガラダシマブが浮腫を長時間抑制する可能性を有することを裏付けるものである。

その後の試験で、抗体 3F7 とガラダシマブをマウス PCA モデルで比較した (図 11)。このモデルでは、どちらの抗体も浮腫の形成を有意に抑制したが、3F7 は試験した 3F7 の最高用量においてガラダシマブよりも高い効力を示した。

図 9 3F7 の PSA モデルにおける肥満細胞へパリン誘発浮腫抑制作用

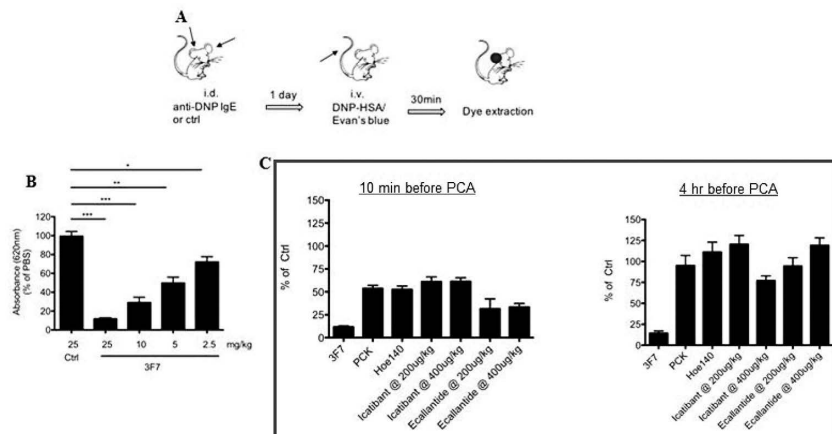


Abbreviations : 3F7=anti-FXIIa parental antibody ; Ctrl=control ; DNP=dinitrophenyl ; HSA=human serum albumin ; IP=intraperitoneal ; PCK=H-D-Pro-Phe-Arg-chloromethyl ketone, a non-specific FXIIa inhibitor ; PSA=Passive systemic anaphylaxis.

- A) To induce systemic anaphylaxis, mice were sensitized by intraperitoneal (IP) injection of 1 mg/kg anti-dinitrophenyl IgE for 24 h. Anaphylaxis was initiated by intravenous (tail vein, IV) injection of 200 μ l of 0.5% Evans blue solution containing 200 μ g of DNP-HSA 40 minutes after the antigen challenge, increase in vascular permeability was evaluated by dye extraction of the ear skin, which was conducted in 0.5 mL dimethylformamide at 55°C overnight. The absorbance of the extracted dye was measured with a spectrophotometer at 620 nm.
- B) Ten minutes or 30 minutes prior to the induction of anaphylaxis the bradykinin receptor inhibitor Hoe 140 (175 μ g/kg, IV), the non-specific FXIIa inhibitor PCK (8mg/kg IV), or the anti-histamine H1 receptor antagonist pyrilamine (2.5mg/kg, IV) were administered. Four hours prior to the induction of anaphylaxis, 3F7 (0.5mg, IP) was administered. Edema was evaluated as described in part A.
- C) Animals treated as described in part B were monitored for body temperature following anaphylaxis induction. Only the anti-histamine pyrilamine stabilized body temperature.
- D) Visualization of 3F7-mediated inhibition of vascular permeability and edema in the PSA model.

VI. 薬効薬理に関する項目

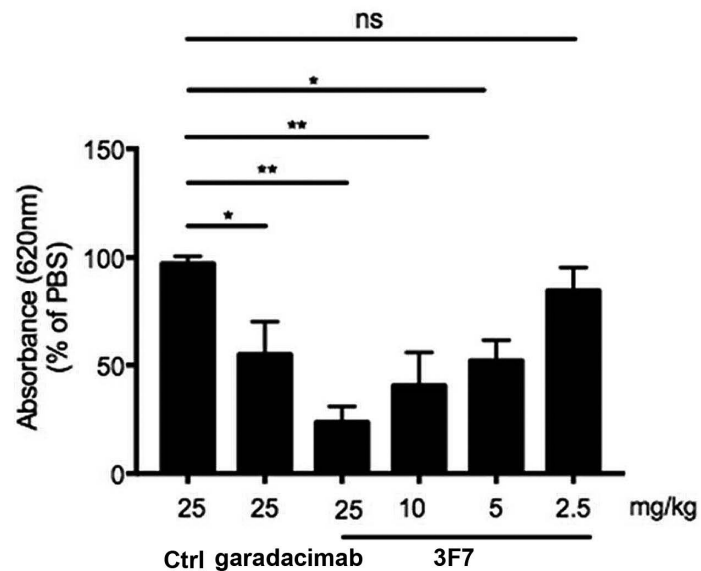
図 10 3F7 の PCA モデルにおける肥満細胞へパリン誘発浮腫抑制作用



Abbreviations : Ctrl=control ; DNP=dinitrophenyl ; HSA=human serum albumin ; ID=intradermal ; IP=intraperitoneal ; IV=intravenous ; PCA=Passive cutaneous anaphylaxis ; PCK=H-D-Pro-Phe-Arg-chloromethyl ketone;

- A) To induce local cutaneous anaphylaxis, 20ng of anti-DNP IgE in 10µl of saline were intra-dermally injected into ear skin. The PCA reaction was induced 24 h later by an IV administration of 100µg DNP-HSA in 200µl of 0.5% Evan blue. After 30 minutes the mice were sacrificed and increase in vascular permeability was assessed in the ear skin as described in the PSA model (図 10A).
- B) Four hours prior to antigen challenge, 3F7 (2.5–25mg/kg) was administered IP and edema quantified in comparison to PBS treated animals.
- C) Effectiveness of inhibitors administered 10 minutes or 4 hours prior to induction of PCA. Doses used for 3F7, PCK and Hoe 140 as detailed in (図 10B).

図 11 マウス PCA モデルにおける 3F7 及びガラダシマブの作用



Abbreviations: 3F7=anti-FXIIa parental antibody; garadacimab=affinity-matured anti-FXIIa antibody; Ctrl=isotype control antibody; PBS=phosphate buffered saline

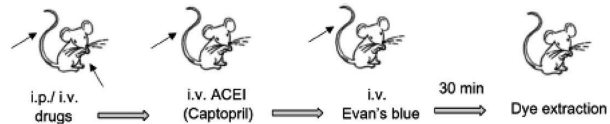
VI. 薬効薬理に関する項目

10) C1-INH 欠損マウスにおける ACEi 誘発浮腫の抑制¹³⁾

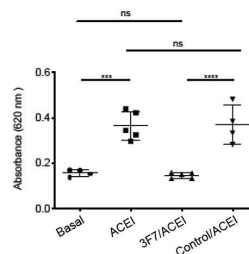
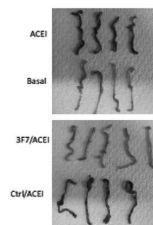
3F7 及びガラダシマブはいずれも、ACEi 誘発浮腫マウスモデルにおいて、0.5mg/kg 以上の用量で浮腫を消失させた (図 12)。3F7 抗体では、最大阻害に必要な抗体量は、0.5mg (約 25mg/kg) が必要であった PCA モデルと比較して、約 40 倍少なかった (図 10B)。

図 12 C1-INH 欠損マウスにおける ACEi 誘発血管性浮腫に対する 3F7 及びガラダシマブの作用評価

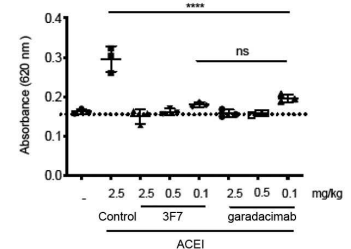
A



B



C



Abbreviations : IP=intraperitoneal ; IV=intravenous ; mAb=monoclonal antibody ; NS=no significance ; PSA=Passive systemic anaphylaxis.

