

## 遺伝性血管性浮腫の発作を抑える garadacimab: わかりやすい言葉を用いた VANGUARD 試験の要約

Timothy J Craig<sup>1</sup>, Avner Reshef<sup>2</sup>, H Henry Li<sup>3</sup>, Joshua S Jacobs<sup>4</sup>, Jonathan A Bernstein<sup>5,6</sup>, Henriette Farkas<sup>7</sup>, William H Yang<sup>8</sup>, Erik S G Stroes<sup>9</sup>, Isao Ohsawa<sup>10</sup>, Raffi Tachdjian<sup>11</sup>, Michael E Manning<sup>12</sup>, William R Lumry<sup>13</sup>, Inmaculada Martinez Sagner<sup>14</sup>, Emel Aygören-Pürsün<sup>15</sup>, Bruce Ritchie<sup>16</sup>, Gordon L Sussman<sup>17,18</sup>, John Anderson<sup>19</sup>, Kimito Kawahata<sup>20</sup>, Yusuke Suzuki<sup>21</sup>, Petra Staubach<sup>22</sup>, Regina Treudler<sup>23</sup>, Henrike Feuersenger<sup>24</sup>, Lolis Wieman<sup>25</sup>, Iris Jacobs<sup>25</sup> & Markus Magerl<sup>26,27</sup>

草案提出: 2023 年 10 月 6 日、出版承諾: 2023 年 11 月 23 日、オンライン出版: 2023 年 12 月 22 日

### 要約

#### 要約内容

本文書は2023年2月に The Lancet 誌に発表された臨床試験「VANGUARD」に関する記事の要約です。遺伝性血管性浮腫 (HAE) は、全身で浮腫が生じる稀な遺伝子が関わる病気で気道上部 (舌や声帯を含む) に HAE 発作が起こると呼吸困難を引き起こし、命にかかわることがあります。さらに HAE 発作は頻繁に予兆なしに起こることがあり、HAE 患者の生活の質 (QoL) の低下につながります。

VANGUARD 試験は、garadacimab と呼ばれる新薬の安全性および HAE 発作の予防の可能性の調査を目的とし、月に1回、garadacimab を皮下 (皮膚のすぐ下) に注射されました。

#### 結果について

VANGUARD 臨床試験では、garadacimab あるいはプラセボ (比較する目的で使用される外見は同じだが医学的効果のない物質) を患者に投与し、HAE 発作の抑制においてプラセボと比較したときの garadacimab の効果を確認しました。garadacimab を投与した患者の HAE 発作回数は、「ごく少ない」または「まったくなかった」のに対し、プラセボを投与した患者の発作は続きました。garadacimab は初回の投与直後から HAE 発作を抑え、この効果は6カ月の治療期間中継続しました。garadacimab を投与した患者の大半 (62%) は、6カ月の治療期間中 HAE 発作がまったくありませんでしたが (発作なし)、プラセボを投与した患者の 100% が臨床試験期間を通じて HAE 発作を経験しました。garadacimab を投与した患者 (82%) は、プラセボを投与された患者 (33%) より、HAE 治療への反応が「良好」または「優良」であると示されました。garadacimab とプラセボを投与した患者には、同程度の割合で副作用が発現しましたが、プラセボを投与した患者の 12% (25人中3人) に比べ、garadacimab を投与した患者の 5% (39人中2人) が不快感を覚えたり、注射した箇所の皮膚に変化が見られました。

**遺伝子が関わる病気:** 人の遺伝子の変化により生じる疾患。自然に発現したり、親から子供に引き継がれることがある。

#### 結果が意味するもの

garadacimab の月1回の投与で HAE 発作を抑え、大半の患者は6カ月の治療期間中、まったく発作が起こりませんでした。garadacimab の副作用は非常に少なく、ほとんどの場合軽度または中等度でした。全体的に、garadacimab は HAE 発作の予防に有効な治療薬であるという結果が出ました。

### この文書のオリジナルの記事はどこに掲載されていますか？

オリジナルの記事全文「Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial」は、*The Lancet* で発表されており、以下のウェブサイトから購入できます：

[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00350-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00350-1/fulltext)

