アナエブリ皮下注 200mg ペン

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
CSL ベーリング株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.2 疾患について 5
1.5.2.1 疾患名について 5
1.5.2.2 現在の一般的な治療法及び問題点 5
1.5.3 開発の経緯 6
1.5.3.1 製剤開発の経緯 6
1.5.3.2 非臨床試験の概要 7
1.5.3.3 臨床試験の概要 9
1.5.4 治験相談等の経緯 10
1.5.5 本剤の特徴及び有用性 11
1.5.6 効能又は効果、用法及び用法 13
1.5.7 開発の経緯図 14
1.5.8 参考文献 15

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
3001 Study	CSL312 3001 Study	3001 試験
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AI	Autoinjector	オートインジェクター
C1-INH	C1-esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
C1-INH HAE	Hereditary angioedema with C1-esterase inhibitor deficiency	C1-インアクチベーターの異常を伴う遺伝性血管性浮腫
CNS	Central nervous system	中枢神経系
—	Garadacimab; Factor XIIa inhibitor monoclonal antibody	ガラダシマブ、抗活性化第 XII 因子モノクローナル抗体
DXS	Dextran sulfate	デキストラン硫酸
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	欧州アレルギー臨床免疫学会
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FXI	Factor XI	第 XI 因子
FXII	Factor XII	第 XII 因子
FXIIa	Activated factor XII	活性化第 XII 因子
FXII HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII mutation	C1-インアクチベーター正常で第 XII 因子遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
nC1-INH HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor	C1-インアクチベーターの正常な遺伝性血管性浮腫
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティデバイス
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PLG HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, plasminogen gene mutation	C1-インアクチベーター正常でプラスミノーゲン遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
QoL	Quality of life	生活の質
QTPP	Quality target product profile	製品品質目標プロファイル
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
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

略語・略号	英語	日本語
WAO	World Allergy Organization	国際世界アレルギー機構

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

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

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

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

FXII は血漿接触系の主要開始因子である［Renné et al, 2012］。接触系はプロテアーゼカスケードで、FXII、FXI、血漿プレカリクレイン、及び非酵素的補因子高分子量キニノーゲンが関与している。FXIIa は FXI の活性化を介しフィブリン形成を誘発し、さらにカリクレイン―キニン系を介して炎症性メディエーターであるブラジキニンの産生も誘導する。したがって、FXIIa は凝固系を活性化するとともに炎症を誘発する作用を有する。急性 HAE 発作中の患者において、HAE における腫脹のメディエーターであるブラジキニン産生は増加し［Nussberger et al, 1998；Nussberger et al, 1999］、血漿中 FXIIa 濃度は寛解時の濃度と比較して上昇している［Csuka et al, 2015；Cugno et al, 1996］。CSL312 は、FXIIa 阻害を介しプレカリクレインのカリクレインへの活性化及びブラジキニン産生を抑制するファースト・イン・クラスの治療薬となり得る。

CSL312 は、良好な安全性及び忍容性プロファイルを有し、HAE 発作回数を減少させるという頑健な有効性を有し、治療効果が早期に発現しかつその後も予防効果を維持する。また、月 1 回の簡便な皮下投与であることから、HAE 発作の予防を大きく前進させる。したがって、申請適応症において、CSL312 は HAE 患者におけるアンメット・メディカル・ニーズを充たすことが期待される。

1.5.2 疾患について

1.5.2.1 疾患名について

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

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

1.5.2.2 現在の一般的な治療法及び問題点

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

HAE の管理の選択肢には、個々の発作に対する要時治療（発作時の治療）、発作の長期予防、潜在的な発作誘発イベント（内科的、外科的又は歯科処置）前の短期予防、又はこれらの療法の併用などがある。国際的な WAO/EAACI の HAE 診療ガイドラインによると、すべての

HAE 発作に対して要時治療の実施を考慮すべきであり、長期予防投与では、患者の HAE 疾患活動性、疾病負荷、QoL、要時治療でコントロールできない可能性及び患者の希望を考慮すべきであるとされている［Maurer et al, 2022］。

現在承認されている HAE の予防治療は、カリクレイン―キニン系の異なるタンパク質を標的とすることによるブラジキニン産生の阻害に基づいている。第一選択薬として推奨される長期予防治療には、血漿由来 C1-INH（ベリナート皮下注用及び Cinryze［国内未承認］）、血漿カリクレインに対するモノクローナル抗体の皮下投与（ラナデルマブ［タクザイロ］）及び経口血漿カリクレイン阻害薬（ベロトラルスタット［オラデオ］）がある。これらの予防治療により、すべての HAE 発作が予防できるわけではなく、多くの患者では発作が発現する。現在の予防治療の限界として、頻繁なブレイクスルー発作（疾患の活動性が高く、一部の患者では依然として生命を脅かす喉頭発作が発現する）、静脈アクセスの負荷、頻回投与の必要性及び忍容性の問題がある。血漿由来 C1-INH 皮下投与は十分な有効性を示し、忍容性は良好である。しかし、半減期が短いため、多量の調製（約 10 mL）を伴う頻繁な投与（週 2 回［3～4 日ごと］）が必要である。近年承認された血漿カリクレインに対するモノクローナル抗体の皮下投与は、血漿由来 C1-INH 療法と同等の有効性を示し、皮下投与の頻度が少なく（2 週間ごと）、利便性が向上している。また、HAE 発作が 6 ヵ月以上にわたって良好にコントロールされている患者（無発作の患者）では、4 週間ごとの自己投与も可能である。しかし、約 50%の被験者に「注射部位反応」が発現したことを示す臨床データを考慮すると、忍容性プロファイルは最適ではない。経口血漿カリクレイン阻害薬は、この投与経路を好む人にとって利便性があるかもしれないが、HAE 発作の抑制効果は比較的高くない。

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

CSL312 は、HAE の予防治療の目標を満たす重要な特性を網羅している。CSL312 の臨床開発プログラムは、HAE 発作の予防における安全性及び有効性の十分かつ説得力のあるエビデンスを提供するために計画された。CSL312 による治療は、投与 1 回あたり少量で投与頻度が月 1 回の侵襲性の低い皮下投与であり、患者の利便性を考慮した機器と相まって HAE 患者の治療負荷を軽減する。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 製剤開発の経緯

CSL312 は新規の遺伝子組換え完全ヒト型 IgG4/λ モノクローナル抗体であり、FXIIa を阻害することで、HAE 発作に至る一連の事象を阻害する。

原薬は，[redacted] mmol/L ヒスチジン，[redacted] mmol/L アルギニン，[redacted] mmol/L プロリン及び[redacted] w/v%ポリソルベート 80 を含む処方緩衝液（pH[redacted]）中に有効成分であるガラダシマブ（遺伝子組換え）を含有する。

初期の臨床開発における QTPP では，第 1 相及び第 2 相臨床試験で使用した様々な用量が投与できるように，ガラスバイアルに充塡した静脈内又は皮下投与に適した液剤を目標とした．ピボタル臨床試験及び実生産における QTPP では，皮下投与に適したプレフィル用シリンジに充塡した高濃度の液剤を目標とした．市販用製剤は，製剤処方バルク液をシリンジに充塡したプレフィルドシリンジ［中間製品（PFS)］を投与用デバイスに組み立て，最終コンビネーション製品とする．

PFS は，プランジャーロッド，針安全装置及びフィンガーフランジを装着して 200 mg ニードルセーフティデバイス（NSD）製剤に組み立てるか、又は 200 mg AI 製剤に組み立てる．

本邦では，200 mg AI 製剤（本剤）についてのみ医薬品製造販売承認申請（承認申請）する．

1.5.3.2 非臨床試験の概要

ガラダシマブの臨床開発のための非臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに概説された国際基準に従い、薬理学的に適切な動物種を用いて効力を裏付ける試験、薬物動態試験（PK）及び毒性試験を実施した。毒性試験には、臨床用製剤と同等の品質を有すると考えられる被験物質を使用した。動物を用いた一部の薬理試験では、3F7 と呼ばれるガラダシマブの親抗体及び他の市販の製剤を比較対照として使用した。

マウス、ウサギ及びカニクイザルは、非臨床試験で一般的に使用される動物種であり、ガラダシマブはこれらの動物種において薬理作用を有することから、毒性評価に適切な動物種として選択した。ガラダシマブはヒト、カニクイザル、ウサギ及びマウス血漿中の FXIIa 活性を阻害したが、ラット血漿中では FXIIa 阻害は認められなかった。従って、ラットは薬理学的に適切な動物種とは考えられなかったことから、ラットを用いた in vivo 毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドラインによれば、胚・胎児発生試験には、臨床開発候補化合物がげっ歯類及びウサギにおいて薬理学的な活性を示す場合、両動物種を使用する必要がある。しかし、マウスにおいても FXIIa の結合が認められたが、マウスは反復投与後に異種ヒト蛋白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ため、マウスの胎児器官形成期にガラダシマブを反復投与すること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、ヒトでの安全性を予測するものにはならないと考えられた。また、3Rs（代替法の利用／使用動物数の削減／苦痛の軽減）の原理を考慮しても、マウスからは意義のある安全性情報を得ることができず、薬理学的に適切な代替種が存在する場合、ヒト以外の霊長類を使用することは倫理的ではないと考えられた。このため、ガラダシマブの生殖発生毒性試験は薬理学的に関連性のある唯一の動物種であるウサギを用いて実施した。

安全性薬理試験及び毒性試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP)」に従って実施した（マウスを用いた反復投与忍容性試験及びウサギを用いた胚・胎児発生予備試験については GLP 非適用下で実施)。安全性薬理や局所刺激性の評価は、ICH S6

（R1）ガイドラインに従い、可能な限り GLP 適用の反復投与毒性試験に組み込んで実施した。

ヒト血漿中タンパク質がヒトに腫瘍原性／がん原性又は遺伝毒性を誘発するとは考えられないため、ガラダシマブのがん原性試験及び遺伝毒性試験は実施していない。しかし、証拠の重み付け（weight-of evidence）アプローチに基づき、詳細な発がんリスク評価を実施した結果、ガラダシマブを患者に投与しても、潜在的発がんリスクはないと結論した。また、現行のガラダシマブ製剤中における添加剤についても、ヒトでの潜在的発がんリスク評価を実施したが、ヒトにおける発がんリスクが懸念されるものはなかった。

ガラダシマブを用いた生態毒性及び環境影響評価の試験は実施していない。

抗体、すなわちタンパク質は、化学的、物理的、生物学的な分解を速やかに受ける可能性が高いため、環境中では安定性や生物学的活性は維持されないと考えられている。

薬理試験

一連の薬理試験は、ガラダシマブとザイモーゲン FXII 又はその活性体型との物理化学的相互作用、並びに FXIIa を介する in vitro 及び in vivo での生物学的作用に対する特異的な阻害作用について、適切な動物種を用いて特徴付けるように構成されている。ガラダシマブは、親抗体 3F7（ヒト [redacted] に対して特異的）の親和性成熟から生じたものであるため、3F7 についても特に 3F7 が強力な FXIIa 阻害を示すマウスの動物モデルを用いた。

非臨床薬理試験では、次のような点を検討した。

- ヒト、マウス、ウサギ及びカニクイザルのザイモーゲン FXII 及び活性化 FXII（βFXIIa 及び FXIIa）に対する結合親和性を明らかにするために、in vitro 試験を実施した。また、活性化 FXII の結合エピトープを明らかにするため、変異導入試験を実施した。ガラダシマブの特異性は、他のヒト血漿セリンプロテアーゼのパネルに対する阻害作用のスクリーニングにより評価した。
- In vitro 試験では、精製 FXIIa 及び正常ヒトドナー、HAE（I/II 型）、nC1-INH-HAE 及び後天性血管性浮腫（AAE-C1-INH）患者由来の接触経路が活性化された血漿を用いて、ガラダシマブの阻害作用を特徴付ける試験を実施した。デキストラン硫酸（DXS）を介した FXII 活性化に伴う正常ヒト血漿中の血管作動性ペプチドである BK の産生に対するガラダシマブの阻害作用を検討するために、質量分析に基づく新しい方法を開発した。
- 3F7 及びガラダシマブの in vivo での有効性を、BK を介したマウス浮腫モデルを用いて検討した。これらのモデルには、活性化肥満細胞を介した受動的全身性及び皮膚アナフィラキシーモデル及び C1-INH 欠損マウスにおけるアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬誘発性浮腫を含む。
- カニクイザルを用いたガラダシマブの単回投与による非臨床 PK/薬力学（PD）試験を 2 試験実施した。
- 毒性試験における動物種の選択を裏付けるため、カニクイザル、ウサギ、ラット、マウス及びヒトの血漿を用いた DXS による活性化を行い、ガラダシマブの阻害作用を評価した。

- マウスを用いた呼吸系安全性薬理試験を実施した。また、CNS 及び心血管系への作用の評価及び呼吸系への追加的な検討は、マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で実施した。
- ガラダシマブ及び 3F7 の抗血栓作用（及び出血リスクを高める可能性）を評価するため、適切なマウス及びウサギの血栓症モデル及び出血モデルを用いた。

薬物動態試験

以下の 3 試験は非臨床 PK プログラムの一部であった：

- カニクイザルを用いたガラダシマブの単回静脈内及び皮下投与 PK 試験（2 試験）
- ウサギを用いた 2 種類のガラダシマブ製剤（100 及び 170 mg/mL）の単回皮下投与 PK 試験

ガラダシマブの生物学的分析法は、ICH 及び FDA のガイドライン［FDA Guidance for Industry, 2015; ICH Q2 (R1), 2005］に基づく要件に従ってバリデートされた。

毒性試験

以下の試験を非臨床毒性試験プログラムとして実施した。

- マウス及びカニクイザルを用いた GLP 適用の重要な反復投与毒性試験を 5 試験実施した。これらの試験では、静脈内及び皮下投与後のトキシコキネティック（TK）及び抗薬物抗体（ADA）評価も実施した。その他に、マウスを用いた GLP 非適用の反復投与忍容性試験を 1 試験実施した。
- 生殖発生毒性を評価するために、ウサギを用いた受胎能及び初期胚発生試験を 2 試験及びウサギを用いた胚・胎児発生試験を 2 試験実施した。また、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、雌雄生殖器の肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。
- ウサギを用いた出生前及び出生後の発生試験を実施し、妊娠及び授乳中の雌に対するガラダシマブの影響を評価するとともに、出生児について、成熟、生殖機能及び神経行動学的発達を評価した。
- ガラダシマブの 2 製剤（100 及び 170 mg/mL）をウサギに皮下投与した局所刺激性試験を実施した。さらに、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も、局所刺激性を評価した。
- ヒトとカニクイザルの組織における交差反応性（抗体結合能）を評価するため、組織交差反応性試験を実施した。

1.5.3.3 臨床試験の概要

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

臨床開発プログラムは計 6 試験（5 試験が完了［第 3 相試験 1 試験、第 2 相試験 1 試験、及び第 1 相試験 3 試験］、1 試験が実施中［長期継続第 3b 相試験］）で構成される。

第 3 相試験（3001 試験）の成績から、成人被験者及び青少年被験者（12 歳以上）における HAE 発作の予防に対する CSL312 の有効性及び安全性が示された。臨床開発プログラムに組み入れられた被験者集団は、C1-INH HAE 被験者（1 型及び 2 型）及び nC1-INH HAE 被験者（FXII HAE 及び PLG HAE）であった。特に、CSL312 の FXIIa を阻害するという新規作用機序は、C1-INH HAE 被験者（1 型及び 2 型）及び FXII HAE 被験者の治療パラダイムを改善する。臨床開発プログラムには FXII HAE 被験者 2 例（2001 試験から 3002 試験に移行）を組み入れたため、この FXII HAE 被験者における CSL312 の効果を評価する貴重な機会となった。