A) Mice were treated intravenously with 2.5mg/kg of ACEi captopril (Sigma). Five minutes later, Evans blue dye (30mg/kg) in saline was injected into mice via the tail vein. After 30 minutes, colons were removed and Evans blue extracted with 0.5ml dimethylformamide at 55°C overnight and quantitated spectrophotometrically at 620nm as described for the PSA models (図 9A).

B) Captopril treatment results in significant edema in mouse colons which is completely inhibited by 3F7 (IP) given 4 hours prior to captopril/dye administration. Isotype control antibody showed no effect on edema. Statistically significant differences in values between groups were calculated using Ordinary One-way ANOVA with the Tukey's test for multiple comparisons. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

*, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001. All data is expressed as the mean±SD.

C) garadacimab shows comparable efficacy to 3F7 in this mouse model.

(3) 作用発現時間・
持続時間

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、国際共同第Ⅲ相試験 (3001 試験) 参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

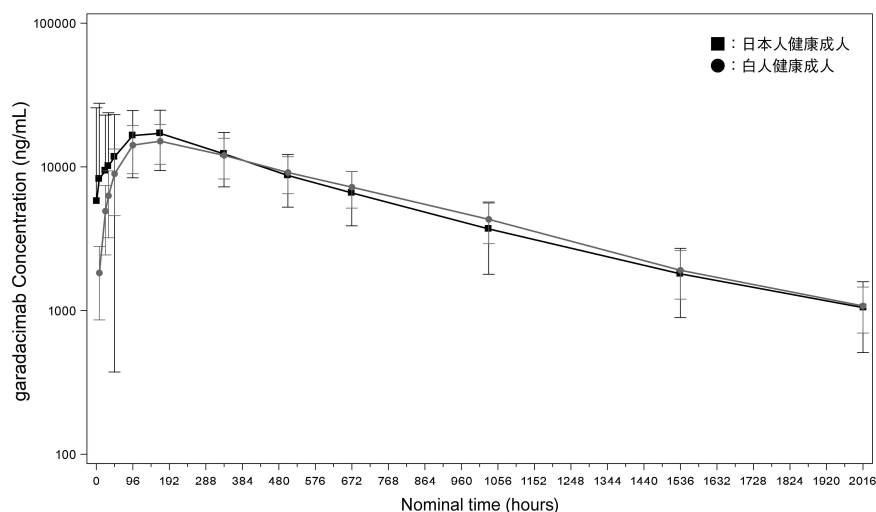
第 I 相試験のファーマコメトリクス解析の結果、ガラダシマブ濃度の上昇に伴って FXIIa が介在するカリクレイン活性の阻害が亢進することが示され、EC₅₀ は 14.9µg/mL と推定された⁴⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁴⁾

日本人健康成人（12 例）及び体重を一致させた白人健康成人（13 例）に本剤 200mg を単回皮下投与したときのガラダシマブの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人健康成人及び体重を一致させた白人健康成人に本剤 200mg 単回皮下投与後のガラダシマブ濃度（ng/mL）の平均値（標準偏差）の推移



日本人健康成人に本剤 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)

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（標準偏差）を示す。

体重を一致させた白人健康成人に本剤 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)
168 (96, 340)	15.4 (4.7)	10,600 (4,020)	11,900 (3,610)	0.019 (0.007)	12.1 (4.3)	457 (56)

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（標準偏差）を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与⁴⁾

①国際共同第Ⅲ相試験において、遺伝性血管性浮腫1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とおりであった。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 ($\mu\text{g/mL}$)、平均値 (標準偏差)	10.5 (4.00)	8.60 (3.91)	8.39 (3.81)	8.69 (3.93)	8.20 (4.37)	8.09 (4.28)

②1001試験、1003試験、2001試験、3001試験及び3002試験の併合データによる母集団薬物動態解析では、本剤の初回用量400mgを皮下投与され、以降200mgを月1回皮下投与されたHAE患者の定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおり推定された。

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回皮下投与したモデルにより予測した定常状態の薬物動態パラメータ

t_{max} (h)	$C_{\text{max,ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{min,ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{\text{tau,ss}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
140 (30.0, 185)	20.5 (9.66)	8.94 (4.64)	9,920 (4,470)	0.0243 (0.0122)	8.36 (5.55)	442 (120)

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（標準偏差）を示す。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

1001試験、1003試験、2001試験、3001試験及び3002試験の併合データによる母集団薬物動態解析では本剤の血漿クリアランスの平均値（95%CI）は0.0243（0.0122）L/hと推定された。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積	1001 試験、1003 試験、2001 試験、3001 試験及び 3002 試験の併合データによる母集団薬物動態解析では、見かけの分布容積の平均値 (95%CI) は 8.36 (5.55) L であった。
(6) その他	該当資料なし
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	
(1) 解析方法	第 I 相試験である 1001 試験及び 1003 試験、第 II 相試験である 2001 試験、並びに第 III 相試験である 3001 試験及び 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 モデル構築を構築した。なお、3002 試験には、2001 試験及び 3001 試験から移行した継続被験者に加え、新規登録被験者も含む。 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 ⁴⁾ 。
(2) パラメータ変動要因 ⁴⁾	<u>体重の影響</u> 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、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。以上のことから、体重の影響に臨床的な意義はなく、本剤では固定用量の投与が適切であると考えられる。 <u>年齢の影響</u> 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。 第 III 相試験 (3001 試験及び 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、青少年被験者と成人被験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で曝露は同程度であった。モデルを用いて年齢の影響を検討した結果、青少年、成人及び高齢者における本剤の 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 被験者を対象とした母集団 PK/PD 解析において、年齢は、解析した年齢範囲 (12~73 歳) 内で、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ず、その影響に臨床的な意義はなかった。 <u>性別の影響</u> 併合 PK データセットには、男性 HAE 被験者 62 例及び女性 HAE 被験者 111 例が含まれた。 HAE 被験者の PK の比較では、本剤の PK に性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ず、その影響に臨床的な意義はなかった。 <u>人種及び民族の影響</u> 1003 試験では、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。3001 試験では、本剤の C_{trough} 及び FXIIa が介

VII. 薬物動態に関する項目

在するカリクレイン活性の阻害は、日本人被験者と外国人被験者で同程度であった。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、日本人被験者、中国人被験者及び非アジア人被験者で同程度であった。

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 被験者の 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ず、その影響に臨床的な意義はなかった。

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。したがって、肝機能又は腎機能の違いに基づく用量調節は不要である。

4. 吸収⁴⁾

母集団薬物動態解析で得られた HAE 患者における本剤皮下投与後の t_{max} は約 6 日であった。

（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）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（外国人データ）。

バイオアベイラビリティ：

ガラダシマブの同じ用量間（1、3 及び 10mg/kg）で静脈内投与と皮下投与と比較することにより（被験者間比較）、絶対的バイオアベイラビリティを算出した。1、3 又は 10mg/kg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 63.3、54.3 及び 42.4%であった。

また、母集団薬物動態解析で得られた絶対的バイオアベイラビリティは 39%であった。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