## この臨床試験の後援者

本臨床試験は、CSL Behring の依頼で実施されました。

**依頼者：**臨床試験の監視、試験結果の回収と分析および研究資金の提供を行う企業または組織です。

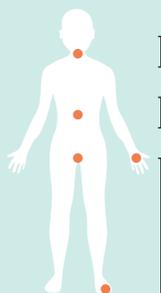
## 本文書の購読対象者は？

本要約文書は、HAE と診断された患者とその家族または介護者、ならびに医療従事者（患者が HAE の最善の治療を受けられるよう支援する者を含む）、および HAE 患者支援者を対象としています。

## HAE とは？

HAE は遺伝が関わって発生する稀な病気で、およそ 5 万人に 1 人が発症します。身体の様々な部位に「HAE 発作」と呼ばれる予測不可能な重度の浮腫を引き起こします。

以下の部位に影響することがあります。



気道上部（口、舌、喉、声帯）。呼吸困難になり、窒息により死に至る可能性があります。

腹部（消化管）。食欲不振、重度の胃痛、嘔吐、吐き気を生じることがあります。

手や足、生殖器などの皮膚部分。浮腫の発症により歩行や外出などの日常生活における活動が不可能、または困難になることがあります。

HAE の発作は頻繁にまた前兆なしに起こることがあり、発作が起こった場合、さらに次の発作までの間も含め、HAE の患者に大きな負担がかかります。

## HAE 患者に与える負担



HAE の発作が起こった際の痛みと不快感。命にかかわる場合もある



日々の活動の計画および実行が困難になる



発作がいつ起こるかわからないことに対する不安感と鬱が増える



通勤や通学に支障をきたし、キャリアや学歴、経済状況に影響する



治療費や欠勤による経済面への不安感が増える

## HAE の原因とは？

活性化第 XII 因子と呼ばれる血液タンパク質が、  
接触系（血圧、血液凝固、浮腫を制御する経路）にあるタンパク質グループを活性化します。  
接触系の一部は カリクレイン・キニン系と呼ばれます。

カリクレイン・キニン系が活性化するとブラジキニン（血管から水分を漏れやすくするタンパク質）が生成され、  
血液の液体成分が周囲組織に漏れやすくなります。

- ✔ ある程度の血管外への漏れは異常ではなく、通常の血流を保つために不可欠です。
- ✘ ブラジキニンが過剰になると血管の外の組織に血液の液体成分が漏れることで浮腫が生じ、  
命にかかわる可能性があります。

これを防止するために血液内に通常存在している C1 インヒビターと呼ばれるタンパク質が、  
カリクレイン・キニン系を制御しています。  
HAE 患者のほとんどは C1 インヒビターを生成する SERPING1 と呼ばれる遺伝子に変化しています。これは、  
HAE 患者が健康な人比べて C1 インヒビターの量が少ないか（HAE タイプ I）、  
または C1 インヒビターが機能していない（HAE タイプ II）ことを意味します。

HAE 患者の場合、C1 インヒビターの不足または機能不全が、  
カリクレイン・キニン系の過剰な活性化を招きます。  
これによりブラジキニンが増大し、過剰な血液の液体成分が周辺組織に漏れ、HAE 発作が起きます。

HAE 発作は日常生活において自然に生じることもあれば、手術や歯科処置などの刺激によっても  
このプロセスが活性化されて生じる場合がある。

## HAE 患者の治療方法とは？

### オンデマンド治療：

HAE 発作を起こした患者はただちに  
治療を行うことで症状を和らげ、  
浮腫を軽減できます。

### 短期の予防法（事前の処置で HAE 発作を予防する方法）：

発作が起きる可能性があると感じている場合（手術または歯科処置など）  
に、事前に処置をして HAE 発作を予  
防する方法です。

### 長期の予防法：

日常的に起こり得る HAE 発作を長期  
にわたって予防するために、定期的  
に治療を行います

HAE 発作に対する長期的な予防にはいくつかの治療法がありますが、  
長期的な予防をしていても発作が起きることもあります（ブレイクスルー発作と呼ばれます）。  
ブレイクスルー発作にはオンデマンド治療が効果的です。  
VANGARD 試験では、HAE 発作の「長期の予防法」として、garadacimab を使用できるかについて調べました。