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

1.5.4 治験相談等の経緯

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

FDA

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

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

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

EMA

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

PMDA

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

1.5.5 本剤の特徴及び有用性

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

CSL312 の頑健な有効性の結果は、プラセボ対照試験である 3001 試験の結果、及び非盲検継続投与試験である 3002 試験で認められた治療効果の持続性により裏付けられており、これらの第 3 相試験の併合解析によりさらに裏付けられている。CSL312 のベネフィットは、HAE 発作の評価項目における統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果（プラセボと比較した月間 HAE 発作回数、観察期と比較した月間 HAE 発作回数の減少率、無発作の被験者の割合、レスポンダーの解析）、治療期前半 3 ヵ月間で早期に発現した CSL312 の治療効果が後半 3 ヵ月間でも持続することを示す十分なエビデンス、及び疾病負荷の軽減（発作の重症度の軽減、並びに SGART 及び QoL の改善）によって示されている。また、これらの有効性の結果はすべての年齢部分集団で一貫していた。

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

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

主要評価項目である 6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数が、プラセボ群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少を示し（月間 HAE 発作回数：CSL312 群 0.27 回／月、プラセボ群 2.01 回／月［H01：$p<0.001$、両側 Wilcoxon 検定］）、HAE 発作回数が大きく減少す

ることが示された。プラセボと比較した平均値の相対減少率は−86.51%であり、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（H02：p<0.001、両側 Wilcoxon 検定）（中央値：100%）。

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

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

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

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

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

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

世界各国で実施された臨床試験の有効性の結果は、評価項目及び年齢部分集団（青少年、成人及び高齢者）の間で高い一貫性が認められ、CSL312 の有効性、治療効果の早期発現及び効

果の持続性を示すエビデンスが得られている。年齢、人種及び民族は、CSL312 の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。したがって、これらの部分集団に対する用法及び用量の調節は不要である。

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

CSL312 200 mg AI 製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り、投与が比較的簡便である。これに加え、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。また、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。

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

要約すると、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与することによる HAE 発作の予防効果は、すべての臨床評価項目で一貫して示された。CSL312 はプラセボと比較して月間 HAE 発作回数を大きく減少させ、CSL312 群の過半数の被験者は、6 ヵ月間の治療期で無発作であった。重要な点として、治療期前半 3 ヵ月間で示されたように、CSL312 は初回投与から HAE 発作を顕著に予防し、この予防効果は投与期間を通して持続した。また、CSL312 投与により QoL が改善した。青少年被験者及び高齢者被験者で認められた有効性は全体集団と一貫していた。

1.5.6 効能又は効果、用法及び用法

本申請の効能又は効果並びに用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果（案）】

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

【用法及び用量（案）】

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 400 mg を皮下投与し、以降は 200 mg を月 1 回皮下投与する。

1.5.7 開発の経緯図

開発の経緯図を以下に示す。

	試験	
品質	原薬	
	製剤	
薬理	*In vitro*薬力学試験	REP-21280
	*In vitro*薬力学試験	REP-21279
	*In vitro*薬力学試験	INV_11-01_BN
	*In vitro*薬力学試験	REP-21290
	*In vitro*薬力学試験	REP-21283
	*In vitro*薬力学試験	REP-21245
	マウス薬力学試験	REP-21269
	マウス薬力学試験	REP-21268
	マウス薬力学試験	REP-21267
	*In vitro*薬力学試験	REP-21282
	*In vitro*薬力学試験	REP-009151
	ウサギ薬力学試験	REP-001415
	マウス薬力学試験	REP-001383
	マウス薬力学試験	REP-001412
	マウス安全性薬理試験	APQ0059
薬物動態	サル薬物動態試験	HDE0006-00
	サル薬物動態試験	REP-21281
	サル薬物動態試験	APQ0062
毒性	マウス反復毒性試験	TOM16-02
	マウス反復毒性試験	APQ0056
	マウス反復毒性試験	APQ0061
	サル反復毒性試験	APQ0055
	サル反復毒性試験	APQ0058
	サル反復毒性試験	TH43GT
	がん原性に関する Risk Assessment報告書	REP-008854
	がん原性に関する Risk Assessment報告書	ST2020CSL-001
	ウサギ生殖発生毒性試験	8408860
	ウサギ生殖発生毒性試験	8399537
	ウサギ生殖発生毒性試験	MN80HQ
	ウサギ生殖発生毒性試験	VK47BJ
	ウサギ生殖発生毒性試験	8410864
	ウサギ局所刺激性試験	37761
	その他の試験	APQ0057
臨床試験	第1相	CSL312_1001
	第1相	CSL312_1003
	第1相	CSL312_1004
	第2相	CSL312_2001
	第3相国際共同試験	CSL312_3001
	第3b相国際共同試験	CSL312_3002

1.5.8 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....2
1.6.1　外国における承認状況.....2
1.6.2　海外添付文書の原文及び和訳、並びに CCDS の原文.....2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

いずれの国においても承認されていない。2024 年 2 月現在、米国、欧州（中央審査方式）、英国、カナダ、スイス、オーストラリアで承認審査中である。

1.6.2 海外添付文書の原文及び和訳、並びに CCDS の原文

CCDS の原文を次ページ以降に添付する。

Confidentiality Statement

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

COMPANY CORE DATA SHEET – CCDS

TRADENAME

GARADACIMAB

VERSION: [redacted]

REVISION DATE: [redacted]-20[redacted]

PURPOSE: [redacted]

Text Convention:	
Grey-shaded text:	**Mandatory text in terms of content, emphasis and meaning**
Normal font-text:	Recommended text
Italic blue font-text:	*Contains explanatory notes, instructions or definition not to be implemented into any labeling*

＊：P.2-50は非公表のため削除

目次

1.7　同種同効品一覧表 2

1.7 同種同効品一覧表

販売名	アナエブリ皮下注 200mg ペン	ベリナート皮下注用 2000	タクザイロ皮下注 300mg シリンジ
一般名	ガラダシマブ（遺伝子組換え）	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）
会社名	CSL ベーリング株式会社	CSL ベーリング株式会社	武田薬品工業株式会社
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
添付文書改訂日	－	2024 年 3 月改訂（第 5 版）	2023 年 6 月改訂（第 3 版）

CSL Behring

最新の添付文書を参照すること

＊2024年３月改訂（第５版）
2023年12月改訂（第４版）

貯　　法：凍結を避けて30℃以下で保存
＊有効期間：製造日から36箇月

日本標準商品分類番号
876343

承認番号	30400AMX00436
販売開始	2022年11月

BS604

血漿分画製剤（乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤）

特定生物由来製品、処方箋医薬品注）

ベリナート®皮下注用2000
Berinert® S.C. Injection 2000

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1バイアル中の分量	備考
有効成分	人C1-インアクチベーター	2000国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国 採血の区分注）：非献血及び 採血国：ドイツ 採血の区分注）：献血
添加剤	グリシン	40mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	10mg	
	塩化ナトリウム	34mg	
添付溶解液（日局注射用水）		4 mL	

注）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.2 製剤の性状

性状	本剤は、白色～淡黄色の粉末であり、表示量に従い添付の注射用水で溶解した場合、無色澄明～僅かに白濁した液剤となる。
pH	6.5～7.5
浸透圧比	約1.7（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。
通常、１回体重１kg当たり60国際単位を週２回投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

投与間隔は原則３～４日間隔とすること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV及びHAVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルスB19についてもNATによるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。
その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しないHAV、ヒトパルボウイルスB19をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。
血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.1、9.1.2、9.5 参照］

8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.4 肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.5 頻回輸注した場合、患者の血清中にC1-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。

8.6 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。

8.6.1 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、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、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。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るなど、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2 参照]

9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2 参照]

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。生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

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。

9.7 小児等

8歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、じん麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑[18.7%]、疼痛[16.8%]、内出血[9.3%]、反応[8.4%]、硬結[6.5%]、腫脹[4.7%]、出血[3.7%]、血腫[3.7%]、そう痒感[1.9%]、発疹[1.9%]、分泌物[0.9%]、熱感[0.9%]、冷感[0.9%]、浮腫、じん麻疹）(43.0%)		
免疫系障害		じん麻疹	過敏症、そう痒症、発疹
感染症及び寄生虫症			上咽頭炎
神経系障害			浮動性めまい

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 本剤の溶解及び注射器への吸引は衛生的な環境で行うこと。

14.1.3 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.4 他剤と混合しないこと。

14.1.5 本剤は溶解後速やかに使用することが望ましいが、すぐに投与しない場合は、バイアル内で室温保存（30℃以下）し、8時間以内に使用しない場合は廃棄すること。本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射器に吸引後、投与前に微粒子又は変色の有無を目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。

14.2.2 本剤は腹部等に皮下投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後でのCapillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために静注用C1-インアクチベーター製剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用法・用量）

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人遺伝性血管性浮腫（HAE）患者9例における本剤60国際単位（IU）/kg週2回16週間皮下投与後の実測値に基づく定常状態でのC1-インアクチベーター活性の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）
C_{trough}（%）[注1)]	59.8（19.5）
$AUC_{0\text{-}\tau}$（%･hr）	5317（1348）

C_{trough}=血漿中C1-インアクチベーター活性トラフ値、$AUC_{0\text{-}\tau}$=投与後0時間から投与期間終了時までの血漿中C1-インアクチベーター活性－時間曲線下面積

注1）最終投与前の濃度

本剤の薬物動態は母集団薬物動態解析を用いて検討した（外国人データ）。母集団薬物動態解析に基づく本剤60IU/kg週2回皮下投与後のC1-インアクチベーター活性の薬物動態パラメータを以下に示す。

日本人HAE患者の薬物動態は外国人と同様であり、人種は統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

薬物動態パラメータ	平均値	95%CI
CL（mL/hr/kg）[注2)]	1.03	0.90-1.17
Vd（L/kg）[注2)]	0.05	0.04-0.06
Bioavailability（%）	42.7	35.2-50.2
C_{max}（%）[注3)]	60.7[注4)]	31.8-128[注5)]
C_{trough}（%）[注3)]	48.0[注4)]	25.1-102[注5)]
T_{max}（hr）[注3)]	58.7[注6)]	23-134[注5)]
Half-life（hr）[注7)]	68.7[注6)]	24.0-251[注5)]
$AUC_{0\text{-}\tau}$（%･hr）[注3)]	2540[注4)]	837-7670[注5)]

CI=信頼区間、CL=クリアランス、Vd=分布容積、C_{max}=最高血漿中C1-インアクチベーター活性、C_{trough}=最低（トラフ）血漿中C1-インアクチベーター活性、T_{max}=C_{max}到達時間、$AUC_{0\text{-}\tau}$=投与後0時間から投与期間終了時までの血漿中C1-インアクチベーター活性－時間曲線下面積

注2）体重の中央値80.7kgに基づき算出

注3）定常状態での薬物動態パラメータ

注4）幾何平均値

注5）2.5～97.5パーセンタイル
注6）中央値
注7）見かけの半減期

性別、人種又は腎機能障害や肝機能障害を有する特定の患者集団を対象とした薬物動態試験は実施していない。母集団薬物動態解析（年齢範囲：8～72歳）において体重は統計的に有意な共変量であったが、年齢及び人種は有意な共変量ではなかった[1)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

遺伝性血管性浮腫（HAE）1型又は2型の患者9例を対象とした多施設共同非ランダム化非盲検単一群試験において、主要評価項目の1つである期間で調整したHAE発作頻度（1ヵ月あたりのHAE発作回数）の平均（標準偏差）は、導入期の3.69（1.091）回／月から治療期（本剤60国際単位/kg週2回16週間皮下投与）において0.30（0.482）回／月に減少した[2)]。

副作用は、計3例に認められ、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位疼痛及び倦怠感各1例であった[3)]。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

遺伝性血管性浮腫（HAE）1型又は2型の患者90例を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験（4通りの投与群[注1)]のいずれか1つに従い、連続する治療期1及び治療期2で本剤［40国際単位（IU）/kg[注2)] 又は60IU/kg］又はプラセボ[注3)] を週2回16週間皮下投与）において、主要評価項目である期間で調整したHAE発作頻度の最小二乗平均（標準誤差）は、プラセボ投与の4.03（0.263）回／月から本剤60IU/kg投与で0.52（0.261）回／月に減少し、その差は統計的に有意であった（p<0.001）。本剤40IU/kg[注2)] 投与では、プラセボ投与の3.61（0.327）回／月から1.19（0.327）回／月に減少した（p<0.001）[2, 4)]。

副作用は、本剤投与期において86例中29例（33.7%）（40IU/kg及び60IU/kg投与期においてそれぞれ43例中14例［32.6%］及び43例中15例［34.9%］）に発現し、プラセボ投与期において86例中22例（25.6%）に発現した。主な副作用は、注射部位紅斑（本剤40IU/kg［43例］、60IU/kg［43例］、プラセボ投与［86例］でそれぞれ7例［16.3%］、8例［18.6%］、12例［14.0%］）、注射部位疼痛（7例［16.3%］、7例［16.3%］、9例［10.5%］）、注射部位硬結（3例［7.0%］、4例［9.3%］、2例［2.3%］）、注射部位内出血（2例［4.7%］、3例［7.0%］、5例［5.8%］）、注射部位腫脹（1例［2.3%］、4例［9.3%］、4例［4.7%］）、注射部位浮腫（5例［11.6%］、0例、3例［3.5%］）であった[5)]。

注1）・プラセボ（0.12mL/kg）→本剤40IU/kg（0.08mL/kg）
・本剤40IU/kg（0.08mL/kg）→プラセボ（0.12mL/kg）
・プラセボ（0.08mL/kg）→本剤60IU/kg（0.12mL/kg）
・本剤60IU/kg（0.12mL/kg）→プラセボ（0.08mL/kg）
注2）本剤の承認された用量は60IU/kgである。
注3）本剤の添加剤及びアルブミンを注射用水で溶解（0.12mL/kg又は0.08mL/kg）

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）

遺伝性血管性浮腫（HAE）1型又は2型の患者126例を対象とした多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験（本剤40国際単位［IU］/kg[注4)] 又は60IU/kgを週2回最長52週間又は最長140週間［米国の被験者のみ］皮下投与[注5)]）において、副作用は60IU/kg投与で70例中32例（45.7%）に認められ、主な副作用は、注射部位紅斑12例（17.1%）、注射部位疼痛10例（14.3%）、注射部位反応8例（11.4%）及び注射部位内出血7例（10.0%）であった[6, 7)]。

注4）本剤の承認された用量は60IU/kgである。
注5）治療期1（固定用量期）：24週間
治療期2（用量調整期）：28週間
継続投与期（米国の被験者のみ）：最長88週間

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

C1-インアクチベーターは分子量105kDaの糖蛋白であり、プロテアーゼC1r及びC1sを不活化することで補体活性化経路を阻害する。また、血液凝固第Ⅻa因子、血漿カリクレインに対して阻害作用を有する。本剤は遺伝性血管性浮腫において欠如しているC1-インアクチベーターを補充することにより治療効果を示す[8, 9)]。

18.2 血漿中補体活性への影響

ヒト又はラット血漿を用い、両受容体で被覆したヒツジ赤血球の溶解を指標とした*in vitro*試験において、本剤の補体阻害活性が認められた[10)]。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

21. 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。

22. 包装

1バイアル（日局注射用水4mL×1バイアル付）

23. 主要文献

1）社内資料：臨床薬理試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3）
2）社内資料：臨床概要（2022年9月26日承認、CTD2.7.3.2及び2.7.3.3）
3）社内資料：国内第Ⅲ相試験（CSL830_3003）（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.5）
4）Longhurst, H., et al.：New Engl. J. Med., 376(12), 1131, 2017
5）社内資料：海外第Ⅲ相試験（CSL830_3001）（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.3）
6）Craig, T., et al.：J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 7(6), 1793, 2019
7）社内資料：海外第Ⅲ相試験（CSL830_3002）（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.4）
8）Agostoni, A., et al.：J. Allergy Clin. Immunol., 114(3), S51, 2004
9）Davis III, A.E., et al.：Mol. Immunol., 45(16), 4057, 2008
10）社内資料：薬理試験の概要（2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
電話：0120-534-587