（参考）

ウサギを用いた皮下及び静脈内投与による出生前及び出生後の発生並びにトキシコキネティクス試験

胎児と母動物の血漿中薬物濃度比はガラダシマブの皮下投与後で 0.0197～0.0653、静脈内投与後で 0.0281 であった。妊娠 29 日における胎児の血漿中薬物濃度は 10 及び 30mg/kg/日の皮下投与で母動物の 76.6～136.6%であったが、100mg/kg/日の皮下投与では母動物の 40.8%であった。ガラダシマブの 100mg/kg/日を静脈内投与した場合、母動物と胎児の血漿中薬物濃度はほぼ同等であった。妊娠 7 日、並びに授乳 18 日及び 38 日に評価したガラダシマブの 100mg/kg/日を皮下投与した場合のバイオアベイラビリティは、それぞれ 38.8%、60.5%及び 70.3%であった¹⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	ガラダシマブはモノクローナル抗体医薬品であり、血漿タンパクへの結合は予想されない ⁴⁾ 。
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	ガラダシマブ代謝経路は明らかにされていない。ヒト型 IgG4/λ モノクローナル抗体であるガラダシマブは、内因性 IgG と同様に異化経路を介して低分子ペプチド及びアミノ酸に代謝されると推察される ⁴⁾ 。
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	母集団薬物動態解析で得られた HAE 患者における本剤の CL/F の平均値（標準偏差）は 0.0243（0.0122）L/h であり、 $t_{1/2}$ は約 18 日であった ⁴⁾ 。
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	設定されていない
2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>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</p> </div> <p>(解説) 本剤の有効成分及び添加剤に対し過敏症の既往歴がある場合には、アナフィラキシー等の重篤な有害事象を発現する可能性があるため設定した。</p>
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	設定されていない
5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>8.1 本剤の臨床試験は、HAE患者における急性発作の長期的な発症抑制に対する有効性及び安全性を確認する目的で実施されており、本剤の急性発作に対する治療効果は確認されていないことから設定した。</p> <p>8.2 自己投与の適用に関する妥当性の判断や患者教育に関する事項は十分に留意すべき事項であることから、他剤の電子添文を参考に記載した。</p>
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
(1) 合併症・既往歴等のある患者	設定されていない
(2) 腎機能障害患者	設定されていない
(3) 肝機能障害患者	設定されていない
(4) 生殖能を有する者	設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>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¹⁴⁾。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。</p>
	<p>(解説)</p> <p>妊婦に対する本剤使用のデータは限られていること、一般にヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られていること、また非臨床試験において胎盤通過が確認されていることから設定した。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)</p> <p>AUC 比較で臨床曝露量の約 53 倍の曝露に相当する用量を皮下投与した妊娠ウサギの出生前及び出生後の発生に関する試験では、発育中の胎児への影響は認められなかった¹⁴⁾。</p>
(6) 授乳婦	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p>
	<p>(解説)</p> <p>本剤のヒト乳汁への移行は検討していないが、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報告されているため設定した。</p>
(7) 小児等	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>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。</p>
	<p>(解説)</p> <p>12 歳未満の小児等に対する本剤の有効性及び安全性は検討していないことから設定した。</p>
(8) 高齢者	設定されていない
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	設定されていない
(2) 併用注意とその理由	設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 重大な副作用と 初期症状

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。

(2) その他の副作用

11. 副作用

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。

（解説）

海外第Ⅱ相試験（2001 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（3001 試験、3002 試験 [2 回目の中間解析]）において重篤な過敏症反応は認められていないが、一般にモノクローナル抗体の投与はアナフィラキシーを含む重篤な過敏症を引き起こす可能性があることから設定した。

11. 副作用

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）

（解説）

本剤の CCDS に基づき、遺伝性血管性浮腫 1 型又は 2 型の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相ピボタル試験（3001 試験：多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験）で報告された有害事象のうち、電子添文に記載する副作用と特定した事象の発現頻度を示した。

◆ 〈副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〉

承認時までの副作用発現頻度（3001 試験）

	本剤200mg群 (N=39) n (%) E	プラセボ群 (N=25) n (%) E	計 (N=64) n (%) E
器官別大分類※ 基本語			
副作用	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、N=安全性解析対象集団の被験者数、n=副作用を発現した被験者数

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。

※ MedDRA version 25.0 を用いてコーディングした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

承認時までの副作用発現頻度（3002 試験）

	本剤200mg群 (N=161) n (%) E	
器官別大分類 基本語		
副作用	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、N=安全性解析対象集団の被験者数、n=副作用を発現した被験者数

※ データカットオフ日：2023年2月13日

※ MedDRA version 25.1 を用いてコーディングした。

承認時までの副作用発現頻度（2001 試験）

治療期 1 (G1-INH HAE 被験者)						
	盲検投与群				非盲検投与群	
	本剤 75mg N=9	本剤 200mg N=8	本剤 600mg N=7	プラセボ N=8	本剤 400mg N=6	
	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E
副作用	2 (22.2) 2	1 (12.5) 3	5 (71.4) 7	3 (37.5) 6	3 (50.0) 11	
注射部位疼痛			3 3		1 4	
注射部位そう痒感		1 2		1 1		
注射部位紅斑		1 1	1 2	2 2		
注射部位腫脹			1 1			
注射部位蕁麻疹					1 2	
注射部位反応	1 1				1 1	
蕁麻疹	1 1					
発疹			1 1			
悪心				1 1		
筋肉痛				1 1		
頭痛				1 1	1 4	
	FXII HAE 患者 本剤 600mg N=3			PLG HAE 患者 本剤 600mg N=3		
	n (%) E			n (%) E		
副作用	1 (33.3) 1			0 (0.0) 0		
注射部位反応	1 1					

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

治療期 2 (C1-INH HAE 被験者)					
非盲検投与群 N=38					
		本剤 200mg 注1)		本剤 200/600mg	
		n	E	n	E
副作用		2	4	6	17
注射部位疼痛				1	2
注射部位紅斑		1	1	3	6
注射部位内出血				1	1
悪心					
筋肉痛					
頭痛		1	1	2	3
挫傷		1	2	1	1
腹痛				1	1
浮動性めまい				1	1
四肢痛				1	1
光視症				1	1
		FXII HAE 患者		PLG HAE 患者	
		本剤 600mg N=2			
		n (%)	E	治療期 2 に移行せず	
副作用		0 (0.0)	0		

E=件数、N=安全性解析対象集団の被験者数、n=副作用を発現した被験者数

※ MedDRA version 24.1 を用いてコーディングした。

注 1) 600mg を投与されていない被験者

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

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。[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。

(解説)

14.1.1 本剤を使用する前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻すこと。薬液が冷たい場合、注射部位に不快感を生じることがある。

14.1.2 薬液確認窓から薬液に濁りがなく、黄色～黄褐色の澄明又は僅かに混濁した液であることを確認すること。

オートインジェクターに破損、薬液漏れがある場合は、使用しないこと。

薬液に変色、混濁、浮遊物が認められる場合や、薬液が凍結している場合は、使用しないこと。

薬液中に気泡が見られることがあるが、これは正常であり、問題ない。

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。腹部の場合は、臍から2cm以内を避けること。

14.2.2 臍、ほくろ、傷跡、あざには注射しないこと。また、傷、発疹、発赤、硬結、圧痛がある部位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。

14.3.1 製剤の品質を維持するため、家庭での保管方法に関する注意事項を遵守すること。

14.3.2 使用後の製剤を適切に廃棄できるよう、患者に指導すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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¹⁵⁾。

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。

（解説）

15.1.1 併合解析（3001 試験、3002 試験 [2 回目の中間解析]、2001 試験）において、本剤 75mg 以上を投与された HAE 被験者の抗薬物抗体の累積発現割合は 2.9%（172 例中 5 例）であったことから設定した。

15.1.2 本剤は aPTT 測定法との相互作用及び活性化第Ⅻ因子の阻害作用により aPTT を延長する可能性があることから設定した。併合解析（3001 試験、3002 試験 [2 回目の中間解析]、2001 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 aPTT の延長が認められ、このうち、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 例であった。

aPTT 延長がみられた 11 例のうち、MedDRA の出血（SMQ）を用いた検索により特定された出血関連事象は 1 例で、第Ⅱ相試験（2001 試験）の治療期 2（本剤 200mg 投与）において挫傷が報告された。当該被験者における aPTT の延長は第Ⅲ相試験（3002 試験）の Month 6 で報告されており、約 1 年間の間隔があることから、事象の発現時期が異なることについて補足の説明を記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁶⁾

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、一回換気量、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

(3) その他の薬理試験

血栓症

マウス及びウサギの適切な血栓及び出血モデルを用いて、ガラダシマブ及び3F7の抗血栓作用（及び出血リスクの増加の可能性）を評価した。

1) 3F7の出血リスクと実験的血栓症抑制作用（参考情報）^{17, 18)}

FXIIa は凝固の内因性経路も活性化するので、3F7 のマウス頸動脈に惹起される血栓症に対する抑制作用を検討した。

3F7（用量 5mg/kg 以上）は、FXIIa 凝固活性を消失させる一方で、マウス塩化鉄（Ⅲ）（FeCl₃）誘発血栓症モデルにおいて血管閉塞を完全に抑制した。さらに、3F7 は試験した最高用量（30mg/kg）において、プロトロンビン時間（PT）（9.2～13.0 秒）に影響を与えずに aPTT を最大値（125 秒以上）まで用量依存的に延長させた。FXIIa を薬理的に阻害しても、血栓症を完全に抑制し、FXIIa を最大に阻害する用量（5 及び 25mg/kg）で止血能は低下しなかった。