## VANGUARD 臨床試験はなぜ必要なのか？

治療薬の投与の初回から長期にわたって継続して HAE 発作を防ぐために、効果があり、忍容性が高く、長期的な予防に適し、信頼できる治療法を開発する必要があります。

## garadacimab とはどのようなもので、どのように効くのか？

garadacimab は患者または介護者が皮下に注射する新薬で、月 1 回投与します。

garadacimab は、活性化第 XII 因子の働きを阻害する、現在市販されている既存の HAE 治療薬とは異なる作用を持つ抗体製剤です。

活性化した第 XII 因子は、HAE 患者のカリクレイン・キニン系の過剰な活性化とブラジキニンの過剰な産生（浮腫を生じる）につながります。garadacimab による活性化 XII 因子を阻害することにより、HAE 発作を軽減または防ぐことができます。

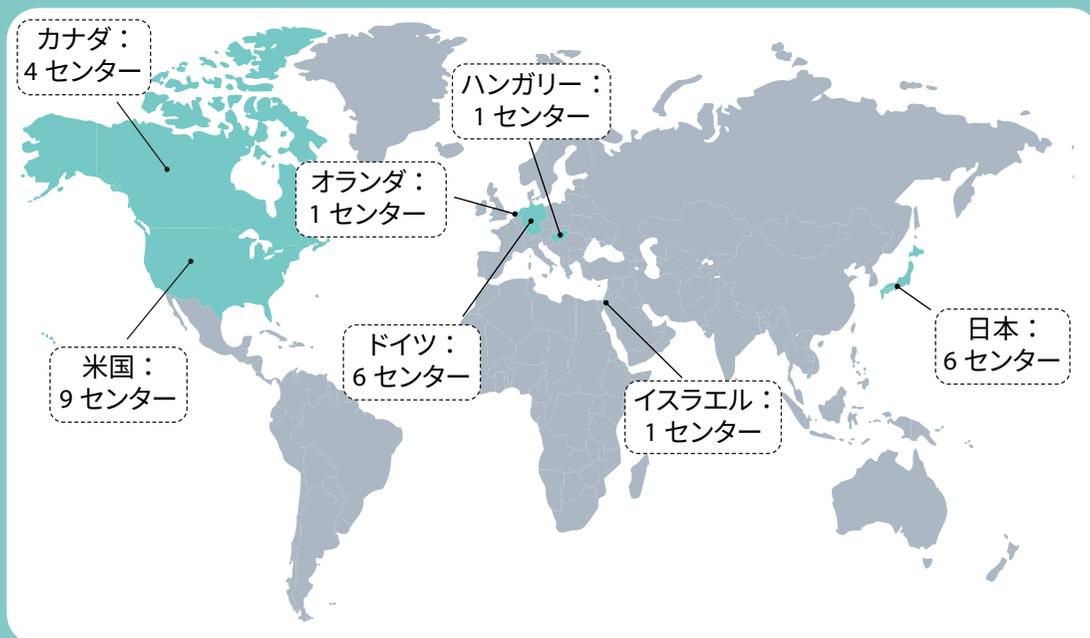
garadacimab はまだ厚生労働省からの承認を受けていません。処方薬として販売されていませんが、まもなく承認を受け使用できることが期待されています。

**承認とは：**法律にもとづき、承認申請された医薬品について、医薬品医療機器総合機構が有効性や安全性を審査したのちに、厚生労働省薬事分科会の答申を経た上で、厚生労働大臣が承認すること。

## VANGUARD 臨床試験とはどういうもので、誰が参加したのか？

VANGUARD 試験（2021 年 1 月～2022 年 6 月の約 16 ヶ月間にわたって実施）では、治験担当医師（臨床試験を担当する医師）が遺伝性血管性浮腫の急性発作の抑制に対する garadacimab の効果と副作用について調べました。

世界各地の 28 か所の医療機関にて、グローバルな臨床試験が実施されました。



- HAE のタイプ I または II の患者 64 名（12 歳以上）が VANGUARD 試験に参加し、garadacimab またはプラセボが投与されました。
- 本臨床試験に参加中は、garadacimab の効果を検討する際に不明瞭な点が生じないよう、他の長期予防治療を中止しました。（これは時にウォッシュ・アウト期間と呼ばれます。）
- 臨床試験中に HAE 発作が起きた場合は、必要に応じて患者が普段受けているオンデマンド治療を受けることができました。

臨床試験開始時に garadacimab またはプラセボを投与した患者（計 64 名）



59%  
女性



86%  
白人



41  
平均年齢  
(歳)