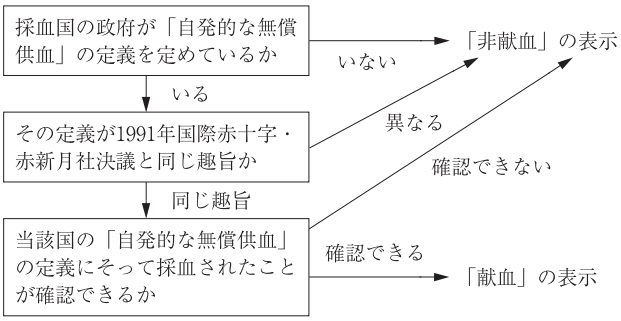
26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目2番3号

[献血又は非献血の区別の考え方]

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



最新の添付文書を参照すること

＊＊2023年6月改訂（第3版）
＊2022年5月改訂

日本標準商品分類番号
87449

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

遺伝性血管性浮腫発作抑制用 血漿カリクレイン阻害剤
完全ヒト型抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体

ラナデルマブ（遺伝子組換え）皮下注

タクザイロ®皮下注300mgシリンジ

TAKHZYRO®subcutaneous injection 300mg syringes

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

＊	承認番号	30400AMX00179
	販売開始	2022年5月

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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	タクザイロ皮下注300mgシリンジ
有効成分	1シリンジ（2mL）中 ラナデルマブ（遺伝子組換え）[注] 300mg
添加剤	1シリンジ（2mL）中 リン酸水素二ナトリウム二水和物 10.6mg クエン酸水和物 8.2mg L-ヒスチジン 15.6mg 塩化ナトリウム 10.6mg ポリソルベート80 0.2mg

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	タクザイロ皮下注300mgシリンジ
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
性状	澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5．効能又は効果に関連する注意

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

6．用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを2週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1回300mgを4週間隔で皮下注射することもできる。

8．重要な基本的注意

8.1 急性発作の治療を目的に本剤を使用しないことを患者又はその家族に十分に説明し、理解を得た上で使用すること。

＊＊8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、以下の点に注意すること。

8.2.1 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その家族が理解し、患者又はその家族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。また、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。

8.2.2 自己投与を適用する場合には、使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者又はその家族に注意を促し、全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はサルにおいて胎盤通過が認められている[1)]。ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、妊娠中に胎盤を通過すると考えられる。

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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、サルで本剤の乳汁移行が認められている[2)]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

11．副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	1～5%未満
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血、不快感、血腫、出血、そう痒感、腫脹、硬結、異常感覚、反応、熱感、浮腫、発疹）（52.4%）		
過敏症			そう痒症、不快感、舌のピリピリ感
臨床検査			ALT増加、AST増加
筋・骨格系			筋肉痛
神経系		浮動性めまい	
皮膚			斑状丘疹状皮疹

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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）には投与しないこと。

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

14.1.3 腹部、大腿部又は上腕部に、1回の投与でシリンジ内の全量を皮下投与すること。

14.1.4 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。

＊＊14.2 薬剤交付時の注意

患者又はその家族に対し、以下の点に注意するよう指導すること。[20.2参照]

・凍結は避けて、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14日以内に使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。抗体産生を認めた患者の例数は少なく、抗体産生による、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性への影響は明らかではない[3]（外国人データ）。

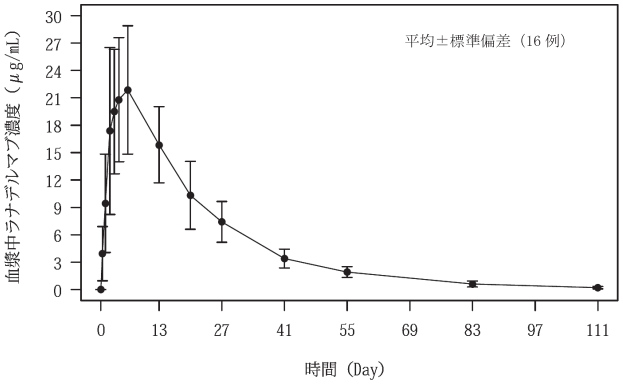
15.1.2 海外臨床試験において、本剤投与群220例中10例（4.5%）で基準値上限の1.5倍を上回る活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長が認められた。aPTT延長がみられた10例のうち、出血に関連する有害事象は2例に認められた。また、基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長は4例（1.8%）に認められた。プロトロンビン時間（国際標準比）の延長がみられた4例のうち、出血に関連する有害事象は1例に認められた[3]。国内臨床試験では本剤投与群12例中基準値上限の1.5倍を上回るaPTTの延長又は基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長はいずれも認められなかった[4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（16例）に本剤300mgを単回皮下投与したときの本剤の血漿中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[5]。



日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のラナデルマブの血漿中濃度推移

日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のラナデルマブの薬物動態パラメータ

C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{last} (μg·day/mL)	AUC_{∞} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (L/day)	Vz/F (L)
21.91 (38)	5.67 [2.00, 6.11]	510.6 (30)	515.0 (30)	15.51 (9)	0.5826 (30)	13.03 (29)

幾何平均（幾何CV%）、t_{max}は中央値［最小値，最大値］

16.1.2 反復投与

日本人のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者（12例）にラナデルマブを2週間に1回300mg皮下投与したときの8～26週の本剤の血漿中トラフ濃度は以下のとおりであった。母集団薬物動態解析の結果、本剤反復投与したとき、約70日で定常状態に達すると予測された[6]。

日本人のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者における本剤反復皮下投与時のラナデルマブの血漿中トラフ濃度

	8週	14週	20週	26週
例数	12	12	11	12
血漿中トラフ濃度（μg/mL）	23.63±8.67	24.14±9.58	24.61±9.32	23.68±6.79

算術平均値±標準偏差

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

成人及び12歳以上の小児のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者12例を対象として、52週間の非盲検非対照試験を実施した。本剤300mgを26週まで2週間に1回皮下投与し、26週間連続無発作であった被験者は26週以降52週まで4週に1回皮下投与することが可能とされた。主要評価項目である、有効性評価期間（26週間）に治験責任医師により確認されたHAE[注1)]発作を発現しなかった（無発作状態を達成した）被験者の割合は41.7%（5/12例）であった[4]。副作用発現頻度は、66.7%（8/12例）であった。主な副作用は、注射部位反応50.0%（6/12例）であった[4]。

注1）HAE：Hereditary AngioEdema（遺伝性血管性浮腫）

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

成人及び12歳以上の小児のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者97例（本剤300mg 2週に1回投与群27例、本剤300mg 4週に1回投与群29例、プラセボ群41例）を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを2週間又は4週間に1回26週間皮下投与した。主要評価項目である、有効性評価期間（26週間）における、28日間あたりの治験責任医師により確認されたHAE発作の発現回数は下表のとおりであり、本剤各投与群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた[3]。

HAE発作の発現頻度（ITT集団）

	本剤300mg 4週に1回投与群（29例）	本剤300mg 2週に1回投与群（27例）	プラセボ群（41例）
導入期におけるHAE発作発現頻度（回/28日）	3.71±2.51 3.00［1.0, 10.5］	3.52±2.33 3.11［1.0, 9.0］	4.02±3.27 3.00［1.0, 14.7］
治療期におけるHAE発作発現頻度（回/28日）	0.60±0.80 0.45［0.0, 2.9］	0.31±0.51 0.15［0.0, 1.8］	2.46±2.08 1.69［0.0, 8.3］
プラセボに対するHAE発作発現頻度の変化率（%）[注1),注2)] ［95%CI］ 調整済みp値[注3)]	-73.27 ［-82.38, -59.46］ <0.001	-86.92 ［-92.83, -76.15］ <0.001	

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値［最小値，最大値］

注1）プラセボに対するHAE発作発現頻度の変化率（%）＝［本剤各投与群とプラセボ群の発作発現頻度（回/28日）の比-1］×100

注2）投与群及びベースライン時の発作発現率（回/日）を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数としたPoisson回帰モデル

注3）有意水準両側5%、Bonferroniの方法により仮説検定の多重性を調整

本剤300mg 2週に1回投与群の副作用発現頻度は、70.4%〔19/27例〕であった。主な副作用は、注射部位疼痛（51.9%）であった。本剤300mg 4週に1回投与群の副作用発現頻度は、48.3%〔14/29例〕であった。主な副作用は、注射部位疼痛（31.0%）であった[3]（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は活性化された血漿カリクレインの基質切断活性に対する阻害薬であり、遺伝性血管性浮腫の急性発作の原因となるブラジキニンの過剰な放出を抑制する[7]。

18.2 薬理作用

18.2.1 *In vitro*薬理試験において、ラナデルマブのヒト血漿カリクレインによる合成ペプチド基質の加水分解反応に対する阻害定数（Ki）は0.125nMであった[7,8]。

18.2.2 *In vivo*ラット浮腫モデルにおいて、ラナデルマブは足蹠浮腫の誘導を用量依存的に阻害した[7,8]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラナデルマブ（遺伝子組換え）
（Lanadelumab（Genetical Recombination））〔JAN〕

分子式：$C_{6468}H_{10016}N_{1728}O_{2012}S_{48}$

本質：ラナデルマブは、ヒト血漿カリクレインに対する遺伝子組換え完全ヒトIgG1モノクローナル抗体であり、H鎖C末端のLysは除去されている。ラナデルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラナデルマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本と、213個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20．取扱い上の注意

20.1 本剤は遮光する必要があるため、外箱に入れて保存すること。

＊＊**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14日以内に使用すること。[14.2参照]

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

1シリンジ

23．主要文献

1）ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績①（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.6）（社内資料）
2）ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績②（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.3）（社内資料）
3）ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.5.3.3、2.7.4.2、2.7.4.3、2.7.6.4）（社内資料）
4）ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.6）（社内資料）
5）ラナデルマブの薬物動態試験成績①（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.3）（社内資料）
6）ラナデルマブの薬物動態試験成績②（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2）（社内資料）
7）ラナデルマブの非臨床薬理試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）（社内資料）
8）Kenniston JA. et al. J Biol Chem. 2014；289 (34)：23596-23608.

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36 箇月

日本標準商品分類番号
87449

承認番号	
販売開始	

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
生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

アナエブリ皮下注 200mg ペン

Andembry S.C. Injection 200mg Pens

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

8.1 急性発作の治療を目的に本剤を使用しないことを患者又はその家族に十分に説明し、理解を得た上で使用すること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はウサギにおいて胎盤通過が認められている[1)]。ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、本剤はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）
アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻しておくこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 本剤は 1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

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

・光の影響を防ぐために外箱に入れた状態で保存すること。
・凍結を避けて、冷蔵庫（2～8℃）で保存すること。
・冷蔵庫から出した後は 25℃ 以下で保存し、使用期限を超えない範囲で 2 ヵ月以内に使用すること。冷蔵庫の外で保存した場合は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

14.3.2 使用後の製剤は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 遺伝性血管性浮腫患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験において、本剤の投与を受けた 172 例中 5 例（2.9%）に抗薬物抗体の発現が認められた。抗薬物抗体の発現が認められた患者は少なく、抗薬物抗体の発現による本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響は明らかではない [2]。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（12 例）に本剤 200mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった [3]。

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

t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL)	CL/F (L/h)	V_Z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
169 (8.00, 171)	21.2 (17.0)	11,300 (5,510)	11,900 (5,840)	0.022 (0.014)	12.5 (5.84)	424 (72.2)

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

16.1.2 反復投与

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 [3]。

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

	Day 31	Day 61	Day 91	Day 121	Day 151	Day 182
例数	39	39	39	38	39	39
血漿中トラフ濃度（μg/mL）、平均値（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)

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析において、本剤の初回用量 400mg を皮下投与後、以降 200mg を月 1 回皮下投与した HAE 患者の薬物動態パラメータを検討した。定常状態における 1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{tau,ss}$）、定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び定常状態における最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$）の平均値（標準偏差）は、それぞれ 9,920（4,470）μg·h/mL、20.5（9.66）μg/mL 及び 8.94（4.64）μg/mL と推定された。初回用量 400mg の皮下投与後に本剤の曝露は定常状態に達した [3]。

HAE 患者における本剤皮下投与後の血漿中最高濃度到達時間は約 6 日であった [3]。

HAE 患者における本剤の見かけの分布容積の平均値（標準偏差）は、8.36（5.55）L であった [3]。

HAE 患者における本剤の見かけの全身クリアランスの平均値（標準偏差）は 0.0243（0.0122）L/h であり、終末相の消失半減期は約 18 日であった [3]。

健康成人及び HAE 患者を対象とした母集団薬物動態解析における絶対的アベイラビリティは、0.387（95%信頼区間：0.344, 0.431）と推定された [3]。

16.2 吸収

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 [4]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験

成人及び 12 歳以上の小児の遺伝性血管性浮腫 1 型又は 2 型（C1-INH HAE）患者 64 例（日本人患者 6 例を含む）を対象とした、多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験（本剤群 39 例、プラセボ群 25 例）を実施した。本試験は観察期（最長 2 ヵ月）及び治療期（6 ヵ月）で構成され、投与期間は 6 ヵ月であった。本剤の初回用量 400mg を最初の月に皮下投与し、以降 200mg を月 1 回皮下投与した。主要評価項目である治療期 6 ヵ月間における治験責任医師が確認した月間 HAE 発作回数 注 1) は下表のとおりであった。本剤群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差が認められた [5, 6]。

注1） 治療期（Day1［本剤の初回投与日］から Day182 までの期間）の期間で調整した月当たりの HAE 発作回数

治療期 6 ヵ月における治験責任医師が確認した月間 HAE 発作回数（有効性解析対象集団）

	本剤群	プラセボ群
観察期における月間 HAE 発作回数（回／月）	3.07±2.05 (39) 2.61 [0.9, 10.1]	2.52±0.94 (25) 2.23 [1.0, 4.3]
治療期における月間 HAE 発作回数（回／月）	0.27±0.68 (39) 0.00 [0.0, 3.8]	2.01±1.34 (24) 1.35 [0.2, 4.4]
p 値 注 2)	＜0.001	

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段：中央値［最小値、最大値］
治療期が 30 日に満たないプラセボ群 1 例は解析から除外された。
注 2）有意水準両側 5%、Wilcoxon の順位和検定

治療期 6 ヵ月間における副作用は、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り、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 [5, 6]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は活性型血液凝固第 XII 因子（FXIIa）の触媒ドメインに結合し、その触媒活性を阻害する。第 XII 因子は接触活性化経路で最初に活性化される因子であり、炎症性ブラジキニン産生カリクレイン-キニン系を開始する。本剤はプレカリクレインからカリクレインへの活性化を抑制し、それに続く遺伝性血管性浮腫の発作における炎症及び腫脹に関連するブラジキニンの生成を抑制する [7]。

18.2 薬理作用

18.2.1 *In vitro* 薬理試験において、62.5nM のヒト FXIIa 存在下におけるガラダシマブの FXIIa 活性阻害に対する IC_{50} は 15nM であった [8]。

18.2.2 *In vitro* 薬理試験において、デキストラン硫酸による接触相活性化後のヒト血漿中のブラジキニン産生を阻害した [8]。

18.2.3 *In vivo* マウス受動的アナフィラキシーモデルにおいて、ガラダシマブは血管透過性の亢進を抑制した [8]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ガラダシマブ（遺伝子組換え）
（Garadacimab (Genetical Recombination)）〔JAN〕
分子式：$C_{6470}H_{10004}N_{1724}O_{2022}S_{42}$
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（γ4 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。［14.3.1 参照］

20.2 凍結を避けて、冷蔵庫（2～8°C）で保存すること。冷蔵庫から出した後は 25°C 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。［14.3.1 参照］

22. 包装

1 ペン

23. 主要文献

1) 社内資料：毒性試験の概要（202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.6.6）
2) 社内資料：臨床概要（202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.4.3）
3) 社内資料：臨床薬理試験（202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.2.5）
4) 社内資料：臨床薬理試験（202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.2.3）
5) Craig, T.J., et al. : Lancet, 401(10382), 1079, 2023
6) 社内資料：臨床概要（202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.1 及び 2.7.4.2）
7) 社内資料：非臨床試験の概要（202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.4.1）
8) 社内資料：薬理試験の概要（202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
電話：0120-534-587