さらに、3F7 の抗凝固作用について、動静脈シャントモデルを用いたウサギでの試験も実施された。シャントは左頸動脈と右外頸静脈を結び、血栓形成を評価するためのガラスマイクロチャンバーを備えている。生理食塩液を投与した対照群では、平均重量 126±23mg の血栓で 9～11 分以内にチャンバーが閉塞した。一方、ヘパリン（300IU/kg）又は 3F7（7mg/kg）を投与したウサギでは、60 分の灌流時間内にシャントは閉塞せず、3F7 を投与した 1 例の動物で重量 2mg の微小血栓が検出されたのみであった。ヘパリン及び 3F7 は同様の血栓予防作用を示したが、止血作用は異なっていた。ヘパリンは出血時間を大幅に延長し、皮膚切開及び標準化された腎臓の傷からの出血を増加させた。一方、皮膚及び腎臓の傷からの出血は、生理食塩液を投与した対照と比較して 3F7 を投与したウサギでは増加しなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

3F7 の抗血栓作用についてもウサギを用いて検討した。この研究では、体外式膜型人工肺 (ECMO) の心肺バイパスシステムが FXII を容易に活性化し、フィブリンの産生と血栓症を引き起こすことが示された。ウサギには ECMO 開始の 5 分前にヘパリン (50IU/kg) 又は 3F7 (7mg/kg) を単回ボラスで前投与した。どちらの投与も、6 時間の試験期間中、回路内の血栓を抑制した。生理食塩液を前投与した動物は、実験開始後 5 分以内に著しい血栓症が認められた。3F7 及びヘパリンはともに強固で長時間の血栓予防作用を示したが、ヘパリン投与動物は生理食塩液投与対照動物に比べ、出血 (皮膚及び爪上皮出血時間並びに総出血量) が有意に増加した。3F7 を投与したウサギは出血リスクの増加を示さず、傷口からの出血の増加が明らかであったヘパリン投与ウサギとは対照的であった。まとめると、3F7 はマウス及びウサギにおいて、出血リスクを増加させることなく実験的血栓症を抑制する。

2) ガラダシマブのウサギの同時血栓症モデルにおける作用 (参考情報)¹⁸⁾

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 FeCl_3 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。 FeCl_3 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 IV 投与した。

ガラダシマブ投与動物 5 例は、いずれも FeCl_3 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。等張生理食塩液を投与したウサギのうち 1 例では、90 分の観察期間内に動脈閉塞は検出されなかった。この生理食塩液対照群の残りの 4 例では、最初の閉塞 (すなわち、最初の大腿動脈閉塞) までの平均時間は 28 ± 5 分であった。LMWH を投与したウサギのうち、2 例は動脈閉塞を示さなかった。このグループの残りの 3 例は、2 本の大腿動脈のうち 1 本が安定して閉塞していた。これらの動物では、最初の閉塞までの平均時間は 37 ± 10 分であった。

生理食塩液対照と比較すると、ガラダシマブ投与後の平均静脈血栓湿重量及び血栓スコアには統計的に有意な差は検出されなかったが、LMWH は静脈血栓症を有意に減少させた。FXIIa 活性は、ガラダシマブ投与ウサギで完全に阻害された。ガラダシマブ又は LMWH のいずれかを投与すると、aPTT 及び全血凝固時間が延長し、PT は変化しなかった。

凝固への影響の評価と並行して、止血に対する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) で差がなかったが、LMWH 投与群では止血時間が延長された (28.0 ± 4.5 分)。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 ($3.2 \pm 1.6\text{mL}$) とガラダシマブ投与群 ($2.0 \pm 1.7\text{mL}$) の間で差がなかったが、LMWH 投与群 ($16.2 \pm 7.4\text{mL}$) では明らかかつ統計的に有意な増加が認められた。

結論として、生理食塩液を投与した対照群と比較し、ガラダシマブを 10mg/kg 投与したウサギにおいて、 FeCl_3 誘発動脈血栓症は完全に抑制されたが、うっ血による静脈血栓症は抑制されなかった。さらに、出血リスクの増加も認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

3) ガラダシマブのマウスの動脈血栓モデルにおける作用 (参考情報)¹⁸⁾

ガラダシマブの止血への影響を、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。この閉塞率の低下は、ガラダシマブ 2.5mg/kg で統計的に有意であった。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。頸動脈閉塞までの平均時間は、ガラダシマブの用量増加に伴い延長し、ガラダシマブの 2.5mg/kg で統計的に有意であった。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。ガラダシマブの用量を増やすと、平均 aPTT が増加し、平均 FXIIa 活性が低下したことから、投与動物におけるガラダシマブの薬理活性がさらに裏付けられたが、PT には影響が認められなかった。LMWH の 200IU/kg 投与では、本モデルにおいて動脈閉塞率が 50%となり、部分的に止血への影響が認められた。

結論として、ガラダシマブは FeCl₃ 誘発動脈血栓症モデルマウスにおいて止血への影響を示した。

4) ガラダシマブのマウス尾端出血モデルにおける止血への影響 (参考情報)¹⁸⁾

マウスにおける止血に対するガラダシマブの影響を尾部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 IV 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有意な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。

要約すると、ガラダシマブはこのマウスモデルで試験した用量では出血リスクの上昇とは関連しなかった。ガラダシマブの 10 倍高用量 (25mg/kg) でも、止血までの時間及び総失血量に統計的に有意な影響は認められなかったことから、本試験の条件下では、ガラダシマブは出血リスクに関して良好な安全性プロファイルを有すると結論された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験の重要性は限定的であり、急性毒性に関する情報は他の種類の毒性試験で得られるため、単回投与毒性試験は実施しなかった。その代替として短期及び長期の反復投与試験の初回投与後の急性症状を評価した（「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。この対応は、急性毒性情報は用量漸増試験又は短期間の用量漸増試験から得られるとする ICH M3 (R2) に沿ったものである。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウスを用いた 8 日間反復静脈内及び皮下投与毒性試験¹⁹⁾

CD-1 マウスにガラダシマブを 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。動物には、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 3 日間隔で 8 日間反復静脈内又は皮下投与した（投与 1、4 及び 8 日）。

評価項目は、トキシコキネティクス（TK）、一般状態、体重、摂餌量、眼底検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、肉眼的観察及び病理組織学的検査とした。

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ず、本試験条件下での無毒性量（NOAEL）は、静脈内投与では 100mg/kg/回、皮下投与では 200mg/kg/回と判断した。

急性症状

ガラダシマブを静脈内投与及び皮下投与した時の急性毒性を、それぞれ 100mg/kg 及び 200mg/kg の用量まで評価した。いずれの用量においても、投与に関連した毒性は認められなかった。

2) マウスを用いた 4 週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験並びに 8 週間回復性試験¹⁹⁾

CD-1 マウスにガラダシマブを 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。

評価項目は、TK、免疫原性（抗ガラダシマブ抗体）、一般状態、体重、摂餌量、Irwin による神経・行動学的スクリーニング、眼科学的検査、血液学的検査（末梢血）、血液生化学的検査、臓器重量、肉眼的観察及び病理組織学的検査とした。

ガラダシマブ投与に関連した一般状態変化及び死亡（異種ヒトタンパク質であるガラダシマブの反復静脈内投与に起因するアナフィラキシーによるものと考えられた）を除き、すべての用量レベル（3、10、30 及び 100mg/kg/回の静脈内投与、並びに 60 及び 200mg/kg/回の皮下投与）においても、毒性学的意義のある所見は認められなかった。本試験条件下では、低用量（3mg/kg/回）の静脈内投与を早期に中止したため、静脈内投与の NOAEL を求めることはできなかった。皮下投与の NOAEL は 200mg/kg/回と判断した。