## VANGUARD 臨床試験で、患者が受けた治療法とは？

garadacimab またはプラセボの投与が開始される前の 1~2 カ月間に起こった HAE 発作が記録されました。

- 臨床試験の前の発作の頻度を確認するために実施された
- この期間中の発作については、必要に応じて通常のオンデマンド療法が行われました

### 臨床試験の参加条件

- 12 歳以上であること
- HAE のタイプ I または II の診断をされていること
- 臨床試験前の 3 カ月間に 3 回以上の HAE 発作が記録されたこと

二重盲検法で行われ、garadacimab またはプラセボのどちらを投与したかについては、患者と臨床試験を担当した医師ともに知らされませんでした



患者 64 人  
臨床試験の参加中に garadacimab またはプラセボを無作為に投与されました



患者 39 人  
6 カ月間にわたり、月に 1 回、garadacimab を投与され、初めての投与時には garadacimab を 2 回投与されました



患者 25 人  
6 カ月間にわたり、月に 1 回、プラセボを投与され、初めての投与時にはプラセボを 2 回投与されました



患者 61 人  
6 カ月間の臨床試験を終了しました。プラセボの投与を受けた患者 3 人は、早期に参加を中止しました



患者 57 人  
本試験終了後、「garadacimab の長期の効果と副作用の確認を目的とする臨床試験」に、引き続き参加することを選択しました

## VANGUARD 臨床試験での調査内容

### 臨床研究者が知りたかったことは？

6カ月の治療期間中に、プラセボと比較して garadacimab は1ヵ月当たりの HAE 発作回数を減少させるかどうか。これはこの臨床試験の主要な評価項目です

臨床試験参加中、プラセボと比較して、garadacimab が患者の HAE 発作率をどの程度減少させるか

プラセボを投与した患者と比較し、garadacimab を投与した患者のうち HAE 発作を起こさなかった患者数

garadacimab を投与した患者の経験は、プラセボを投与した患者の経験より優れていたか

### 何を測定しますか？

1ヵ月当たりの HAE 発作回数

プラセボと garadacimab の HAE 発作率 (1ヵ月当たりの HAE 発作回数) の違い

HAE 発作がまったく起きなかった (発作回数がゼロ) 患者数

患者は全体の治療体験を 0 から 4 の尺度で評価した  
 0 = 「改善なし」 (より悪いか、全く効果がない)  
 1 = 「ごくわずかな改善」 (ほとんど効果なし)  
 2 = 「軽度の改善」 (何らかの効果)  
 3 = 「中等度の改善」 (好ましい効果)  
 4 = 「著明な改善」 (優れた効果、想像できる限りの最高の効果)

### 測定結果は何を意味しますか？

発作回数の値が大きい場合、HAE 発作がより頻繁に起こることを示しています

発生率の差が大きいほど、プラセボに比べ garadacimab は HAE 発作の抑制に効果がある

発作がなかった患者の割合が高いことは、多くの患者が HAE 発作から保護されたことを示している

garadacimab を投与した患者で「中等度の改善」または「著明な改善」であったと回答した割合が高かった (プラセボと比較した場合)。結果として garadacimab を投与した患者は、HAE であっても生活面においてより優れた体験をしたことを示している

## VANGUARD 臨床試験の全体的な結果は？

### garadacimab の効果

6ヵ月間の garadacimab またはプラセボ投与後：

87%

garadacimab を投与した患者 (月平均 0.27 回) は、プラセボを投与した患者 (月平均 2.01 回) に比べて1ヶ月当たりの HAE 発作回数が 87% 少なくなりました

90%

プラセボを投与した患者に比べ、garadacimab を投与した患者の中等度および重度の HAE 発作の1ヵ月当たりの回数が 90% 少なくなりました

88%

プラセボを投与した患者に比べ、garadacimab を投与した患者は、オンデマンド治療を必要とする HAE 発作の1ヵ月当たりの平均回数が 88% 少なくなりました