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

CSL ベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号

目次

略語・略号一覧 2
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.2.1　効能又は効果（案） 3
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠 3

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADR	Adverse drug reaction	副作用
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
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
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
FXII	Factor XII	第 XII 因子
FXIIa	Activated factor XII	活性化第 XII 因子
FXII HAE	Hereditary angioedema with normal C1-esterase inhibitor, factor XII mutation	C1-インアクチベーター正常で第 XII 因子遺伝子変異を有する遺伝性血管性浮腫
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
IA2	Interim analysis 2	2 回目の中間解析
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
QoL	Quality of Life	生活の質
SGART	Subject’s Global Assessment of Response to Therapy	被験者による治療反応性の全般評価
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TEE	Thromboembolic event	血栓塞栓症

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

12 歳以上の遺伝性血管性浮腫（HAE）被験者における CSL312 の有効性及び安全性は、第 2 相試験 1 試験（CSL312_2001 試験［以下、2001 試験］）、第 3 相試験（ピボタル試験）1 試験（CSL312_3001 試験［以下、3001 試験］）及び継続中の第 3b 相非盲検継続投与試験 1 試験（CSL312_3002 試験［以下、3002 試験］、全被験者を対象とした 2 回目の中間解析（IA2）：データカットオフ日、2023 年 2 月 13 日）の 3 試験で評価した。

有効性

3001 試験

3001 試験では、C1-インアクチベーターの異常を伴う遺伝性血管性浮腫（C1-INH HAE）被験者 64 例に対し、CSL312 を 39 例にプラセボを 25 例にそれぞれ投与した。青少年被験者（12～17 歳）6 例（CSL312 群 4 例、プラセボ群 2 例）及び日本人被験者 6 例（CSL312 群 4 例、プラセボ群 2 例）を含んだ。

主要評価項目及び 3 つの副次評価項目について、階層手順に基づき実施したすべての検定は有意であり、臨床的に意義のある結果であった。

主要評価項目である 6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数が、プラセボ群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少を示し（月間 HAE 発作回数：CSL312 群 0.27 回／月、プラセボ群 2.01 回／月；帰無仮説 1：$p<0.001$、両側 Wilcoxon 検定）、HAE 発作回数が大きく減少することが示された。

また、3 つの副次評価項目についても、すべての帰無仮説は棄却され、以下のことが示された。

- プラセボ群に対する CSL312 群の月間 HAE 発作回数の平均値の相対減少率は統計的に有意であった（帰無仮説 2：$p<0.001$、両側 Wilcoxon 検定、86.51%減少）。
- 治療期前半 3 ヵ月間で、無発作（100%の減少率）であった被験者数の割合は、CSL312 群（71.8%）の方がプラセボ群（8.3%）より統計的に有意に高かった（帰無仮説 3：$p<0.001$、Fisher の正確検定）。
- 治療期終了時に被験者による治療反応性の全般評価（SGART）で「中等度の改善」又は「著明な改善」と評価した被験者の割合は、CSL312 群（81.6%）の方がプラセボ群（33.3%）より統計的に有意に高かった（帰無仮説 4：$p<0.001$、カイ二乗検定）。

日本人被験者部分集団

日本人被験者における 6 ヵ月間の治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、被験者全体で認められた結果と同様に、CSL312 群がプラセボ群と比べ低かった（CSL312 群 1.04［1.863］回／月、プラセボ群 3.24［0.177］回／月）。

日本人被験者における観察期に対する治療期（6 ヵ月間）の月間 HAE 発作の回数の減少率の平均値（標準偏差）は CSL312 群（76.08%［41.311%］）で、プラセボ群（-9.52%［9.036%］）よりも大きかった。また、CSL312 群における観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は、治療期前半 3 ヵ月間で 72.96%（47.684%）、後半 3 ヵ月間で 79.09%（35.158%）であり、日本人被験者においても早期の治療効果が示され、その効果は治療期を通じて概ね持続した。プラセボ群では、治療期前半 3 ヵ月間及び後半 3 ヵ月の減少率は治療期全体（6 ヵ月間）と類似していた。

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

3002 試験（IA2：全被験者、データカットオフ日［2023 年 2 月 13 日］）

3002 試験では 161 例に CSL312 を投与した。そのうち、日本人 C1-INH 被験者は 12 例であった（3001 試験からの継続被験者 6 例及び新規登録被験者 6 例）。

3002 試験の IA2 の結果から、曝露期間の中央値 1.15 年（最長曝露期間 1.8 年、皮下投与による CSL312 の総曝露期間 184.57 人年）にわたる有効性の持続性を裏付ける追加データが得られた。データカットオフ時点で、CSL312 200 mg を月 1 回皮下投与したとき、治療期の月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は 0.16（0.370）回、中央値は 0.00 回であった。観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は 94.67%（11.983%）、中央値は 100%（範囲：30.1%～100.0%）であった。また、被験者の 59.6%が無発作であり、第 3 相ピボタル試験である 3001 試験と一貫した有効性が示された。

日本人被験者部分集団

3002 試験のデータカットオフ時点で、CSL312 200 mg を投与された日本人被験者 12 例の曝露期間の中央値は 11.50 ヵ月（範囲：9.8～14.0 ヵ月）であった。

日本人被験者における月間 HAE 発作回数の平均値（標準偏差）は、0.64（0.693）回／月、中央値は 0.54 回／月（範囲：0.0～1.9 回／月）であった。

また、日本人被験者における観察期に対する治療期の月間 HAE 発作回数の減少率の平均値（標準偏差）は 80.58%（21.786%）、中央値は 87.9%（範囲：30.1%～100.0%）であった。無発作の被験者は 12 例中 4 例（3001 試験からの継続被験者 2 例及び新規登録被験者 2 例）であった。

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

年齢部分集団

3001 試験及び 3002 試験（IA2［全被験者］）の併合データを用いた部分集団の併合解析により、青少年被験者（12～17 歳、11 例）及び高齢被験者（65 歳以上、14 例）における CSL312 の有効性は、成人集団の有効性と同様であることが示された。

安全性

CSL312 200 mg を月 1 回投与したときの安全性を併合解析で評価し、安全性及び忍容性は良好であった。この併合解析には、3001 試験、3002 試験（IA2［全被験者］）及び 2001 試験を含めた。健康被験者を対象とした試験の安全性データに安全性シグナルは認められず、臨床開発プログラムのすべての試験で一貫して良好な安全性及び忍容性が示された。

HAE 臨床開発プログラムで、CSL312（75 mg 以上を月 1 回）を反復投与された被験者は 172 例であった（曝露期間の中央値 15.28 ヵ月［範囲：2.3～50.4 ヵ月］）。このうち CSL312 200 mg を投与されたのは 166 例であり、曝露期間の平均値（標準偏差）は 19.00（10.272）ヵ月、中央値は 15.75 ヵ月（範囲：5.1～47.4 ヵ月）であった（3002 試験の IA2 時点）。

HAE 臨床開発プログラム中に死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は低く（172 例中 7 例［4.0%］）、CSL312 との因果関係はすべて否定されたことから、CSL312 の極めて良好な安全性プロファイルがさらに裏付けられた。3002 試験の IA2 の時点で、試験中止に至った TEAE は 1 例のみであった。全般的に、CSL312 200 mg を投与された被験者に発現した TEAE のほとんどは非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は「回復」であった。

CSL312 の臨床開発プログラムから得られたすべての TEAE を治験依頼者が慎重に検討した結果、「注射部位反応」を副作用に分類した。他の皮下投与製剤と同様に、治験責任医師により報告された主な治験薬と因果関係のある TEAE は「注射部位反応」であり、治験依頼者が副作用として特定した（注射部位内出血、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感が、3001 試験の 2 例［5.1%］に 3 件発現）。

CSL312 の臨床試験では、特に注目すべき有害事象として、異常出血、血栓塞栓症及びアナフィラキシーを含む重度の過敏症をモニタリングした。2001 試験において CSL312 600 mg を投与された被験者に特に注目すべき有害事象として鼻出血（軽度、治療を必要とせず、CSL312 との因果関係なし、転帰「回復」）が認められた 1 例を除き、特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

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

日本人被験者部分集団

3001 試験において日本人被験者 6 例全例が試験を完了した。日本人被験者に死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（異常出血、血栓塞栓症、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）又は中止に至った有害事象は認められなかった。日本人被験者 6 例全例に TEAE が認められた。「注射部位反応」が認められた日本人被験者はいなかった。また、抗ガラダシマブ抗体陽性の日本人被験者は認められなかった。

3002 試験（IA2［全被験者］）の日本人被験者 12 例（3001 試験からの継続被験者 6 例及び新規登録被験者 6 例）において、データカットオフ時点で、死亡、特に注目すべき有害事象（異常出血、血栓塞栓性事象、アナフィラキシーを含む重度の過敏症）又は中止に至った有害事象は認められなかった。日本人被験者 1 例に COVID-19 が重度の重篤な有害事象として報告されたが、治験薬と因果関係なしと判断された。本事象はデータカットオフ時点で回復していた。抗ガラダシマブ抗体陽性の日本人被験者は認められなかった。また、日本人被験者の全体的な安全性プロファイルは、全被験者の安全性プロファイルと同様であった。

以上、日本人被験者においても CSL312 の安全性プロファイルは被験者全体と同様に良好であった。第 3 相国際共同試験 2 試験の結果からも日本人被験者における安全性の懸念は認められなかった。

年齢部分集団

3001 試験及び 3002 試験（IA2［全被験者］）及び 2001 試験の併合データを用いた部分集団解析では、青少年（12～17 歳）の HAE 被験者のうち 11 例が CSL312 200 mg、2 例がプラセボを投与され、高齢（65 歳以上）の HAE 被験者のうち 13 例が CSL312 200 mg、1 例が CSL312 600 mg を投与されていた。併合データを用いた部分集団解析の結果、青少年被験者及び高齢被験者における安全性プロファイルは、成人被験者全体と同様であった。

結論

CSL312 のベネフィットは、HAE 発作の評価項目における統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果（プラセボと比較した月間 HAE 発作発現回数、観察期と比較した月間 HAE 発作回数の減少率、無発作の被験者の割合、レスポンダーの解析）、治療期前半 3 ヵ月間で早期に発現した CSL312 の治療効果が後半 3 ヵ月間でも持続することを示す十分なエビデンス、及び疾病負荷の軽減（発作の重症度の軽減、並びに SGART 及び QoL の改善）によって示されている。また、これらの有効性の結果はすべての年齢部分集団で一貫していた。

また、CSL312 200 mg を月 1 回投与したときの安全性を併合解析で評価し、安全性及び忍容性は良好であった。

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

よって、CSL312 の効能又は効果（案）を「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」と設定した。

目次

略語・略号一覧 2
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠 3
1.8.3.1　用法及び用量（案） 3
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠 3

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AI	Autoinjector	オートインジェクター
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{tau,ss}$	Area under the plasma concentration-time curve in 1 dosing interval at steady state	定常状態における 1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
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
C_{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
ER	Exposure-response	曝露－反応
FXII	Factor XII	第 XII 因子
FXIIa	Activated factor XII	活性化第 XII 因子
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
IA2	Interim analysis 2	2 回目の中間解析
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティデバイス
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK / PD	Pharmacokinetics / pharmacodynamics	薬物動態／薬力学
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_C	Volume of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V_C/F	Apparent volume of the central compartment.	中央コンパートメントの見かけの分布容積

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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 400 mg を皮下投与し、以降は 200 mg を月 1 回皮下投与する。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

本申請に用いた臨床薬理のデータは、第 1 相試験 3 試験（CSL312_1001 試験［以下、1001 試験］、CSL312_1003 試験［以下、1003 試験］及び CSL312_1004 試験［以下、1004 試験］）、第 2 相試験 1 試験（CSL312_2001 試験［以下、2001 試験］）、第 3 相試験 1 試験（CSL312_3001 試験［以下、3001 試験］）及び第 3b 相非盲検継続投与試験 1 試験（CSL312_3002 試験［以下、3002 試験］、2 回目の中間解析（IA2）［全被験者］：データカットオフ日、2023 年 2 月 13 日）から得ており、遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の発症抑制を効能及び効果（案）とする CSL312 の用法及び用量（案）は臨床薬理データの以下の考察から妥当と考えられた。

「1.8.2 効能又は効果（案）の設定根拠」において提示したように、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（IA2［全被験者］）及び第 2 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、CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与することにより、初回投与から定常状態の CSL312 の曝露が得られると予測された。この用法及び用量は、12 歳以上の被験者において、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、CSL312 投与後の FXIIa が介在するカリクレイン活性は経時的に一定であり、C_{trough} でベースラインに対して約 20%の阻害が認められた。

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 7,640 µg·h/mL、$C_{max,ss}$ が 14.5 µg/mL 及び $C_{min,ss}$ が 6.00 µg/mL であった。CSL312 200 mg の月 1 回皮下投与で、この閾値を上回る確率は、$AUC_{tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ でそれぞれ 0.737、0.754 及び 0.731 であった。ER 解析のシミュレーションの結果、初回用量 400 mg の皮下投与後に、200 mg を月 1 回皮下投与する用法及び用量で、被験者の大半が目標治療閾値を超え、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、曝露が第一四分位から第三四分位に該当する被験者では、0.734～0.764 の確率で HAE 発作回数が 90%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 発作を予防することが期待される。初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）の皮下投与によって、初回投与後に定常状態の PK 曝露及び PD 反応が速やかに達成され、HAE 発作減少効果が早期に発現した。約 85%の被験者で初回用量投与後の最初の投与間隔内の曝露が HAE 発作の相対リスクの 90%以上の低下に相当する目標治療閾値を超えた。

12 歳以上の被験者を対象とした母集団 PK モデルでは、体重が重要な共変量として特定された。体重が CL 及び $AUC_{tau,ss}$ に最も大きく影響し、低体重では CL 推定値が低く $AUC_{tau,ss}$ が高い一方、高体重では CL 推定値が高く $AUC_{tau,ss}$ が低かった。しかしながら、ER 解析に基づくと、体重範囲全体で CSL312 投与被験者の月間 HAE 発作回数に差は認められなかった。したがって、母集団 PK モデルにおける差に臨床的な意義はないと考えられ、体重に基づく用量調節は推奨されない。

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 CSL312 の初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を皮下投与後、200 mg を月 1 回皮下投与するシミュレーションを実施した。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（Wahn et al 2012；MacGinnitie 2014）。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（Xu et al 2013）。疾患の類似性、年齢が CSL312 の PK に影響を及ぼさないことを示す母集団 PK モデリングの結果から、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である。

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

1004 試験において、CSL312 needle safety device（NSD）を対照として CSL312 autoinjector（AI）により CSL312 200 mg を健康成人被験者に単回皮下投与したときの PK を比較した結果、CSL312 の PK パラメータは NSD と AI とで類似していた。NSD に対する AI の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の 90% CI はすべて 0.8～1.25 の範囲内であり、NSD 又は AI を用いて CSL312 200 mg を皮下投与したときの曝露が生物学的同等性の基準を満たした。また、投与部位による CSL312 の PK への影響は認められず、検討した 3 ヵ所の注射部位（腹部、大腿部、上腕部）による曝露も同程度であった。

日本人被験者部分集団

1003 試験において、健康成人の日本人被験者及び白人被験者に CSL312 200 mg を皮下投与したときの CSL312 の PK は類似していた。FXIIa が介在するカリクレイン活性の CSL312 濃度依存的な阻害がすべての被験者で認められた。日本人被験者及び白人被験者に CSL312 200 mg を皮下投与したときの C_{max} における阻害率は、それぞれ約 60%及び 40%であった。

3001 試験において、CSL312 投与群の日本人被験者 4 例における CSL312 の C_{trough} の経時的プロファイルは、外国人被験者 35 例と概ね同様であった。

また、3002 試験においても、C_{trough} の推移は日本人被験者と外国人被験者で同様であった。FXIIa が介在するカリクレインの阻害は、日本人被験者及び外国人被験者で同様であった。