急性症状

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。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

3) マウスを用いた4週間反復静脈内投与忍容性試験¹⁹⁾

本試験は CD-1 マウスを用いた 4 週間反復投与毒性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た。

本試験では、雌雄の CD-1 マウスを 4 群に割り付け、投与回数・間隔は、4 週間反復投与毒性試験と同様とした。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容量で投与した。第 2 群には、4 週間反復投与毒性試験で所見がみられたガラダシマブの 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。

試験中、3 例のマウスに以下のような毒性所見が認められた。

第 2 群のガラダシマブ静脈内投与群において、雄動物 1 例が 5 回目の投与後にアナフィラキシーを示した。この動物で認められた一般状態は、4 週間反復投与毒性試験でみられた所見と同様、活動性低下及び浮腫等であった。さらに、体温の著しい低下が観察され、ガラダシマブの静脈内投与でみられる所見がアナフィラキシーに基づくという仮説を支持した。

第 4 群のヒトアイソタイプコントロール Mab を静脈内投与した雄 1 例が、7 回目の投与後にアナフィラキシーを示した。この動物では、上述のガラダシマブを静脈内投与した雄動物と同様に活動低下及び体温低下がみられ、その程度も同程度であった。この結果から、ガラダシマブの静脈内投与でみられたアナフィラキシーは、ガラダシマブの標的 (FXIIa) 及び作用機序とは無関係であり、異種ヒト抗体に対する免疫反応によるものであることが確認された。

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雄 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と体温の低下がみられたが、その後直ちに回復した。この結果から、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の前処置がガラダシマブ投与によるアナフィラキシーの重篤度を軽減し、症状の早期回復につながったことが確認された。その他のすべての動物は、投与の影響を受けなかった。前述した一般状態変化を除き、ガラダシマブ 3mg/kg/回の静脈内投与に関連した毒性学的に意義ある所見は認められなかった。試験終了時にはサイトカインレベル測定、血液学的検査及び肉眼的観察を行ったが、4 週間反復投与毒性試験で観察された毒性機序に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、上記の毒性は、異種ヒトタンパク質であるガラダシマブに対する免疫反応（すなわち、アナフィラキシー）によるマウス特有の変化であり、4 週間反復投与毒性試験で観察された毒性所見の発現機序が免疫反応であったという仮説を支持するものであった。したがって、この毒性所見のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

4) カニクイザルを用いた 8 日間反復静脈内及び皮下投与毒性試験¹⁹⁾

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。

評価項目は、TK、一般状態、体重、眼科学的検査、血液学的検査 (末梢血)、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、補体活性化マーカー C3a 測定、D-ダイマー分析、トロンビン抗トロンビン複合体測定、肉眼的観察及び病理組織学的検査とした。

投与経路にかかわらず aPTT の延長がみられたが、用量依存的でありガラダシマブの臨床投与で予想される薬理的反応と一致しており、PT には影響を及ぼさなかった。その他、毒性学的意義のある所見は、試験した最高用量 (静脈内投与の 100mg/kg/回、皮下投与の 200mg/kg/回) まで認められず、本試験条件下での NOAEL は、静脈内投与では 100mg/kg/回、皮下投与では 200mg/kg/回と判断した。

急性症状

初回投与後、いずれの投与経路においても aPTT の延長を除き、すべての用量で投与の影響は認められなかった。

5) カニクイザルを用いた 5 週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験並びに 8 週間回復性試験¹⁹⁾

カニクイザルにガラダシマブを 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。また、最終投与から 8 週間にわたって回復性を評価した。

評価項目は、TK、補体活性化マーカー C3a、D-ダイマー分析、トロンビン抗トロンビン複合体、ADA、サイトカイン量、免疫フェノタイピング、一般状態、体重、眼科学的検査、心電図、血圧、呼吸数、血液学的検査 (末梢血)、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的観察及び病理組織学的検査とした。

投与経路にかかわらず aPTT 延長がみられたが、ガラダシマブ投与で予想される薬理的反応と一致しており、PT には影響を及ぼさなかった。その他に毒性学的意義のある所見は、いずれの投与経路においても最高用量 (静脈内投与は 100mg/kg/回、皮下投与は 200mg/kg/回) まで認められず、本試験条件下での NOAEL は、静脈内投与では 100mg/kg/回、皮下投与では 200mg/kg/回と判断した。

6) カニクイザルを用いた 26 週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験並びに 8 週間回復性試験¹⁹⁾

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 週間の間中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

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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。評価項目は、一般状態、死亡、体重、摂餌量、TK、ADA 分析、薬力学的活性 (aPTT)、眼科学的検査、安全性薬理パラメータ (心電図、血圧、脈拍数；及び呼吸数)、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、凝固系検査 (PT、D-ダイマー分析及びトロンビン抗トロンビン複合体)、免疫毒性/調節マーカー (補体活性化マーカー C3a、サイトカイン量及びイムノフェノタイピング)、臓器重量、肉眼的観察及び病理組織学的検査とした。カニクイザルの 13 週間の中間解析を含む 26 週間試験において、ガラダシマブを静脈内投与では 100mg/kg/回、皮下投与では 200mg/kg/回まで投与した結果、薬理的に予想される aPTT 延長が認められた。投与 26 週後に剖検を予定していた 2 例の動物は、動物福祉上の観点から安楽殺した。これら 2 例の一般状態所見及び各評価項目で得られた結果の特徴は、ガラダシマブ投与による ADA 反応と一致した。その他のガラダシマブ投与動物における病理組織学的変化は、投与部位に限定される局所炎症反応とリンパ球の集簇であり、ガラダシマブの軽度な局所刺激作用に起因すると考えられたが、8 週間の休薬により少なくとも部分的には回復した。したがって、本試験条件下において、100mg/kg/回 (静脈内投与) 及び 200mg/kg/回 (皮下投与) を投与した 2 例の早期安楽殺を考慮し、カニクイザルにガラダシマブを毎週 1 回合計 27 回反復投与した時の NOAEL は、30mg/kg/回 (静脈内投与) 及び 60mg/kg/回 (皮下投与) と判断した。

皮下投与の NOAEL である 60mg/kg/回の平均 AUC_{0-168h} は $89,385\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。本試験では毎週 1 回の投与が行われたが、臨床での投与は月 1 回である。そこで、本試験の平均 AUC 値と臨床試験の 200mg の月 1 回投与レジメンから報告された平均 AUC 値を比較するため、皮下投与の NOAEL の平均 AUC_{0-168h} に 30/7 の比率を乗じた。その結果、カニクイザルに皮下投与した時の NOAEL における $AUC_{0-30days}$ は、ヒトの推奨用量である月 1 回 200mg 投与時の臨床 AUC ($10,300\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) の約 37 倍であった。カニクイザルに皮下投与した時の NOAEL である 60mg/kg/回の平均 C_{max} は $686\mu\text{g/mL}$ であり、ヒトの推奨用量である月 1 回 200mg 投与時の臨床 C_{max} ($21.2\mu\text{g/mL}$) の約 32 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験

ガラダシマブの遺伝毒性試験は実施していない。ICH S6 (R1) ガイドラインでは、バイオ医薬品は、DNA や染色体成分と直接相互作用しないため、標準的な *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験は適用されない。

(4) がん原性試験

- 1) 製品のクラスエフェクト (FXIIa の阻害) としての潜在的発がんリスクは知られていない²⁰⁾。
- 2) 構造活性相関の結果から、ガラダシマブとその添加剤に発がんリスクはないと考えられる²⁰⁾。
- 3) ガラダシマブのようなバイオ医薬品では遺伝毒性はないと考えられる²⁰⁾。
- 4) 反復投与毒性試験において、(前) 腫瘍性病変は認められなかった²⁰⁾。
- 5) ガラダシマブは組織中に長期間残存せず、非臨床試験では局所反応は認められなかった²⁰⁾。
- 6) FXII ノックアウトマウス (FXII^{-/-}) の表現型解析では、APTT 延長が認められたが、12 ヶ月以上生存可能で肉眼的及び病理組織学的に野生型マウスとの間に差は認められていない²¹⁾。