**発作が起きなかった患者数**  
臨床試験開始から3ヵ月間：



**72%** garadacimab の投与中、  
発作がなかった患者の割合

**対**



**8%** プラセボの投与中、  
発作がなかった患者の割合

garadacimab は初回投与直後から、HAE 発作の予防効果が確認できた

6ヵ月の治療期間中：



**62%** garadacimab の投与中、  
発作がなかった患者の割合

**対**



**0%** プラセボの投与中  
発作がなかった患者の割合

garadacimab は6ヵ月の治療期間全体を通し、  
半数以上の患者の HAE 発作を抑制した

**患者が報告した体験**  
6ヵ月の治療後：



**82%** garadacimab の投与結果を  
「中等度の改善」または「著明な改善」  
と評価した患者の割合

**対**



**33%** プラセボの投与結果を  
「中等度の改善」または「著明な改善」  
と評価した患者の割合

garadacimab を投与した患者の大半は、プラセボを投与した患者と比較して  
治療に対し肯定的な報告をしており、  
garadacimab が HAE 患者の普段の生活を改善したことを示している

**本臨床試験で発症した副作用とは？**

garadacimab またはプラセボを投与された患者には、同様の割合で副作用が発生し、その副作用のタイプは似ていた。

臨床試験中に**有害事象**を発症した患者率：

garadacimab



プラセボ



**有害事象：**臨床試験中に、garadacimab または  
プラセボの投与、またはそれ以外の原因で発生  
した意図しない事象。

治療関連の**有害事象**を発症した患者率：

garadacimab



プラセボ



**治療関連の有害事象：**garadacimab またはプラセ  
ボの投与によって発生したと医師が判断する事象。

### 最も頻繁にみられた有害事象

上気道の感染：

garadacimab

プラセボ



鼻咽頭炎（風邪として知られる）：



頭痛：



注射関連の有害事象：



**注射関連の有害事象：**注射をした場所で発生した有害事象。皮膚のかゆみ、あざ、赤みなどを含む。

### 重度の有害事象

garadacimab を投与した患者 1 人が上気道の HAE 発作を発症しました。garadacimab の投与が原因ではありませんでしたが、臨床試験中に発症したため、観察と報告が必要になりました。患者は観察のために一晩入院し、その後完全に回復し、garadacimab の投与を継続しました。

**重度の有害事象：**臨床試験中に発生し、さらに医療処置を必要とした重い有害事象。

- 出血または血液凝固、アナフィラキシー（重度のアレルギー反応）または、過敏症（臨床試験プロトコルで定められた有害事象）などの有害事象はみられませんでした
- 有害事象により死亡したり、早期に治療を中止した患者はいませんでした

### VANGUARD 臨床試験の結果が意味すること

- garadacimab は、初回投与から HAE 発作を抑え、その効果は 6 ヶ月の治療期間を通して継続しました。
- プラセボを投与した患者と比較して、garadacimab を投与した多くの患者が普段の生活が優れていたと報告しました。
- garadacimab またはプラセボの投与で同様の副作用が発生したが、いずれも軽度または中等度でした。
- 全体的にみて、garadacimab が HAE 発作を抑える新治療薬の候補であるという結果が確認されました。

### 詳細情報はどこに掲載されていますか？

#### VANGUARD 臨床試験に関する詳細

The Lancet 誌に発表されたオリジナルの記事は次のリンクから購入できます。  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00350-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00350-1/fulltext)

VANGUARD 臨床試験についての詳細は次をご覧ください。  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656418>

一般的な臨床試験についての詳細は次をご覧ください。  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>

#### HAE の詳細

HAE の詳細については次をご覧ください。 <https://haei.org/> および [www.haea.org/](http://www.haea.org/)

