

garadacimab (genetical recombination) (JAN)
ガラダシマブ（遺伝子組換え）
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因子因子モノクローナル抗体

449

【基本電子添文】 アナエブリ皮下注ペン2025年2月作成

【製品】 規制等：[生物] [処方] 《アナエブリ皮下注ペン200mg 2025.02.20承認》
アナエブリ Andembry 皮下注ペン200mg (CSLベーリング)

【組成】 [注射液]：1ペン（1.2mL）中200mg。pH：5.7～6.3 浸透圧比：約1.6
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

【効能・効果】 遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
効能関連注意：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

【用法・用量】 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を皮下注し、以降は200mgを月1回皮下注

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 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 【特定背景関連注意】 ①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。本剤はウサギにおいて胎盤通過が認められている。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 ②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。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 ③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
【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用 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現れることがある

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、瘙癢感）

【適用上の注意】 ①薬剤投与前の注意 ③投与前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻しておく ⑥投与前に内容物を目視により確認する。異物や変色が認められる場合は使用しない ②薬剤

投与時の注意 ④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 ⑤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 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 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 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 【取扱い上の注意】 ①外箱開封後は遮光して保存する ②凍結を避けて、冷蔵庫（2～8℃）で保存する。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。冷蔵庫の外で保存した場合は、再び冷蔵庫に戻さない 【保存等】 2～8℃で保存。有効期間：36ヵ月 【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

【薬物動態】 ①血中濃度 ④単回投与：日本人健康成人（12例）に本剤200mgを単回皮下注時の薬物動態パラメータ〔平均値（標準偏差）〕は、 t_{max} 〔中央値（最小値，最大値）〕169（8.00，171）時間， C_{max} 21.2（17.0） $\mu\text{g/mL}$ ， AUC_{0-1a} s_t （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）11,300（5,510） $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ， AUC_{0-inf} （0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積）11,900（5,840） $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ， CL/F （見かけの全身クリアランス）0.022（0.014）L/h， V_Z/F （消失相における見かけの分布容積）12.5（5.84）L， $t_{1/2}$ 424（72.2）時間 ⑤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を皮下注し、以降200mgを月1回皮下注時の本剤の血漿中トラフ濃度〔平均値（標準偏差）〕は、Day31 10.5（4.00） $\mu\text{g/mL}$ ，Day61 8.60（3.91） $\mu\text{g/mL}$ ，Day91 8.39（3.81） $\mu\text{g/mL}$ ，Day121 8.69（3.93） $\mu\text{g/mL}$ [38例]，Day151 8.20（4.37） $\mu\text{g/mL}$ ，Day182 8.09（4.28） $\mu\text{g/mL}$ 。定常状態における本剤の血漿中トラフ濃度は概ね一定 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を皮下注後、以降200mgを月1回皮下注したHAE患者の薬物動態パラメータを検討〔平均値（標準偏差）〕。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（ $AUC_{tau,ss}$ ）は9,920（4,470） $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ，最高血漿中濃度（ $C_{max,ss}$ ）は20.5（9.66） $\mu\text{g/mL}$ ，定常状態における最低血漿中濃度（ $C_{min,ss}$ ）は8.94（4.64） $\mu\text{g/mL}$ と推定。初回用量400mgの皮下注後に本剤の曝露は定常状態に達した。HAE患者における本剤皮下注後の血漿中最高濃度到達時間は約6日、本剤の見かけの分布容積は、8.36（5.55）L，見かけの全身クリアランスは0.0243（0.0122）L/h，終末相の消失半減期は約18

日。健康成人及びHAE患者対象の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 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（外国人データ） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 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。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。本剤の初回用量400mgを最初の月に皮下注し，以降200mgを月1回皮下注 ①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〔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〕は次表のとおり。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

	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例） 2.61 [0.9, 10.1]	2.52 ± 0.94（25例） 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例） 0.00 [0.0, 3.8]	2.01 ± 1.34（24例） 1.35 [0.2, 4.4]
p値（有意水準両側5%，Wilcoxonの順位和検定）	<0.001	-

上：平均値 ± 標準偏差，下：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

②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。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痒痒感が各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 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は活性型血液凝固第Ⅱ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Ⅱ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 ②薬効薬理 ③*in vitro*薬理試験で，62.5nmol/LのヒトFXⅡa存在下における本剤のFXⅡa活性阻害に対するIC₅₀は15nmol/L ④*in vitro*薬理試験で，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 ⑤*in vivo*マウス受動的アナフィラキシーモデルで，本剤は血管透過性の亢進を抑制

【性状】 ガラダシマブ（遺伝子組換え）は，遺伝子組換え抗活性型血液凝固第Ⅱ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。CHO細胞により産生される。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本で構成される糖蛋白質（分子量：約149,000）

【備考】 再審査期間中（2025年2月20日から8年）