したがって、証拠の重み付けアプローチの結果、ガラダシマブを患者に投与しても発がんの可能性はないと判断した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

ガラダシマブの生殖発生毒性は、ウサギを用いた 100mg/kg/回までの静脈内又は皮下投与による雌雄の受胎能及び初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験により評価した。ICH5 (R1) 及び ICH5 (R3) の両ガイドラインに従い、生殖発生毒性試験は薬理学的に適切な動物種であるウサギ 1 種のみで実施した。本ガイドラインによれば、胚・胎児発生に対するバイオ医薬品の影響は、通常、薬理学的な関連性がある場合、2 種の動物種（げっ歯類 1 種と非げっ歯類 1 種）を使用する必要がある。マウスでは FXIIa への結合が証明されたが、マウスは反復投与後に異種ヒトタンパク質に対する免疫反応（すなわち、アナフィラキシー）を発現することが示された。したがって、胚・胎児の発生段階にわたるガラダシマブの反復投与によって得られた結果は、免疫学的応答の影響を受ける可能性があることから、データ解釈に誤解を招き、ヒトへの外挿性がないと考えられる。また、3Rs の原則を考慮すると、マウスからは意味のある安全性情報を得ることができない。ラットは薬理学的に適切な動物種ではなく、いずれの *in vivo* 非臨床試験にもラットは使用しなかった。ラットの FXII に対する抗 FXIIa 親抗体（3F7）及びガラダシマブの結合の欠如は、ウエスタンブロット法を用いて確認されており、ラット血漿中の FXIIa の阻害は *in vitro* 発色活性アッセイにおいて観察されなかった。薬理学的に適切な代替種が存在する場合、ヒト以外の霊長類の使用は倫理的ではないことから、当該試験はウサギ 1 種を用いて実施した。

ウサギでは、母動物の IgG 及びより低いレベルのアルブミンが胎児卵黄嚢膜を通過して母動物の子宮内腔から胎児へ移行する。さらに、母動物の循環血液中に注入されたヒト IgG はウサギ胎児にも良好に輸送され、ウサギ新生児の Fc 受容体がヒト IgG と効率的に結合することが示された。ガラダシマブの胎児移行性はウサギを用いた出生前及び出生後の発生試験及び胚・胎児発生予備試験においても確認された¹⁴⁾。

1) 雌ウサギを用いた静脈内投与による受胎能及び初期胚発生に関する試験並びにトキシコキネティクス試験¹⁴⁾

雌ウサギに交配前から剖検まで 3 日間隔（計 8～10 回）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 25～26 例の New Zealand White 雌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 及び 12 日、交配 1 及び 4 日（交配が確認された場合を除く）、並びに妊娠 1、4 及び 7 日に投与した。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。本試験では、雌の生殖腺機能、交尾行動、受胎能に対する影響を評価した。評価項目は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、交尾及び受胎能、卵巣重量、並びに剖検とした。また、血液を採取し、TK 及び免疫原性評価を実施した。雌ではガラダシマブ投与による一般状態の変化、体重及び摂餌量への影響、肉眼的病理所見、並びに臓器重量への影響は認められなかった。交尾、繁殖率、受胎率への影響も認められなかった。さらに、母動物の生殖パラメータや胚の生存率にも影響は認められなかった。

母動物の一般毒性及び受胎能、並びに初期胚発生に対する NOAEL は 100mg/kg/回と判断した。

本試験の NOAEL である 100mg/kg/回投与時の妊娠 7 日における平均 AUC_{0-30days} は 852,000µg・h/mL、平均 C_{max} は 2,430µg/mL であり、ヒト推奨用量である 200mg の 1 ヶ月 1 回投与時のヒトでの AUC (10,300µg・h/mL) 及び C_{max} (21.2µg/mL) のそれぞれ約 83 倍及び約 115 倍であった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2) 雄ウサギを用いた静脈内投与による受胎能及び初期胚発生に関する試験並びにトキシコキネティクス試験¹⁴⁾

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。本試験では、雄の生殖腺機能、交尾行動、受胎能に対する影響を評価した。検査項目は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、生殖パラメータ、臓器重量、精子検査、臨床病理検査及び肉眼的観察とし、精巣、精囊、前立腺及び肉眼病変については病理組織学的検査に供した。また、血液検体を採取し、TK及び免疫原性評価を実施した。

ガラダシマブの10、30、100mg/kg/回を3日間隔で静脈内投与した場合の忍容性は良好であり、ガラダシマブ投与に関連した死亡や一般状態の変化は認められず、体重、体重増加量、摂餌量への影響も認められなかった。ガラダシマブの薬理作用に基づくaPTTの延長がすべてのガラダシマブ投与群で観察された。死亡や瀕死はヒトタンパクであるガラダシマブに対する免疫反応(すなわち、アナフィラキシー)と考えられたが、異種タンパク(すなわち、ICH S6 (R1) ガイドラインに記載された動物におけるヒトタンパク)の反復投与後に免疫反応が発現したと考えられることから、臨床使用での有害事象を予見するものではなかった。

したがって、雄の一般毒性、交尾及び生殖能に対するNOAELはいずれも100mg/kg/回と判断した。

本試験のNOAELである100mg/kg/回投与時の平均AUC_{0-30days}は1,060,000µg·h/mL、平均C_{max}は2,930µg/mLであり、ヒト推奨用量である200mgの1ヵ月1回投与時のヒトでのAUC(10,300µg·h/mL)及びC_{max}(21.2µg/mL)のそれぞれ約103倍及び138倍であった。

3) ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生への影響並びにトキシコキネティクス試験¹⁴⁾

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。

検査項目は死亡、一般状態、体重及び摂餌量とし、aPTT、TK測定及びADA分析のために血漿サンプルを採取した。母動物は妊娠29日に帝王切開して肉眼的観察を実施して妊娠子宮重量を測定した。すべての胎児は帝王切開時に外表及び内臓を肉眼的に観察し、その後、頭部の詳細な内臓検査及び骨格検査を実施した。

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。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

したがって、母動物及び胎児に対する NOAEL は最高用量である 100mg/kg/回と判断した。

本試験の無毒性量である 100mg/kg/回を妊娠期間中に反復静脈内投与した際の妊娠 18 日における $AUC_{0-30days}$ は $11,068,280\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{max} は $3,677\mu\text{g/mL}$ であり、ヒト推奨用量である 200mg の 1 ヶ月 1 回投与時のヒトでの AUC ($10,300\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 及び C_{max} ($21.2\mu\text{g/mL}$) のそれぞれ約 104 倍及び 173 倍であった。

4) ウサギを用いた皮下及び静脈内投与による出生前及び出生後の発生並びにトキシコキネティクス試験¹⁴⁾

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。評価項目は死亡、一般状態、体重、摂餌量、剖検並びに F1 世代の成熟及び神経行動学的評価とした。また、TK 測定並びに免疫原性及び aPTT 評価のために血漿サンプルを採取した。さらに、胎盤通過性評価のために母動物 3 例及びその胎児からも血漿サンプルを採取した。

着床から離乳までの間、New Zealand White ウサギの母動物に 5 日間隔でガラダシマブの 10、30 及び 100mg/kg/回を皮下投与、又は 100mg/kg/回を静脈内投与した場合の忍容性は良好であり、F0 母動物及び F1 出生児にガラダシマブ投与に関連した毒性は観察されなかった。

母動物に対する NOAEL、F1 胎児の発生に対する NOAEL、F1 出生児の発達・神経行動・生殖能に対する NOAEL はいずれも皮下及び静脈内投与ともに 100mg/kg/回と判断した。