結論

以上、母集団 PK/PD 解析データ、ER 解析データ及び臨床試験のエビデンスは、12 歳以上の HAE 患者における急性発作の発症抑制において、初回用量 400 mg を皮下投与後、200 mg を月に 1 回皮下投与する用法及び用量（案）が適切であることを一貫して示している。

よって、CSL312 の用法及び用量（案）を「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 400 mg を皮下投与し、以降は 200 mg を月 1 回皮下投与する。」と設定した。

参考文献

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

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

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

目次

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 2
1.8.4.1　禁忌 2
1.8.4.1.1　禁忌（案） 2
1.8.4.1.2　禁忌の設定根拠 2
1.8.4.2　効能又は効果に関連する注意 2
1.8.4.2.1　効能又は効果に関連する注意（案） 2
1.8.4.2.2　効能又は効果に関連する注意の設定根拠 2
1.8.4.3　重要な基本的注意 2
1.8.4.3.1　重要な基本的注意（案） 2
1.8.4.3.2　重要な基本的注意の設定根拠 3
1.8.4.4　特定の背景を有する患者に関する注意 3
1.8.4.4.1　特定の背景を有する患者に関する注意（案） 3
1.8.4.4.2　特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠 3
1.8.4.5　副作用 4
1.8.4.5.1　副作用（案） 4
1.8.4.5.2　副作用の設定根拠 4
1.8.4.6　適用上の注意 4
1.8.4.6.1　適用上の注意（案） 4
1.8.4.6.2　適用上の注意の設定根拠 5
1.8.4.7　その他の注意 5
1.8.4.7.1　その他の注意（案） 5
1.8.4.7.2　その他の注意の設定根拠 6

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1　禁忌

1.8.4.1.1　禁忌（案）

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

1.8.4.1.2　禁忌の設定根拠

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、類薬の添付文書を参考に設定した。

1.8.4.2　効能又は効果に関連する注意

1.8.4.2.1　効能又は効果に関連する注意（案）

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。

1.8.4.2.2　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤の臨床試験は、遺伝性血管性浮腫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。

1.8.4.3　重要な基本的注意

1.8.4.3.1　重要な基本的注意（案）

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

1.8.4.3.2　重要な基本的注意の設定根拠

8.1 本剤の臨床試験は、遺伝性血管性浮腫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、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。

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、類薬の添付文書を参考に設定した。

1.8.4.4　特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1　特定の背景を有する患者に関する注意（案）

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[1)]。ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、本剤はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

1.8.4.4.2　特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.5 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。

なお、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。

9.6 本剤のヒト乳汁への移行は検討していないが、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。

9.7 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。

1.8.4.5 副作用

1.8.4.5.1 副作用（案）

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

1.8.4.5.2 副作用の設定根拠

11.1 本剤の臨床試験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。

11.2 本剤の企業中核データシート（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（CSL312_3001 試験：多施設共同プラセボ対照ランダム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、添付文書に記載する副作用と特定した事象の発現頻度を示した。

1.8.4.6 適用上の注意

1.8.4.6.1 適用上の注意（案）

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。

1.8.4.6.2 適用上の注意の設定根拠

14.1.1～14.1.2 本剤の CCDS 及び類薬の添付文書を参考に本剤投与前の注意事項として設定した。

14.2.1 本剤の CCDS 及び実施された臨床試験を踏まえ、本剤投与時の注意事項として設定した。

14.2.2 本剤の CCDS 及び類薬の添付文書を参考に本剤投与時の注意事項として設定した。

14.2.3 本剤は単回使用の製剤であるため、本剤の CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

14.3.1 本剤の CCDS 及び安定性試験の結果に基づき設定した。

14.3.2 類薬の添付文書を参考に、注意事項として設定した。

1.8.4.7 その他の注意

1.8.4.7.1 その他の注意（案）

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 [2)]。

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。

1.8.4.7.2　その他の注意の設定根拠

15.1.1 本剤の第 II 相及び第 III 相臨床試験（CSL312_2001 試験、CSL312_3001 試験及び CSL312_3002 試験）において、172 例中 5 例（2.9%）（3001 試験：1 例、3002 試験：5 例［3001 試験の抗薬物抗体陽性例 1 例を含む］）に本剤投与後に抗薬物抗体の発現が認められ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。

本剤の第 II 相及び第 III 相臨床試験（CSL312_2001 試験、CSL312_3001 試験及び CSL312_3002 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、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。

基準値上限の 1.5 倍を上回る aPTT の延長が認められた 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（発現日：2021 年 3 月 10 日）。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（発現日：2022 年 2 月 28 日）、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。

目次

1.9　一般的名称に係る文書.....2

1.9　一般的名称に係る文書

ガラダシマブ（遺伝子組換え）は、以下の通り、令和 5 年 6 月 6 日付薬生薬審発 0606 第 3 号で医薬品一般的名称（JAN）として登録された。

医薬品一般的名称	英　名	日　本　名
	Garadacimab (Genetical Recombination)	ガラダシマブ （遺伝子組換え）
INN 収載名称	英　名	日　本　名（字訳）
	garadacimab	ガラダシマブ
INN 掲載誌	r-INN: List 82, WHO Drug Information Vol. 33, No. 3, 2019	
化学名又は本質記載	［英名］ Garadacimab is a recombinant anti-activated blood coagulation factor XII (FXIIa) monoclonal antibody derived from human IgG4, whose amino acid residue in the H-chain is substituted at 1 position (S237P). Garadacimab is produced in CHO cells. Garadacimab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 215 amino acid residues each. ［日本名］ 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（γ4 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。	
化学構造式又はアミノ酸配列等	アミノ酸配列及び推定主要糖鎖構造は、次ページ以降の通知の通り。	
分子式及び分子量	$C_{6470}H_{10004}N_{1724}O_{2022}S_{42}$：145,637.73（タンパク質部分、4 本鎖） H 鎖　$C_{2238}H_{3455}N_{589}O_{685}S_{16}$：50,084.95 L 鎖　$C_{997}H_{1551}N_{273}O_{326}S_5$：22,737.94	

また、garadacimab という名称で r-INN に掲載されている。

INN 収載名称	garadacimab
INN 掲載誌	r-INN: List 82, WHO Drug Information Vol. 33, No.3, 2019

薬生薬審発 0606 第３号
令 和 ５ 年 ６ 月 ６ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　304-7-B8

JAN（日本名）：ガラダシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Garadacimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYIMQWVRQA PGKGLEWVSG     50

IDIPTKGTVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARAL    100

PRSGYLISPH YYYYALDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES    150

TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV    200

PSSSLGTKTY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF    250

LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP    300

REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG    350

QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY    400

KTTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL    450

SLSLGK                                                    456
```

L 鎖

```
QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG RNYVYWYQQL PGTAPKLLIY     50

SNNQRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYYCA AWDASLRGVF    100

GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA    150

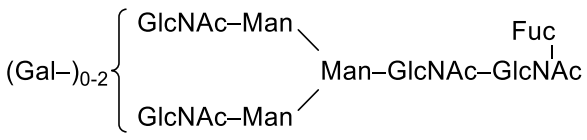
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH    200

EGSTVEKTVA PTECS                                          215
```

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

主な糖鎖の推定構造



$C_{6470}H_{10004}N_{1724}O_{2022}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2238}H_{3455}N_{589}O_{685}S_{16}$

L 鎖　$C_{997}H_{1551}N_{273}O_{326}S_{5}$

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（γ4 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Garadacimab is a recombinant anti-activated blood coagulation factor XII (FXIIa) monoclonal antibody derived from human IgG4, whose amino acid residue in the H-chain is substituted at 1 position (S237P). Garadacimab is produced in CHO cells. Garadacimab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

目次

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」を参考に作成した。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ガラダシマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>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
アミノ酸配列及び推定主要糖鎖構造は別紙の通り</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ガラダシマブ（遺伝子組換え）
製剤：アナエブリ皮下注 200mg ペン（1 ペン中ガラダシマブ（遺伝子組換え）200mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験
実施せず

反復投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg/回）</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス（雌雄）</td><td>静脈内、皮下</td><td>8 日間（投与 1、4 及び 8 日に投与）</td><td>静脈内：3, 10, 30, 100
皮下：60, 200</td><td>静脈内：100 mg/kg/回
皮下：200 mg/kg/回</td><td>毒性学的意義のある所見は認められなかった</td></tr>
<tr><td>マウス（雌雄）</td><td>静脈内、皮下</td><td>4 週間（投与 1、4、8、11、15、18、22、25 及び 29 日に投与）</td><td>静脈内：3, 10, 30, 100
皮下：60, 200</td><td>静脈内：評価不可*
皮下：200 mg/kg/回</td><td>異種ヒト抗体に対する免疫反応</td></tr>
<tr><td>サル（雌雄）</td><td>静脈内、皮下</td><td>8 日間（投与 1 及び 8 日に投与）</td><td>静脈内：3, 10, 30, 100
皮下：60, 200</td><td>静脈内：100 mg/kg/回
皮下：200 mg/kg/回</td><td>毒性学的意義のある所見は認められなかった</td></tr>
<tr><td>サル（雌雄）</td><td>静脈内、皮下</td><td>5 週間（投与 1、8、15、22、29 及び 36 日に投</td><td>静脈内：3, 10, 30, 100
皮下：60, 200</td><td>静脈内：100 mg/kg/回
皮下：200 mg/kg/回</td><td>毒性学的意義のある所見は認められなかった</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ガラダシマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>与）</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>サル
（雌雄）</td><td>静脈内、
皮下</td><td>26 週間
（7 日間
隔）</td><td>静脈内：10,
30, 100
皮下：60,
200</td><td>静脈内：
30 mg/kg/回
皮下：
60 mg/kg/回</td><td>異種ヒト抗
体に対する
免疫反応</td></tr>
</table>
*:低用量（3 mg/kg/回）の静脈内投与を早期に中止したため、静脈内投与の無毒性量を求めることはできなかった。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>＜国際共同第 III 相試験＞
副作用発現率：

本剤群（4/39 例=10.3%）
注射部位紅斑 1 例
注射部位内出血 1 例
注射部位そう痒感 1 例
プロトロンビンフラグメント 1・2 増加 1 例
頭痛 1 例

プラセボ群（3/25 例=12.0%）
注射部位紅斑 2 例
疲労 1 例</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>CSL ベーリング株式会社（製剤：輸入）</td></tr>
</table>

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H 鎖

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYIMQWVRQA PGKGLEWVSG     50

IDIPTKGTVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARAL    100

PRSGYLISPH YYYYALDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES    150

TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV    200

PSSSLGTKTY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF    250

LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP    300

REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG    350

QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY    400

KTTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL    450

SLSLGK                                                    456
```

L 鎖

```
QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG RNYVYWYQQL PGTAPKLLIY     50

SNNQRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYYCA AWDASLRGVF    100

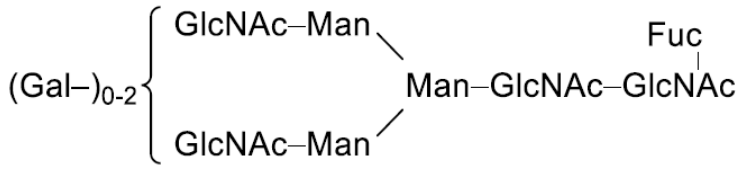
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA    150

WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH    200

EGSTVEKTVA PTECS                                          215
```

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

主な糖鎖の推定構造：



1.10.2　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ガラダシマブ（遺伝子組換え）
販売名：	アナエブリ皮下注 200mg ペン
申請者：	CSL ベーリング株式会社
効能・効果：	遺伝性血管性浮腫の発作の長期発症抑制
用法・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。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→☒使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズ・ハムスター卵巣（CHO）細胞株
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（平成 12 年 2 月 22 日、医薬審第 329 号）に従い実施。（別添 1 参照）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	製造工程においてウイルスクリアランスに寄与する工程は、[redacted]ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、及びウイルス除去ろ過である。（別添 2 及び 3 参照）
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（平成 12 年 2 月 22 日、医薬審第 329 号）に従い実施。（別添 2 参照）
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 3 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズ・ハムスター卵巣（CHO）細胞株
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（平成 12 年 2 月 22 日、医薬審第 329 号）に従い実施。 （別添 1 参照）
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	製造工程においてウイルスクリアランスに寄与する工程は、[redacted]ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、及びウイルス除去ろ過である。 （別添 2 及び 3 参照）
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 3 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別添 1 CHO 由来細胞株のスクリーニング・管理の内容

セル・バンクに、細菌、マイコプラズマ、真菌及びウイルスを含む外来性感染性因子が存在しないことを確認するため、マスター・セル・バンク（MCB）、ワーキング・セル・バンク（WCB）及び *in vitro* 細胞齢の上限を超えた細胞に対して実施した試験の結果を以下に示す。

セル・バンクの試験結果

試験	判定基準	結果		
		MCB	WCB	*in vitro* 細胞齢の上限を超えて培養された細胞 [d]
1. 無菌試験，マイコプラズマ試験				
無菌試験（直接法） （Ph. Eur. 2.61，JP 4.06, USP<71>）	生育を認めず	適合	適合	適合
マイコプラズマ培養法，指標細胞を用いた DNA 染色法 （USP<63>，Ph. Eur. 2.6.7，1993 PTC）	マイコプラズマを検出せず	適合	適合	適合
マイコプラズマの検出 （RT-PCR）	陰性	適合	適合	-
2. レトロウイルス試験				
Mus dunni 細胞との共培養による感染性レトロウイルスの検出 （[redacted]，PG4 S+L-試験）	MCB：陰性 *in vitro* 細胞齢の上限を超えて培養された細胞：結果を記録	適合	-	[redacted]
逆転写酵素活性 （超遠心分離及び QFPERT 試験）	陰性	適合	-	-
透過型電子顕微鏡観察 （200 個の細胞の評価）	結果を記録	[redacted]	-	[redacted]
逆転写酵素活性 （QPERT 試験）	結果を記録	-	-	[redacted]
HEK293 細胞との共培養による感染性レトロウイルスの検出 （[redacted]，QFPERT 試験）	結果を記録	-	-	[redacted]
3. その他のウイルス試験				
In vitro 外来性ウイルス試験（指示細胞：[redacted]）	ウイルスを検出せず	適合	適合	適合

試験	判定基準	結果		
		MCB	WCB	*in vitro* 細胞齢の上限を超えて培養された細胞 [d]
In vivo ウイルス試験（乳飲みマウス，成熟マウス及び発育鶏卵）	不顕性ウイルスを検出せず	適合	適合	-
ハムスター抗体産生試験	5 種のハムスターウイルスを検出せず [a]	適合	-	-
マウス抗体産生試験（リンパ球性 脈絡髄膜炎ウイルス感染試験含む）	16 種のマウスウイルスを検出せず [b]	適合	-	-
マウス微小ウイルス（RT-PCR）	陰性	適合	-	-
マウス微小ウイルス（qPCR）	陰性	-	-	適合
ウシウイルス（9CFR，CPMP ガイドライン及び Ph. Eur.）	陰性 [c]	適合	-	-
ブタウイルス（指示細胞：[redacted]）	陰性	適合	-	-
ブタウイルス（指示細胞：[redacted]）	陰性	-	-	適合
ウシポリオーマウイルス（RT-PCR）	陰性	適合	-	-
ウシ／ブタサーコウイルス（RT-PCR）	陰性	適合	-	-
カリシウイルス 2117（RT-PCR）	陰性	適合	-	-

CFR＝米国連邦規則集；CPMP＝欧州医薬品委員会；Ph. Eur.＝欧州薬局方；PTC＝Points to Consider；QFPERT＝逆転写酵素活性（蛍光）；qPCR＝定量的ポリメラーゼ連鎖反応；QPERT＝逆転写酵素活性；RT-PCR＝リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応；USP＝米国薬局方

- 試験を実施しなかった.