本試験の無毒性量である 100mg/kg/日の皮下投与時における授乳 38 日の平均 $AUC_{0-30days}$ は $550,800\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{max} は $927\mu\text{g/mL}$ であり、ヒト推奨用量である 200mg の 1 ヶ月 1 回投与時のヒトでの AUC ($10,300\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 及び C_{max} ($21.2\mu\text{g/mL}$) のそれぞれ約 53 倍及び 44 倍であった。

(6) 局所刺激性試験²²⁾

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。

ガラダシマブの 2 種類の製剤 (100 及び 170mg/mL) を 2 回皮下投与した結果、忍容性は良好であり、投与部位にガラダシマブに起因した変化は認められなかった。

また、マウス及びカニクイザルを用いたすべての反復投与毒性試験において、忍容性及び局所刺激性を観察した。マウスでは対照群と比較して、皮下投与部位に刺激性が示唆されたが、軽微から軽度な変化であり、回復性が認められたことから、忍容性のある変化と判断された。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) ヒト及びカニクイザルの組織交差反応性試験²³⁾

検査したヒト及びカニクイザル（各3ドナー）の組織を下表に示す。カニクイザルの組織は、組織交差反応性（TCR）予備試験（ガラダシマブの免疫組織化学染色法の開発及び組織交差反応性の初期評価を目的とした試験）において、ヒト組織でのガラダシマブ陽性反応に基づいて選択した。

組織交差反応性評価に用いたヒト及びカニクイザルの組織

ヒト、カニクイザルで評価
副腎 ^a 、膀胱 ^a 、骨髄 ^a 、脳（小脳 ^a 、大脳皮質 ^a ）、肝臓 ^a 、肺 ^a 、リンパ節 ^a 、卵巣 ^b 、膵臓 ^a 、副甲状腺 ^a 、耳下腺 ^a 、末梢神経 ^a 、下垂体 ^a 、前立腺 ^a 、脊髓 ^a 、脾臓 ^a 、横紋筋 ^b 、精巣 ^a 、扁桃腺 ^c 、尿管 ^a
ヒトのみで評価
血液塗抹標本 ^a 、乳腺 ^a 、内皮 ^b （血管）、目（視神経） ^a 、卵管 ^a 、胃腸（胃 ^a 、回腸 ^b 、結腸 ^b ）、心筋 ^a 、腎臓 ^a （糸球体、尿細管）、胎盤 ^a 、皮膚 ^c 、胸腺 ^a 、甲状腺 ^b 、子宮（子宮頸部 ^b 、子宮内膜 ^a ）

a：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

b：ヒト組織において、ガラダシマブの染色が認められない

c：ヒト組織において、ガラダシマブの非特異的染色が認められた

各組織について、3切片はガラダシマブ（5、2.5及び1.25µg/mL）と、2切片はアイソタイプコントロール抗体（5及び2.5µg/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（肺泡マクロファージ、肺泡上皮細胞）、心筋、中枢及び末梢神経系（小脳、大脳皮質、脊髓、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、脊髓、大脳皮質及び眼（視神経）が最も強く染色された。しかし、*in vitro* 試験において観察された組織結合自体は、*in vivo* での生物学的活性を示すものではない。通常、*in vivo* では抗体が到達できない領域（例えば、細胞質）への結合は、一般的に安全性とは関連しない。*In vivo* で全身曝露されたモノクローナル抗体の特定組織への到達は、生理的障壁（細胞膜、血液脳関門、血液精巣関門など）によって全体的に制限される。

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。サル組織は、概ねヒト組織での染色性を予測するものであったことから、カニクイザルを用いた反復投与試験のデータは、薬理的及び毒性学的に適切であると考えられる。カニクイザルの反復投与試験において、いずれの投与量においても、安全性に問題となる所見は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) 免疫毒性評価²³⁾

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。しかしながら、同じ投与用量で同様の変化が認められた個体はいなかったことから、この変化は、生物学的変動によるものと判断した。その他のサイトカインパラメータについて特記すべき変化は認められなかった。したがって、ガラダシマブ投与によるサイトカインパラメータへの影響はないと考えられた。

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。

カニクイザルの CRP レベルに、ガラダシマブ投与による影響はないと考えられた。

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。しかしながら、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/ μ L）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。

したがって、抗薬物抗体に関連した一般状態の変化や死亡を除いて、いずれの用量（静脈内投与の最高用量は 100mg/kg/回、皮下投与の最高用量は 200mg/kg/回）においても、毒性学的意義のある所見は認められなかった。また、ガラダシマブのマウス及びカニクイザルを用いた主たる非臨床反復投与毒性試験では、肉眼観察及び病理組織学的検査において、安全性面で懸念すべき変化は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<p>製 剤：アナエブリ皮下注 200mg ペン 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</p> <p>有効成分：ガラダシマブ（遺伝子組換え） 生物由来製品</p>										
2. 有効期間	36 箇月										
3. 包装状態での貯法	2～8℃で保存										
4. 取扱い上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>20. 取扱い上の注意</p> <p>20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。</p> <p>20.2 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 ヶ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。</p> </div>										
5. 患者向け資材	<p>患者向医薬品ガイド：あり</p> <p>くすりのしおり：あり</p> <p>その他の患者向け資材： 最新情報・資材は以下の URL を参照 https://pro.csl-info.com/product-brand/andembry-patient-materials/</p>										
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬 該当しない</p> <p>同効薬 乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター ラナデルマブ（遺伝子組換え） ベロトラルスタット塩酸塩</p>										
7. 国際誕生年月日	2025 年 1 月 14 日（オーストラリア）										
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アナエブリ皮下注 200mg ペン</td> <td>2025 年 2 月 20 日</td> <td>30700AMX00056000</td> <td>2025 年 4 月 16 日</td> <td>2025 年 4 月 18 日</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	アナエブリ皮下注 200mg ペン	2025 年 2 月 20 日	30700AMX00056000	2025 年 4 月 16 日	2025 年 4 月 18 日
販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日							
アナエブリ皮下注 200mg ペン	2025 年 2 月 20 日	30700AMX00056000	2025 年 4 月 16 日	2025 年 4 月 18 日							
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない										

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価
結果公表年月日及び
その内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2025年2月20日～2033年2月19日）

12. 投薬期間制限に
関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
アナエプリ皮下注 200mg ペン	4490411G1020	4490411G1020	1993370010101	629933701

14. 保険給付上の注意

- ①本製剤の効能又は効果が「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」であることを踏まえ、関連する学会のガイドライン等を参考に、遺伝性血管性浮腫の確定診断がされ、急性発作のおそれがある患者に対して使用すること。
- ②本製剤はガラダシマブ（遺伝子組換え）製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ③本製剤は針付注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。（令和4年5月24日付、保医発0524第3号・一部改正 令和5年5月31日付、保医発0531第3号・一部改正 令和7年11月11日付、保医発1111第6号）

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Nasr, I.H., et al. : *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 2016 ; 12 (1) : 19-31 (PMID:26496459)
- 2) Craig, T.J., et al. : *Lancet*, 2023 ; 401 (10382) : 1079-1090 (PMID:36868261)
- 3) 社内資料：臨床概要 (2025年2月20日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.4.2及び2.7.6.1)
- 4) 社内資料：臨床薬理試験 (2025年2月20日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.2.5及び2.7.6.1)
- 5) 社内資料：非臨床試験の概要 (2025年2月20日承認、CTD2.4.1)
- 6) Colman, R.W. : *J. Exp. Med.*, 2006 ; 203 (3) : 493-495 (PMID:16533890)
- 7) Lämmle, B., et al. : *Thromb. Haemost.*, 1991 ; 65 (2) : 117-121 (PMID:1905067)
- 8) Ratnoff, O.D. and Colopy J.E. : *J. Clin. Invest.*, 1955 ; 34 (4) : 602-613 (PMID:14367514)
- 9) Björkqvist, J., et al. : *Thromb. Haemost.*, 2013 ; 110 (3) : 399-407 (PMID:23846131)
- 10) Nussberger, J., et al. : *Lancet*, 1998 ; 351 (9117) : 1693-1697 (PMID:9734886)
- 11) Nussberger, J., et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999 ; 104 (6) : 1321-1322 (PMID:10589018)
- 12) Hess, R., et al. : *Thromb. Haemost.*, 2017 ; 117 (10) : 1896-1907 (PMID:28816340)
- 13) 社内資料：薬理試験の概要 (2025年2月20日承認、CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料：毒性試験の概要 (2025年2月20日承認、CTD2.6.6.6)
- 15) 社内資料：臨床概要 (2025年2月20日承認、CTD2.7.4.3)
- 16) 社内資料：薬理試験の概要 (2025年2月20日承認、CTD2.6.2.4)
- 17) Larsson, M., et al. : *Sci. Transl. Med.*, 2014 ; 6 (222) : 222ra17 (PMID:24500405)
- 18) 社内資料：薬理試験の概要 (2025年2月20日承認、CTD2.6.2.3)
- 19) 社内資料：毒性試験の概要 (2025年2月20日承認、CTD2.6.6.3)
- 20) 社内資料：毒性試験の概要 (2025年2月20日承認、CTD2.6.6.5)
- 21) Pauer, H.U., et al. : *Thromb. Haemost.*, 2004 ; 92 (3) : 503-508 (PMID:15351846)
- 22) 社内資料：毒性試験の概要 (2025年2月20日承認、CTD2.6.6.7)
- 23) 社内資料：毒性試験の概要 (2025年2月20日承認、CTD2.6.6.8)

2. その他の参考文献

- 「V. 3 (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」に関する参考文献
- 参 1) MacGinnitie, A.J. : *Pediatr. Allergy. Immunol.*, 2014 ; 25 (5) : 420-427 (PMID:24313851)
 - 参 2) Wahn, V., et al. : *Eur. J. Pediatr.*, 2012 ; 171 (9) : 1339-1348 (PMID:22543566)
 - 参 3) Xu, Z., et al. : *Pharmacol. Ther.*, 2013 ; 137 (2) : 225-247 (PMID:23092685)

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況

2026年3月現在、オーストラリア、英国、EU、スイス及び米国等で承認されている。

外国における承認状況

国/地域名	販売名	初回承認年月日
オーストラリア	Andembry [®]	2025年1月14日
英国	Andembry [®]	2025年1月24日
EU	Andembry [®]	2025年2月11日
スイス	Andembry [®]	2025年2月24日
アラブ首長国連邦	Andembry [®]	2025年4月24日
米国	Andembry [®]	2025年6月16日
カナダ	Andembry [®]	2025年8月6日
イスラエル	Andembry [®]	2025年12月9日
プエルトリコ	Andembry [®]	2025年12月19日
サウジアラビア	Andembry [®]	2026年1月24日
ブラジル	Andembry [®]	2026年3月9日
ニュージーランド	Andembry [®]	2026年3月12日

EU：オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ共和国、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン

本邦における効能又は効果、用法及び用量の項の記載は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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。

EU及び米国において承認された剤形・含量、効能・効果及び用法・用量

米国	
剤形・含量	注射剤：滅菌済み、防腐剤不使用、わずかに乳白色から透明、黄褐色から黄色の溶液 ・200mg/1.2mLのガラダシマブ溶液 単回投与用プレフィルドオートインジェクター ・200mg/1.2mL（167mg/mL）のガラダシマブ溶液 針安全装置付きの単回投与用プレフィルドシリンジ
効能・効果	ANDEMBRYは、活性型第XII因子（FXIIa）阻害薬（モノクローナル抗体）であり、12歳以上の成人および小児患者における遺伝性血管性浮腫（HAE）の発作予防に用いられる。
用法・用量	・推奨用量：初回投与量として400mg（200mgを2回注射）を皮下注射し、その後、維持量として200mgを月1回投与する。 ・皮下注射のみ。 ・自己投与も可能。

XII. 参考資料

EU	
販売名	ANDEMBRY 200 mg solution for injection in pre-filled syringe ANDEMBRY 200 mg solution for injection in pre-filled pen
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> ・プレフィルドシリンジは、1.2mL 溶液中に 200mg のガラダシマブ*を含有する。 ・プレフィルドペンは、1.2mL 溶液中に 200mg のガラダシマブ*を含有する。 *組換え DNA 技術によってチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で生産された完全ヒト IgG4 モノクローナル抗体
効能・効果	ANDEMBRY は、成人及び 12 歳以上の青少年患者における遺伝性血管性浮腫 (HAE) の再発性発作の日常的な予防に適応される。
用法・用量	成人および 12 歳以上の小児における推奨用量は、治療初日に初回負荷用量として皮下注射で 200mg を 2 回 (400mg) 投与し、以降は 200mg を月 1 回皮下投与する。 C1 インアクチベーターの正常な遺伝性血管性浮腫 (nC1-INH) 患者において、治療開始から 3 ヶ月後に発作の軽減が不十分な場合、治療の中止を検討すること。 ANDEMBRY は急性 HAE 発作の治療を目的としたものではない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦」「授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

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¹⁴⁾。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。

米国添付文書の記載内容 (2025 年 6 月)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on ANDEMBRY use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes.

Monoclonal antibodies such as garadacimab-gxii are transported across the placenta during the third trimester of pregnancy; therefore, potential effects on a fetus are likely to be greater during the third trimester of pregnancy. In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, garadacimab-gxii produced no evidence of fetal harm at doses up to approximately 100 times the exposure achieved at the maximum recommended human dose (MRHD) of 200 mg once monthly.

XII. 参考資料

In a pre- and post-natal development study in rabbits, garadacimab-gxii had no effects on survival, growth, or development of F1 offspring at doses resulting in approximately 76 times the exposure achieved at the MRHD (see Data).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of garadacimab-gxii or its metabolite in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to garadacimab-gxii are unknown.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ANDEMBRY and any potential adverse effects on the breastfed infant from ANDEMBRY or the underlying maternal condition.

EU 添付文書の記載内容 (2025 年 3 月)

4. CLINICAL PARTICULARS

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of garadacimab in pregnant women. Monoclonal antibodies such as garadacimab are transported across the placenta mainly during the third trimester of pregnancy; therefore, potential effects on a fetus are likely to be greater during the third trimester of pregnancy. A pre- and postnatal development study conducted in pregnant rabbits revealed no evidence of harm to the developing fetus (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of garadacimab during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether garadacimab is excreted in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, and decrease to low concentrations soon afterwards. Consequently, transfer of IgG antibodies to the newborns through milk may happen during the first few days. In this short period, a risk to the breast-fed child cannot be excluded. Afterwards, garadacimab could be used during breast-feeding if clinically needed.

Fertility

Effect on fertility has not been evaluated in humans. Garadacimab had no effect on male or female fertility in rabbits (see section 5.3).

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国添付文書の記載内容（2025年6月）

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ANDEMBRY for prophylaxis to prevent attacks of HAE have been established in pediatric patients aged 12 years and older. Use of ANDEMBRY for this indication is supported by evidence from a total of 6 pediatric patients aged 12 years and older enrolled in VANGUARD who received treatment with ANDEMBRY 400 mg loading dose administered subcutaneously followed by a maintenance dosage of 200 mg subcutaneously every month (n=4) or placebo (n=2). Results of the subgroup analysis for pediatric patients aged 12 years and older were consistent with study results for adult patients [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)].

The safety and effectiveness of ANDEMBRY have not been established in pediatric patients younger than 12 years of age.

EU 添付文書の記載内容（2025年3月）

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The safety and efficacy of garadacimab in children less than 12 years have not been established. No data are available.

4.8 Undesirable effects

Paediatric population

The safety of ANDEMBRY was evaluated in a subgroup of 11 subjects aged 12 to <18 years old. No difference from the overall safety profile was seen between adults and children.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ANDEMBRY in one or more subsets of the paediatric population in the prevention of hereditary angioedema attacks (see section 4.2 for information on paediatric use).

XIII 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉碎	該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当しない
2. その他の関連資料	該当資料なし
3. 文献請求先	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号 ☎ 0120-534-587