[a] [redacted]

[b] [redacted]

[c] [redacted]

[d] [redacted]

別添 2 ウイルスクリアランス試験結果

原薬の製造工程において、ウイルスクリアランスに寄与する工程は以下のとおりである。

1. [redacted] ウイルス不活化
2. [redacted] クロマトグラフィー
3. ウイルス除去ろ過

原薬製造工程のウイルスクリアランス試験結果（Log_{10} Reduction Factor）

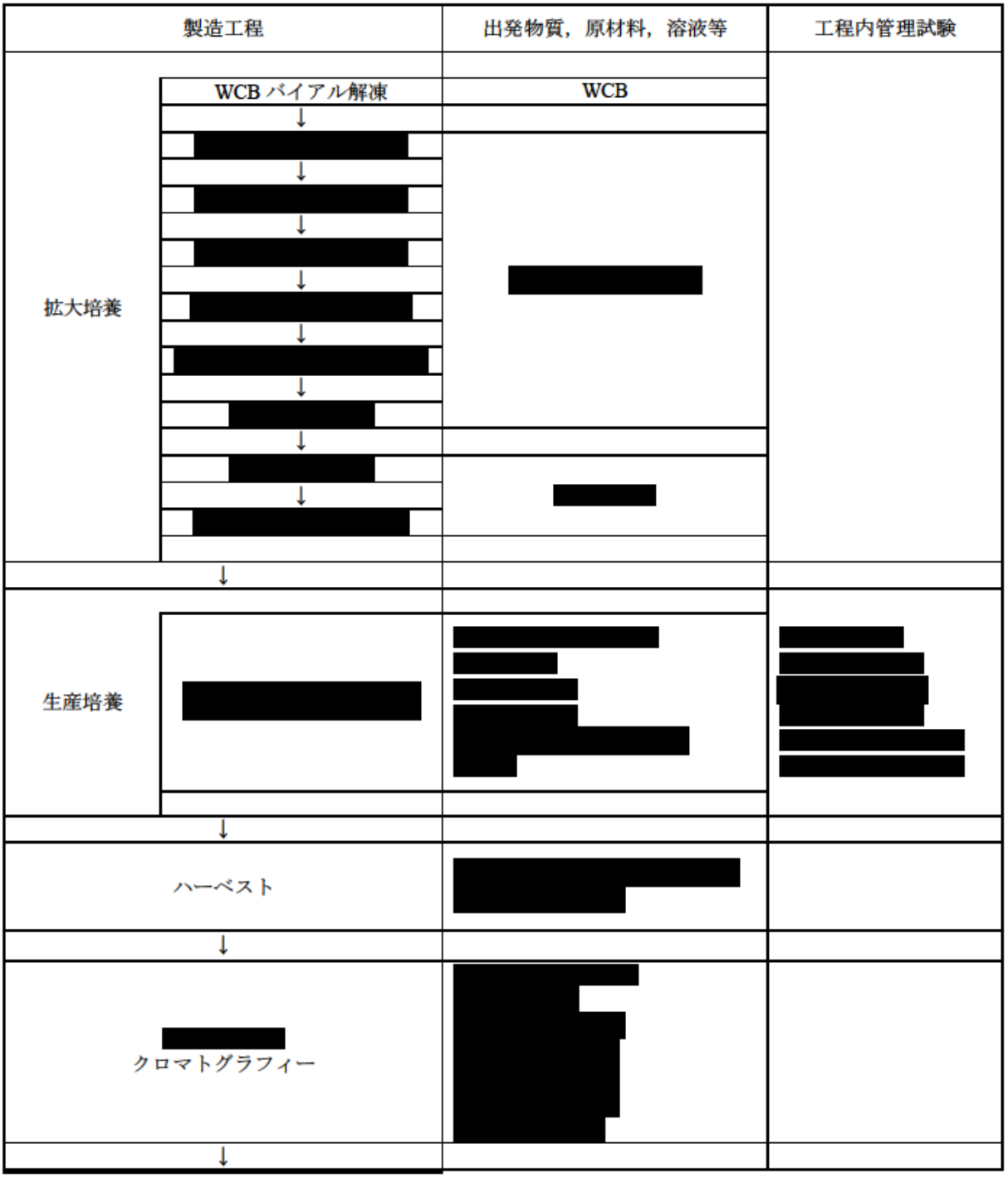
モデルウイルス	エンベロープウイルス		非エンベロープウイルス	
	仮性狂犬病ウイルス	異種指向性マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型
[redacted] ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総クリアランス	≥ 16.7	≥ 16.0	≥ 9.3	≥ 10.8

n.d.= not done.

- 仮性狂犬病ウイルス：ヘルペスウイルスのモデルとして用いられるエンベロープウイルスであり、細胞培養において潜伏感染を起こす可能性がある。
- 異種指向性マウス白血病ウイルス：レトロウイルス様粒子のモデルウイルスとして用いられるエンベロープウイルスである。
- マウス微小ウイルス：不活化に対して高い耐性を有する小型の非エンベロープウイルスであり、げっ歯類細胞株に感染する可能性があり、サイズの小ささからウイルス除去のワーストケースモデルウイルスとして一般的に使用されている。
- レオウイルス 3 型：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞の潜在的汚染物質であり、非エンベロープウイルスの一般的なモデルウイルスとして用いられる。

別添 3 製造工程のフロー

原薬製造工程のフロー（ウイルスクリアランス工程を灰色のカラムで示す）



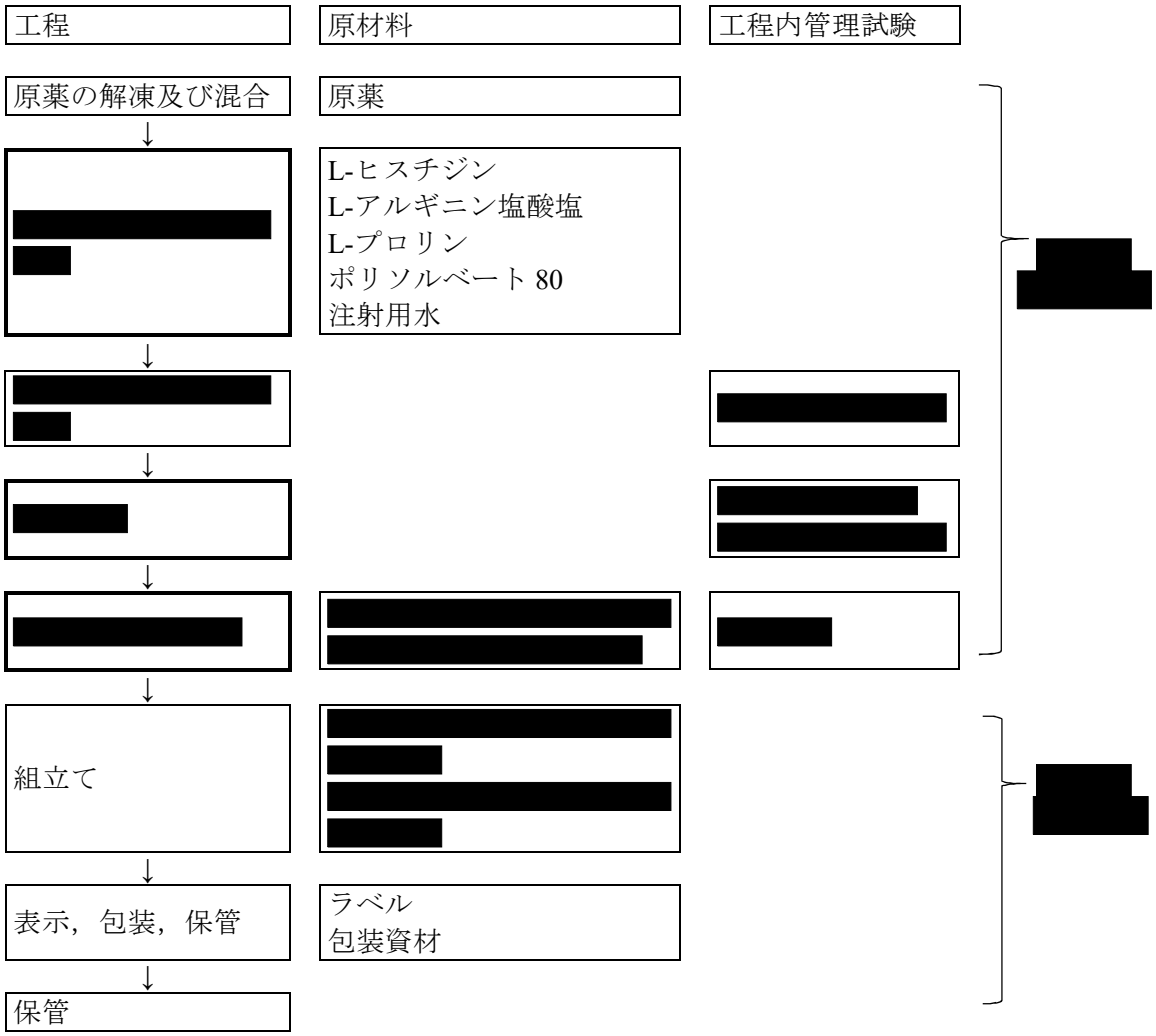
製造工程	出発物質，原材料，溶液等	工程内管理試験
[redacted] ウイルス不活化	[redacted]	
↓		
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	
↓		
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	
↓		
ウイルス除去ろ過	[redacted]	フィルター完全性試験
↓		
[redacted]	ウイルスろ過プール液 [redacted]	
↓		
[redacted]，ろ過，充塡	[redacted]	フィルター完全性試験

製造工程	出発物質，原材料，溶液等	工程内管理試験
↓		
試験，保管		原薬の規格試験

[redacted]

[redacted]WCB＝ワーキング・セル・バンク
太枠は重要工程を示す.

製剤製造工程のフロー



太枠は重要工程を示す.

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	表 題	報種類	評価／参考の別
3.2.S Drug Substance			
3.2.S.1 General Information			
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	評価
3.2.S.1.2	Structure	海外	評価
3.2.S.1.3	General Properties	海外	評価
3.2.S.2 Manufacture			
3.2.S.2.1	Manufacturers	海外	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.S.3 Characterization			
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	海外	評価
3.2.S.3.2	Impurities	海外	評価
3.2.S.4 Control of Drug Substance			
3.2.S.4.1	Specification	海外	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	評価
3.2.S.5 Reference Standards Or Materials			
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	評価
3.2.S.6 Container Closure System			
3.2.S.6	Container Closure System	海外	評価
3.2.S.7 Stability			
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	評価
3.2.P Drug Product [redacted]			
3.2.P.1 Description and Composition of The Drug Product			
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2 Pharmaceutical Development			
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	評価
3.2.P.3 Manufacture			
3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process And Process Controls	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps And Intermediates	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.P.4 Control of Excipients			
3.2.P.4.1	Specifications	海外	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	評価
3.2.P.5 Control Of Drug Product			
3.2.P.5.1	Specifications	海外	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	評価

CTD No.-資料番号	表 題	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	評価
3.2.P.6 Reference Standards or Materials			
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	評価
3.2.P.7 Container Closure System			
3.2.P.7	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.8 Stability			
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	評価
3.2.P Drug Product [redacted]			
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product			
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2 Pharmaceutical Development			
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	評価
3.2.P.3 Manufacture			
3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.P.4 Control of Excipients			
3.2.P.4	Control of Excipients	海外	評価
3.2.P.5 Control of Drug Product			
3.2.P.5.1	Specifications	海外	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	評価
3.2.P.6 Reference Standards or Materials			
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	評価
3.2.P.7 Container Closure System			
3.2.P.7	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.8 Stability			
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	評価
3.2.P Drug Product [redacted]			
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product			
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2 Pharmaceutical Development			
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	評価
3.2.P.3 Manufacture			

CTD No.-資料番号	表 題	報種類	評価／参考の別
3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps And Intermediates	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.P.4 Control of Excipients			
3.2.P.4	Control of Excipients	海外	評価
3.2.P.5 Control Of Drug Product			
3.2.P.5.1	Specifications	海外	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	評価
3.2.P.6 Reference Standards or Materials			
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	評価
3.2.P.7 Container Closure System			
3.2.P.7	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.8 Stability			
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	評価
3.2.A Appendices			
3.2.A.1 Facilities and Equipment			
3.2.A.1	Facilities and Equipment	海外	評価
3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation			
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	評価
3.2.A.3 Excipients			
3.2.A.3	Excipients	海外	評価
3.2.R Regional Information			
3.2.R.1	Production Documentation	海外	評価
3.2.R.2.1	Overview of [redacted]	海外	評価
3.2.R.2.2	Overview of [redacted]	海外	評価
3.2.R.7	Other Regional Information	海外	評価
3.3 Literature References			
3.3	Literature References	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
3.3-1	Barton C, Vigor K, Scott R, Jones P, Lentfer H, Bax HJ, et al.	Beta-glucan contamination of pharmaceutical products: How much should we accept?	Cancer Immunol Immunother. 2016;65:1289-1301.
3.3-2	Battacharjee G, Revenko AS, Crosby JR, May C, Gao D, Zhao C, et al.	Inhibition of vascular permeability by antisense-mediated inhibition of plasma kallikrein and coagulation factor 12.	Nucleic Acid Ther. 2013;23:175-187.
3.3-3	Björkqvist J, Nickel K, Stavrou E, Renné T.	In vivo activation and functions of the protease factor XII.	Thromb Haemost. 2014;112:868-875.
3.3-4	Cao H, Biondo M, Lioe H, Busfield S, Rayzman V, Nieswandt B, et al.	Antibody-mediated inhibition of FXIIa blocks downstream bradykinin generation.	J Allergy Clin Immunology. 2018;142:1355-1358.
3.3-5	Cheng L, Wei G-W and Leil T.	Review of quantitative systems pharmacological modeling in thrombosis.	Commun Inf Syst. 2019;19:219-240
3.3-6	Emanueli C, Grady EF, Madeddu P, Figini M, Bunnett NW, Parisi D, et al.	Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P.	Hypertension. 1998;31:1299-1304.
3.3-7	Howe WG.	Two-Sided Tolerance Limits for Normal Populations – Some Improvements.	J Am Stat Assoc. 1969;64:610-620.
3.3-8	Jones MT, Mahler H-C, Yadav S, Bindra D, Corvari V, Fesinmeyer RM, et al.	Considerations for the use of Polysorbates in BioPharmaceuticals.	Pharm. Res. 2018;35:148.
3.3-9	Kao FT and Puck TT.	Genetics of somatic mammalian cells, VII. Induction and isolation of nutritional mutants in Chinese hamster cells.	Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1968;60(4):1275-1281.
3.3-10	Maas C.	Plasminflammation - An Emerging Pathway to Bradykinin Production.	Front Immunol. 2019;10:2046.
3.3-11	MacDonald V, Wilson K, Sonne MWL, Keir PJ.	Grip Type Alters Maximal Pinch Forces in Syringe Use. Human Factors.	Hum Factors. 2017;59(7):1088-1095.
3.3-12	Mastrangeli R, Audino MC, Palinsky W, Broly H, Bierau H.	Current views on N-glycolylneuraminic acid in therapeutic recombinant proteins.	Trends Pharmacol Sci. 2021;42:943-956.
3.3-13	Nobbmann U, Connah M, Fish B, Varley P, Gee C, Mulot S, et al.	Dynamic light scattering as a relative tool for assessing the molecular integrity and stability of monoclonal antibodies.	Biotechnol Genet Eng Rev. 2007;24:117-128.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
3.3-14	Oschatz C, Maas C, Lecher B, Jansen T, Björkqvist J, Tradler T, et al.	Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo.	Immunity. 2011;34:258-268.
3.3-15	Ow SY, Kapp EA, Tomasetig V, Zalewski A, Simmonds J, Panousis C, et al.	HDX-MS study on garadacimab binding to activated FXII reveals potential binding interfaces through differential solvent exposure.	MAbs. 2023;15:2163459.
3.3-16	Pace CN, Vajdos F, Fee L, Grimsley G, Gray T.	How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein.	Protein Sci. 1995;4:2411-2423
3.3-17	Puck TT, Cieciura SJ and Robinson A.	Genetics of somatic mammalian cells. III. Long-term cultivation of euploid cells from human and animal subjects.	J Exp Med. 1958;108(6):945-956.
3.3-18	Renné T and Stavrou E.	Roles of Factor XII in Innate Immunity.	Front Immunol. 2019;10:2011
3.3-19	Renné T. Schmainer AH, Nickel KF, Blombäck M, Maas C.	In vivo roles of factor XII.	Blood 2012;120: 4296-4303
3.3-20	Sala-Cunill A, Björkqvist J, Senter R, Guilarte M, Cardona V, Labrador M, et al.	Plasma contact system activation drives anaphylaxis in severe mast cell-mediated allergic reactions.	J Allergy Clin Immunol. 2015; 135:1031-1043.
3.3-21	Swanson AB, Matev IB, de Groot G.	The strength of the hand.	Bull Prosthet Res. 1970;10(14): 145-153.
3.3-22	Swanson MD, Rios S, Mittal S, Soder G, Jawa V.	Immunogenicity Risk Assessment of Spontaneously Occurring Therapeutic Monoclonal Antibody Aggregates.	Front. Immunol. 2022;13:915412
3.3-23	Taddei S and Bortolotto L.	Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity.	Am J Cardiovasc Drugs. 2016;16:309-321.
3.3-24	Wei B, Berning K, Quan C, Zhang YT.	Glycation of antibodies: Modification, methods and potential effects on biological functions.	MAbs. 2017;9(4):586-594.
3.3-25	Wilkerson RG and Winters ME.	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema.	Emerg Med Clin N Am. 2022;40:79-98.
3.3-26	Zhu Z, Lies M, Silzel J.	Sodium dodecyl sulfate-capillary gel electrophoresis with native fluorescence detection for analysis of therapeutic proteins.	J Pharm Biomed Anal. 2022; 213:114689

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別
4.2　試験報告書			
4.2.1　薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1-1	REP-21280	Biosensor Data CSL312 Binding FXII and β/FXIIa	評価
4.2.1.1-2	REP-21279	3F7 Epitope Mapping	評価
4.2.1.1-3	INV_11-01_BN	CSL312: an in-vitro study to evaluate the specificity of VR115 (CSL312 research material) and parenteral antibody 3F7 using standard chromogenic methodologies	参考
4.2.1.1-4	REP-21290	CSL312 In Vitro Functional Assay Report	評価
4.2.1.1-5	REP-21283	FXII levels and activity in HAE patient samples	評価
4.2.1.1-6	REP-21245	Quantitation of Bradykinin in dextran sulfate (DXS)-activated plasma by Liquid Chromatography - Mass Spectrometry	評価
4.2.1.1-7	REP-21269	Effect of anti-FXII mAb 3F7 on mast cell heparin-induced edema in the PSA model	評価
4.2.1.1-8	REP-21268	Effect of anti-FXII mAbs 3F7 and CSL312 on mast cell heparin-induced edema in the PCA mode	評価
4.2.1.1-9	REP-21267	Effect of anti-FXII mAbs 3F7 and CSL312 on ACE-inhibitor-induced angioedema	評価
4.2.1.1-10	REP-21282	FXII activity and inhibition with CSL312 in non-human species	評価
4.2.1.1-11	REP-009151	CSL312 binding and efficacy in non-human species	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験			
4.2.1.2-1	REP-001415	Effect of CSL312 in a simultaneous thrombosis model in rabbits	評価
4.2.1.2-2	REP-001383	Effect of CSL312 in a ferric chloride-induced arterial thrombosis model in mice	評価
4.2.1.2-3	REP-001412	Effect of CSL312 on hemostasis in a murine tail tip bleeding model	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3-1	APQ0059	CSL312 Evaluation of Respiratory Parameters in the Conscious Mouse using Whole Body Bias Flow Plethysmography (Single Intravenous or Subcutaneous Administration)	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2　薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1-1	15060-1	Validation of an ELISA method for the determination of antihuman factor Xlla antibodies in monkey plasma	評価
4.2.2.1-2	15060-2	Amendment no. 1 to the Validation Report: Validation of an ELISA method for the determination of anti-human factor Xlla antibodies in monkey plasma	評価
4.2.2.1-3	REP-001685 (020200097_r)	ELISA for the quantitative determination of CSL312 in rabbit plasma samples	評価
4.2.2.1-4	REP-001902	Amendment 1.0 for REP-001685 (020200097_r): ELISA for quantitative determination of CSL312 in rabbit plasma samples	評価
4.2.2.1-5	15059	Validation of an ELISA method for the determination of anti-human factor Xlla antibodies in mouse plasma	評価
4.2.2.1-6	15059-1	Amendment no. 1 to the validation report: Validation of an ELISA method for the determination of anti-human factor Xlla antibodies in mouse plasma	評価

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別
4.2.2.1-7	15059-2	Amendment no. 2 to the validation report: Validation of an ELISA method for the determination of anti-human factor XIIa antibodies in mouse plasma	評価
4.2.2.1-8	15069	Validation of an ELISA method for the determination of anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies (CSL312) in monkey plasma	評価
4.2.2.1-9	REP-016203	Determination of anti-drug antibodies (ADA) against CSL312 in rabbit citrated plasma (bead assay)	評価
4.2.2.1-10	020200096_r	Determination of anti-CSL312 antibodies in citrated rabbit plasma using [redacted]	評価
4.2.2.1-11	15068	Validation of an ELISA method for the determination of anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies (CSL312) in mouse plasma	評価
4.2.2.1-12	15068-1	Amendment No. 1 to the Validation Report: Validation of an ELISA method for the determination of anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies (CSL312) in mouse plasma	評価
4.2.2.1-13	15068-2	Amendment No. 2 to the Validation Report: Validation of an ELISA method for the determination of anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies (CSL312) in mouse plasma	評価
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2-1	HDE0006-00	A Single-dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of VR115-G4, VR115-G12LS and BM4-G12LS Administered Intravenously to Cynomolgus Monkeys	参考
4.2.2.2-2	REP-21281	Comparison of VR115 G1/2LS and G4 pharmacokinetics in a NHP study (Maccine HDE0006)	参考
4.2.2.2-3	APQ0062	CSL312: Single-dose Pharmacokinetic Study Following Intravenous and Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.2.3 分布			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.4 代謝			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.5 排泄			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3　毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2-1	TOM16-02	Tolerability of CSL312 in a 4-week intravenous repeat dose study in CD-1 mice	参考
4.2.3.2-2	APQ0056	CSL312: Short term Toxicity Study by Intravenous (Bolus) and Subcutaneous Administration to CD-1 Mice for 8 Days	評価
4.2.3.2-3	APQ0061	CSL312: Repeat Dose Toxicity Study by Intravenous and Subcutaneous Administration to CD-1 Mice for 4 Weeks Followed by an 8 Week Recovery Period	評価

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別
4.2.3.2-4	APQ0055	CSL312: Short Term Toxicity Study by Intravenous (Bolus) and Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys for 8 Days	評価
4.2.3.2-5	APQ0058	CSL312: Repeat Dose Toxicity Study by Intravenous (Bolus) and Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys for 5 Weeks Followed by an 8 Week Recovery Period	評価
4.2.3.2-6	TH43GT	CSL312: Toxicity Study by Intravenous (Bolus) and Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys for 26 Weeks Followed by an 8 Week Recovery Period	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 In Vitro試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.3.2 In Vivo試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4.3 その他の試験			
4.2.3.4.3-1	REP-008854	Carcinogenicity Risk Assessment of Garadacimab (CSL312)	参考
4.2.3.4.3-2	ST2020CSL-001	Carcinogenicity Risk Assessment on Excipients of CSL312	参考
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
4.2.3.5.1-1	8408860	Intravenous Injection Female Fertility and Early Embryonic Development to Implantation and Toxicokinetics Study with CSL 312 in Rabbits	評価
4.2.3.5.1-2	8399537	Intravenous Injection Male Fertility and Early Embryonic Development to Implantation and Toxicokinetics Study with CSL312 in Rabbits	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
4.2.3.5.2-1	MN80HQ	CSL312: Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the New Zealand White Rabbit by Intravenous (Bolus) Administration	参考
4.2.3.5.2-2	VK47BJ	CSL312: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the New Zealand White Rabbit by Intravenous (Bolus) Administration	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
4.2.3.5.3-1	8410864	CSL312: A Pre- and Postnatal Development Study including Toxicokinetics following a Subcutaneous or Intravenous Injection in Rabbits	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6-1	37761	Local tolerance and bioequivalence study of two CSL312 formulations following subcutaneous administration in rabbits	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験			

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別
4.2.3.7.1 抗原性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.4 依存性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7-1	APQ0057	CSL312: Cross Reactivity Study in Human Tissues and Selective Cynomolgus Monkey Tissues	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-1	Bjorkqvist J	Plasma kallikrein: the bradykinin-producing enzyme.	Thromb Haemost. 2013;110(3):399-407.
4.3-2	Bjorkqvist J	In vivo activation and functions of the protease factor XII.	Thromb Haemost. 2014;112(5):868-875.
4.3-3	Bork K	Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women.	Lancet. 2000;356(9225):213-217.
4.3-4	Bork K	Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitory deficiency.	J Emerg Med 2016;50(4):567-80.
4.3-5	Bugelski PJ	Preclinical development of keliximab, a Primatized anti-CD4 monoclonal antibody, in human GD4 transgenic mice: Characterization of the model and safety studies.	Hum Exp Toxicol. 2000;19(4):230-243.
4.3-6	Cai TQ	Factor XII full and partial null in rat confers robust antithrombotic efficacy with no bleeding.	Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(8):893-902.
4.3-7	Cao H	Antibody-mediated inhibition ofFXIIablocks downstream bradykinin generation.	J Allergy Clin Immunol. 2018;142(4):1355-1358.
4.3-8	Cappon GD	Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit.	Birth Defects Research (Part B). 2005; 74:424-430.
4.3-9	Colman RW	Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin?	J Exp Med. 2006;203(3):493-495.
4.3-10	Csuka D	Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency.	Orphanet J Rare Dis. 2015;10:132.
4.3-11	Cugno M	Activation of factor XII and cleavage of high molecular weight kininogen during acute attacks in hereditary and acquired C1-inhibitor deficiencies.	Immunopharmacology. 1996;33(1-3):361-364.
4.3-12	Didiasova M	Factor XII in coagulation, inflammation and beyond.	Cell Signal. 2018 Nov;51:257-265.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-13	Finkelman FD	Anaphylaxis: lessons from mouse models.	The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007;120(3):506-15.
4.3-14	Girolami A	Thrombosis-free surgical procedures in severe (Homozygote) factor XII deficiency: report of four additional cases and literature review.	Clin Appl Thromb Hemost. 2004;10(4):351-355.
4.3-15	Hagedorn I	Factor XIIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding.	Circulation. 2010;121(13):1510-1517.
4.3-16	Haley, P.J	Opinion by Patrick J. Haley regarding: Study No. TH43GT.	2018
4.3-17	Hess R	Coagulation factor XII regulates inflammatory responses in human lungs.	Thromb Haemost. 2017 Oct 5;117(10):1896-1907.
4.3-18	Irwin S	Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse.	Psychopharmacologia. 1968;13(3):222-57
4.3-19	Jönsson F	Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis.	J Clin Invest. 2011;121(4):1484-1496.
4.3-20	Kleinschnitz C	Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis.	J Exp Med. 2006;203(3):513-518.
4.3-21	Konings J	The role of activated coagulation factor XII in overall clot stability and fibrinolysis.	Thromb Res. 2015;136(2):474-480.
4.3-22	Krishna M	Immunogenicity to biotherapeutics - The role of antidrug immune complexes.	Front Immunol. 2016;7:21.
4.3-23	Lammle B	Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency--a study on 74 subjects from 14 Swiss families.	Thromb Haemost. 1991;65(2):117-121.
4.3-24	Larsson M	A factor XIIa inhibitory antibody provides thromboprotection in extracorporeal circulation without increasing bleeding risk.	Sci Transl Med. 2014;6(222):222ra217.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-25	Luffer-Atlas D	PDGFRα monoclonal antibody: assessment of embryo-fetal toxicity and time-dependent placental transfer of a murine surrogate antibody of alaratumab in mice.	Birth Defects Res. 2018;110(18):1358-1371.
4.3-26	May F	FXIIa inhibitor rHA-Infestin-4: Safe thromboprotection in experimental venous, arterial and foreign surface-induced thrombosis.	Br J Haematol. 2016;173(5):769-778.
4.3-27	Nickel KF	The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis.	Blood. 2015 Sep 10;126(11):1379-89.
4.3-28	Nickel KF	The polyphosphate/factor XII pathway in cancer-associated thrombosis: novel perspectives for safe anticoagulation in patients with malignancies.	Thromb Res. 2016 May;141 Suppl 2:S4-7.
4.3-29	Nussberger J	Plasma bradykinin in angio-oedema.	Lancet. 1998;351(9117):1693-1697.
4.3-30	Nussberger J	Local bradykinin generation in hereditary angioedema.	J Allergy Clin Immunol. 1999;104(6):1321-1322.
4.3-31	Oschatz C	Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo.	Immunity. 2011; 34(2):258-68.
4.3-32	Pathak M	Coagulation factor XII protease domain crystal structure.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(4): 580-91.
4.3-33	Pauer HU	Targeted deletion of murine coagulation factor XII gene-a model for contact phase activation in vivo.	Thromb Haemost. 2004 Sep;92(3):503-8.
4.3-34	Ratnoff OD	A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma.	J Clin Invest. 1955;34(4):602-613.
4.3-35	Renné T	In vivoroles of factor XII.	Blood. 2012;120(22):4296-4303.
4.3-36	Renné T	Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII.	J Exp Med. 2005;202(2):271-281.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-37	Renné T	Roles of Factor XII in Innate Immunity.	Front Immunol. 2019 Aug 22;10:2011.
4.3-38	Ryder SA	Anaphylaxis.	Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. Volume 4, Issue 4, August 2004, Pages 111–113.
4.3-39	Rosen FS	Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants.	Science. 1965;148(3672):957-958.
4.3-40	Sala-Cunill A	Plasma contact system activation drives anaphylaxis in severe mast cell-mediated allergic reactions.	J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(4):1031-43.
4.3-41	Schmaier AH	Factor XII - What's important but not commonly thought about.	Res Pract Thromb Haemost. 2019 Jun 19;3(4):599-606.
4.3-42	Szikora B	Characterization of the interactions of rabbit neonatal Fc receptor (FcRn) with rabbit and human IgG isotypes.	PLoS One. 2017 Sep 28;12(9):e0185662.
4.3-43	Uno K	Pathogenic Mechanism and Diagnostic Testing for Drug Allergies.	Yakugaku Zasshi. 2018;138(2):151-167.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別	申請電子データ提出有無
5.2　全臨床試験一覧表				
5.2	-	Tabular Listing of All Clinical Studies	-	-
5.3　臨床試験報告書				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書				
該当資料なし	-			
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
	CSL312_1004	A Phase 1, Randomized, Open-label, Parallel-group Study to Compare the Pharmacokinetic Properties of CSL312 Administered by Subcutaneous Prefilled Syringe Assembled to Autoinjector to Prefilled Syringe Assembled to Needle Safety Device in Healthy Adult Subjects	評価	有
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書				
該当資料なし	-			
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
	REP-19829	CSL312 PK Assay Validation Report	参考	無
	REP-20231	Automated CSL312 PK Assay Validation Report	参考	無
	REP-19896	Verification of the V-PLEX® Cytokine/Chemokine Assays for First in Human Studies	参考	無
	REP-20893	Validation of an Assay to Detect Antibodies to CSL312 in Human Plasma	参考	無
	REP-19924	CSL312 FXIIa-mediated Kallikrein Activity Assay Validation Report	参考	無
	REP-21222	Verification of the Factor XII ELISA kit for CSL312_1001	参考	無
	REP-020166	CSL312_1001 Clinical Bioanalysis Report	参考	無
	REP-002062	Verification of a method to quantify FXII in human plasma	参考	無
	RnD-VAL-000141302	CSL312 Pharmacokinetic Assay Validation Report	参考	無
	RND-VAL-000188030	CSL312 Clinical ADA Assay Validation Report	参考	無
	RnD-VAL-000148888	FXIIa-mediated Kallikrein Activity Assay Validation Report	参考	無
	REP-016761	CSL312 Clinical ADA Assay Re-Validation 2021 Report	参考	無
	REP-019486	CSL312_2001 Clinical Bioanalysis Report	参考	無
	REP-002333	Verification of a method to determine cleaved high molecular weight kininogen levels in human plasma	参考	無
	REP-019487	CSL312_1003 Clinical Bioanalysis Report	参考	無
	REP-019128	CSL312 FXIIa-mediated Kallikrein Activity Assay Validation Report	参考	無
	REP-020153	CSL312_3001 Clinical Bioanalysis Report	参考	無
	RnD-SUP-000559520	THE QUANTIFICATION OF CSL312 IN HUMAN PLASMA SODIUM CITRATE BY ELISA IN STUDY CSL312_3001	参考	無

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別	申請電子データ提出有無
	RnD-SUP-000562186	THE QUANTIFICATION OF CSL312 IN HUMAN PLASMA (SODIUM CITRATE) BY ELISA	参考	無
	RnD-SUP-000562194	BIOANALYTICAL FIT FOR PURPOSE METHOD QUALIFICATION FOR THE QUANTIFICATION OF FACTOR XII IN HUMAN PLASMA (CITRATE) BY COLORIMETRIC LIGAND BINDING ASSAY	参考	無
	RnD-SUP-000562200	THE QUANTIFICATION OF FACTOR XII IN HUMAN PLASMA SODIUM CIITRATE BY ELISA	参考	無
	REP-020154	CSL312_1004 Clinical Bioanalysis Report	参考	無
	REP-020155	CSL312_3002 Clinical Bioanalysis Report	参考	無
	REP-001673	DETERMINATION OF ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME IN HUMAN PLASMA SAMPLES	参考	無
	REP-003131	Validation Report of thromboplastin time determination according to Quick and evaluation of INR using BCS equipment according to SOP RES-72	参考	無
	RnD-SUP-000564586	THE QUANTIFICATION OF CSL312 IN HUMAN PLASMA NA CITRATE BY ELISA	参考	無
	RnD-SUP-000565281	THE QUANTIFICATION OF CSL312 IN HUMAN PLASMA (CITRATE) BY ELISA	参考	無
	RnD-SUP-000566153	THE QUANTIFICATION OF CSL312 IN HUMAN PLASMA NA CITRATE BY ELISA	参考	無
	RnD-SUP-000566209	THE QUANTIFICATION OF CSL312 IN HUMAN PLASMA NA CITRATE BY ELISA	参考	無
	RnD-SUP-000560034	Development of an Assay to detect neutralizing antibodies against CSL312 in human plasma	参考	無
	RnD-SUP-000559824	METHOD FEASIBILITY REPORT FOR THE ANALYSIS OF NEUTRALIZING ANTI-CSL312 ANTIBODIES IN HUMAN PLASMA BY FLUORESENCE AND CHROMOGENIC POTENCY ASSAYS	参考	無
	REP-021064	CSL312 Clinical ADA Assay Development Summary	参考	無
	REP-003129	Amendment 1 for MEV-55, 1.0 - Validation Report of thromboplastin time determination according to Quick and evaluation of INR using BCS equipment according to SOP RES-72 (now SOP 020100047)	参考	無
	REP-001648	Validation Report of D Dimer determination in plasma samples	参考	無
	REP-001654	Validation Report of F1+2 determination in plasma samples	参考	無

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別	申請電子データ提出有無
	REP-003133	Validation report for determination of C4 according to SOP RES-114 using Nephelometer	参考	無
	REP-002044	Amendment 1 for MEV -66r Extension of robustness evaluation (Freeze/ Thaw)	参考	無
	REP-002045	Amendment 2 for MEV-66r C4 antigen determination Extension of robustness evaluation (long term storage)	参考	無
	REP-002046	Amendment 3 for MEV -66r Validation of determination of C4 antigen according to SOP 020100057 Confirmation of C4 normal range	参考	無
	REP-001973	Amendment 6 for MEV-66r Validation report for determination of C4 according to SOP RES-114 (now RnD-SOP-000129669) using Nephelometer	参考	無
	REP-002024	Validation report for determination of C1-INH according to SOP RES-101	参考	無
	REP-002025	Amendment 2 for MEV-60r Extension of robustness evaluation (Freeze/ Thaw)	参考	無
	REP-003103	Amendment 1 for MEV-60r Validation of determination of C1INH activity according to SOP 020100051 Confirmation of C1-INH normal range	参考	無
	REP-003104	Amendment 8 for MEV-60, 1.0 - Validation report for determination of C1-INH according to SOP RES-101 (now SOP 020100051)	参考	無
	REP-001676	Validation report for determination of C1-INH according to SOP RES-114 using Nephelometer	参考	無
	REP-002038	Amendment 1 for MEV-63r Validation of determination of C1INH antigen according to SOP 020100057 Confirmation of normal range for C1INH antigen	参考	無
	REP-002039	Amendment 2 for MEV-63r Extension of robustness evaluation (Freeze/ Thaw)	参考	無
	REP-002041	Amendment 4 for MEV-63r C1INH antigen determination Extension of robustness evaluation (long term storage)	参考	無
	REP-002028	Amendment 5 for MEV-60r C1lNH activity determination Version 1.0 Cross validation of the method between devices (Behring Coagulation Timer versus Sysmex)	参考	無
	REP-002029	Amendment 6 for MEV-60r C1INH activity determination Version 1.0 Lower End of Quantitation Limit	参考	無

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別	申請電子データ提出有無
	REP-002123	Amendment 7 for MEV-63, 1.0 - Validation report for determination of C1-INH according to SOP RES-114 (now SOP 020100057) using Nephelometer	参考	無
	REP-003146	Validation report for the determination of D Dimer in plasma using BCS	参考	無
	REP-003128	Validation report for determination of F1+2 according to SOP RES-62	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
該当資料なし	-			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
該当資料なし	-			
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
該当資料なし	-			
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	CSL312_1001	A phase 1, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of intravenous and subcutaneous CSL312 in healthy subjects	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
該当資料なし	-			
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				
該当資料なし	-			
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
該当資料なし	-			
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
	CSL-032	POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF CSL312 IN HEALHY SUBJECTS	参考	無
	CSL0507F-PKPD	Population Pharmacokinetic-PharmacodynamicModeling and Simulation of Garadacimab in Subjects with Hereditary Angioedema	評価	有
	CSL0507F-ER	Population Exposure-ResponseModeling and Simulation of Garadacimab in Subjects with Hereditary Angioedema	評価	有
	CSL-037	Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Analysis of CSL312 in Subjects with Hereditary Angioedema	評価	有
	CSL0503H	Analysis of a Phase 2 Dose-Escalation and Dose-Confirmation Study of CSL312 in Subjects with Hereditary Angioedema	評価	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書				

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別	申請電子データ提出有無
	CSL312_1003	A 2-Part, Phase 1, Single Center, Open-label, Single Ascending Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Subcutaneous and Intravenous CSL312 in Healthy Adult Japanese and Caucasian Subjects	評価	有
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書				
該当資料なし	-			
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
	CSL312_2001	A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-arm Study to Investigate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of CSL312 in Subjects with Hereditary Angioedema	評価	有
	CSL312_3001	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書				
	CSL312_3002	An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
		Integrated Summary of Efficacy	参考	無
		Integrated Summary of Safety	参考	無
		Integrated Summary of Immunogenicity	参考	無
		Posthoc analyses for Japanese subpopulation	参考	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書				
	10-0059-36-	CSL312 PFS HF Validation Study	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
該当資料なし	-			
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録				
5.3.7.1	-	主要な試験の症例一覧表	-	-
5.3.7.2	-	有害事象症例一覧表	-	-
5.3.7.3	-	重篤な有害事象症例一覧	-	-
5.3.7.4	-	臨床検査異常変動症例一覧表	-	-
5.3.7.5	-	臨床検査値推移図	-	-

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-1	Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al.	Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis.	N Engl J Med 2017;376(8):717-28.
5.4-2	Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al.	Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical Trial.	JAMA 2018;320(20):2108-21.
5.4-3	Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al.	Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States.	Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124(6):600-7.
5.4-4	Björkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, Di Gennaro A, Oschatz C, Schönig K, et al.	Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III.	J Clin Invest 2015;125(8):3132-46.
5.4-5	Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H.	Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women.	Lancet 2000;356(9225):213-7.
5.4-6	Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N.	Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency.	Arch Intern Med 2003;163(10):1229 35.
5.4-7	Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J.	Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course.	Am J Med 2006;119(3):267-74.
5.4-8	Bork K.	Pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: pharmacology, safety, efficacy and future directions.	Expert Rev Clin Immunol 2008;4(1):13-20.
5.4-9	Bork K.	Hereditary Angioedema With Normal C1 Inhibition	Current Allergy and Asthma Reports 2009;9:280–5
5.4-10	Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ.	Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitory deficiency.	J Emerg Med 2016;50(4):567-80.
5.4-11	Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J.	Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene.	Allergy 2018;73(2):442-50.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-12	Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al.	Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report.	Allergy Asthma Clin Immunol 2021;17(1):40.
5.4-13	Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al.	2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema.	Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6(1):24.
5.4-14	Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, et al.	The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe.	Allergy Asthma Proc 2014; 35(1):47-53.
5.4-15	Castaldo AJ, Jervelund C, Corcoran D, Boysen HB, Christiansen SC, Zuraw BL.	Assessing the cost and quality-of-life impact of on-demand-only medications for adults with hereditary antioedema.	Allergy Asthma Proc 2021;42:108-17.
5.4-16	Chirmule N, Jawa V, Meibohm B.	Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy.	AAPS J. 2012;14(2):296-302. doi: 10.1208/s12248-012-9340-y.
5.4-17	Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A.	Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases.	Am J Med Sci 1982;284(1):2-9.
5.4-18	Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al.	Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema.	N Engl J Med 2010;363(6):532-41.
5.4-19	Cicardi M, Bork T, Caballero T, Craig T, et al.	Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group.	Allergy 2012; 67:147-57.
5.4-20	Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al.	Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group.	Allergy 2014;69(5):602-16.
5.4-21	Cicardi M, Zuraw, B.	Angioedema due to bradykinin dysregulation.	J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6(4):1132-41.
5.4-22	Constantino G, Casazza G, Bossi I, Duca P, Cicardi M.	Long term prophylaxis in hereditary angio oedema: a systematic review.	BMJ Open 2012;2(4):e000524.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-23	Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al.	WAO guideline for the management of hereditary angioedema.	World Allergy Organ J 2012;5(12):182-99.
5.4-24	Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, et al.	Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Lancet 2023; S0140 6736(23)00350-1.
5.4-25	Csuka D, Veszeli N, Imreh E, Zotter Z, Skopal J, Prohaszka Z, et al.	Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency.	Orphanet J Rare Dis 2015;10:132.
5.4-26	Cugno M, Cicardi M, Coppola R, Agostoni A.	Activation of factor XII and cleavage of high molecular weight kininogen during acute attacks in hereditary and acquired C1-inhibitor deficiencies.	Immunopharmacology 1996;33(1-3): 361-4.
5.4-27	Davis AE 3rd.	New treatments addressing the pathophysiology of hereditary angioedema.	Clin Mol Allergy 2008;6:2.
5.4-28	Davis AE 3rd, Lu F, Mejia P.	C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor.	Thromb Haemost 2010;104(5):886-93.
5.4-29	de Lange GG.	Polymorphisms of human immunoglobulins: Gm, Am, Em and Km allotypes.	Exp Clin Immunogenet. 1989;6(1):7-17.
5.4-30	Depetri F, Tedeschi A, Cugno M.	Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment.	Eur J Intern Med 2019;59:8-13.
5.4-31	Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, Seger ME, Krug K, Bowsher RR.	Recommendations for Systematic Statistical Computation of Immunogenicity Cut Points.	AAPS J. 2017 Sep;19(5):1487-98.
5.4-32	Dewald G.	A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor.	Biochem Biophys Res Commun 2018;498(1):193-8.
5.4-33	Donaldson VH, Evans RR.	A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C' 1-Esterase.	Am J Med 1963;35:37-44.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-34	European Medicines Agency (EMA).	ICH guideline S6 [R1] – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/ICH/731268/1998.	June 2011. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf. Assessed on: October 25 2022.
5.4-35	European Medicines Agency (EMA).	Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1.	May 18, 2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf. Accessed on: October 25 2022.
5.4-36	Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al.	International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency.	Allergy 2017;72(2):300-13.
5.4-37	Fijen LM, Bork K & Cohn DM.	Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2.	Clin Rev Allergy Immunol 2021; 61(1):66-76.
5.4-38	Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry:	Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection.	January 2019. Available at: https://www.fda.gov/media/119788/download. Accessed on: October 25, 2022.
5.4-39	Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, et al.	C1 inhibitor deficiency: consensus document.	Clin Exp Immunol 2005; 139(3):379-94.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-40	Gower R, Busse PJ, Aygören Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis Lorton M, et al.	Hereditary angioedema caused by C1 esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies.	World Allergy Organ J 2011;4(2 Suppl):S9-S21.
5.4-41	Kaplan AP, Joseph K.	The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema.	Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104(3):103-204.
5.4-42	Longhurst HJ.	Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence?	Int J Clin Pract 2005; 59(5):594-9.
5.4-43	Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT.	The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression.	Allergy Asthma Proc 2010;31(5):407-14.
5.4-44	MacGinnitie AJ.	Pediatric hereditary angioedema.	Pediatr Allergy Immunol 2014;25(5):420-7.
5.4-45	Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al.	The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update.	Allergy 2022;77(7):1961-90.
5.4-46	Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al.	Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey.	Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):94.
5.4-47	Nasr IH, Manson AL, Al Wahshi HA, Longhurst HJ.	Optimizing hereditary angioedema management through tailored treatment approaches.	Expert Rev Clin Immunol 2016;12(1):19 31.
5.4-48	Nickel K, Long A, Fuchs T, Butler L, Renné T	Factor XII as a Therapeutic Target in Thromboembolic and Inflammatory Diseases	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37:13-20.
5.4-49	Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A.	Plasma bradykinin in angio-oedema.	Lancet 1998;351(9117):1693-7.
5.4-50	Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A.	Local bradykinin generation in hereditary angioedema.	J Allergy Clin Immunol 1999;104(6):1321-2.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-51	Renné T, Schmaier AH, Nickel KF, Blombäck M, Maas C.	In vivo roles of factor XII.	Blood 2012;120(22):4296-303.
5.4-52	Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P.	Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants.	Science 1965;148(3672):957-8.
5.4-53	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al.	Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products.	J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81. doi: 10.1016/j.jpba.2008.09.020.
5.4-54	Thomas VA, Balthasar JP.	Understanding inter-individual variability in monoclonal antibody disposition.	Antibodies 2019; 8(4):56.
5.4-55	Valerieva A, Nedeva D, Yordanova V, Petkova E, et al.	Therapeutic management of hereditary angioedema: past, present, and future.	Balkan Med J 2021; 38:89-103.
5.4-56	Wahn V, Aberer W, Eberl W, Faβhauer M, et al.	Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents – a consensus on therapeutic strategies.	Eur J Pediatr 2012;171(9):1339-48.
5.4-57	Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M	The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference	Allergy 2016; 71:1203–1209
5.4-58	Xu Z, Davis HM, Zhou H.	Rational development and utilization of antibody based therapeutic proteins in pediatrics.	Pharmacol Ther 2013;137(2):225-47.
5.4-59	Yamamoto B, Honda D, Ohsawa I, Iwamoto K, Horiuchi T, Fukunaga A, et al.	Burden of illness seen in hereditary angioedema in Japanese patients: Results from a patient reported outcome survey.	Intractable & Rare Diseases Research. 2023;12(1):35-44.
5.4-60	Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al.	Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema.	N Engl J Med 2010;363(6):513-22.
5.4-61	Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis Lorton M, et al.	US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency.	J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1(5):458-67.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-62	堀内孝彦	遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン改訂2023年版．補体.	2023;60(2).