## 提携機関

<sup>1</sup>Allergy, Asthma and Immunology, Department of Medicine and Pediatrics, Penn State University, Hershey, PA, USA; <sup>2</sup>Allergy, Immunology and Angioedema Center, Barzilai University Hospital, Ashkelon, Israel; <sup>3</sup>Institute for Asthma and Allergy, Chevy Chase, MD, USA; <sup>4</sup>Allergy & Asthma Clinical Research, Walnut Creek, CA, USA; <sup>5</sup>University of Cincinnati, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Cincinnati, OH, USA; <sup>6</sup>Bernstein Clinical Research Center, Cincinnati, OH, USA; <sup>7</sup>Department of Internal Medicine and Haematology, Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis University, Budapest, Hungary; <sup>8</sup>Ottawa Allergy Research Corporation, Department of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>9</sup>Department of Vascular Medicine, Amsterdam UMC, Amsterdam, Netherlands; <sup>10</sup>Department of Nephrology, Saiyu Soka Hospital, Saitama, Japan; <sup>11</sup>Division of Allergy & Clinical Immunology, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; <sup>12</sup>Allergy, Asthma & Immunology Associates Ltd, Internal Medicine, UA College of Medicine – Phoenix, Phoenix, AZ, USA; <sup>13</sup>AARA Research Center, Dallas, TX, USA; <sup>14</sup>HZRM Haemophilia Center Rhein Main, Mörfelden-Walldorf, Germany; <sup>15</sup>Klinikum der Johann Wolfgang-Goethe Universität, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt, Germany; <sup>16</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada; <sup>17</sup>Gordon Sussman Clinical Research Inc, Toronto, ON, Canada; <sup>18</sup>Department of Clinical Immunology and Allergy, St Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada; <sup>19</sup>AllerVie Clinical Research, Birmingham, AL, USA; <sup>20</sup>St Marianna University School of Medicine, Kawasaki-shi, Kanagawa, Japan; <sup>21</sup>Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>22</sup>University Medical Center, Mainz, Germany; <sup>23</sup>University Leipzig Medical Faculty, Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Leipzig Interdisciplinary Center for Allergology—CAC, Leipzig, Germany; <sup>24</sup>CSL Behring Innovation GmbH, Marburg, Germany; <sup>25</sup>CSL Behring, King of Prussia, PA, USA; <sup>26</sup>Institute of Allergology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; <sup>27</sup>Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany.

## 謝辞

当社は、治験責任医師、治験サイトコーディネーター、この臨床試験にご参加いただいた患者さん、また独立データ監視委員会のメンバーである Bruce Zuraw (会長)、Konrad Bork、Danny Cohn には、その臨床試験の実施における支援に対して、また臨床試験を調整し、原稿レビューにおいて極めて貴重な支援をいただいた John-Philip Lawo、Ingo Pragst、Mary Scozzafava of CSL Behring に感謝いたします。

## 利害相反の開示

Avner Reshef は、BioCryst、CSL Behring、Ionis、Pharming、Pharvaris、Shulov Innovative Science、および Takeda/Shire の治験統括医師、講演演者、顧問として研究助成金を受け取っている。Bruce Ritchie は、CSL Behring および Takeda の講演演者かつ顧問委員会のメンバーであるが、こうした活動から個人的な費用を受け取っていない。BioCryst、CSL Behring、Dyax、Pharming、Takeda の治験薬に関わる複数の臨床試験に参加している（彼はこうした会社の特許を保有したり、投資をしたりしておらず、またこの製品に関与していない）。患者組織である Hereditary Angioedema (HAE) Canada のボランティアでの医療科学顧問を務める。Emel Aygören-Pürsün は、BioCryst、BioMarin、Centogene、CSL Behring、KalVista、Pharming、Pharvaris、Takeda/Shire から講演演者 / 顧問としての謝礼金、また助成金の支援 / 治験責任医師の支援を受け取っている。Erik S G Stroes は、Amgen、AstraZeneca、Esperion、Ionis/Akcea、Merck、Novartis、Sanofi から、それらの機関に支払われる講演代 / 諮問委員会の顧問料を受け取っている。Gordon L Sussman は、CSL Behring の顧問委員会のメンバーであり、Aimmune、Amgen、Aslan Pharmaceuticals、AstraZeneca、CSL Behring、DBV Technologies、Innovaderm Research、KalVista、Novartis、Pharvaris の治験薬の臨床試験に参加している。Henriette Farkas は、CSL Behring、Pharming、Takeda から研究助成金を受け取っている。BioCryst、CSL Behring、KalVista、ONO Pharmaceutical、Pharming、Takeda の顧問を務めた。また、BioCryst、CSL Behring、KalVista、Pharming、Pharvaris、Takeda の臨床試験 / 登録に参加した。Henrike Feuersenger は、CSL Behring Innovation GmbH の正社員であり、また CSL Ltd. の株主である。H Henry Li は、BioCryst、CSL Behring、Pharming、Takeda の講演演者であり、また BioCryst、BioMarin、CSL Behring、Ionis、Pharming、Pharvaris、Takeda から研究助成金および顧問助成金を受け取っている。Inmaculada Martinez Sauer は、BioCryst、CSL Behring、KalVista、Octapharma、Pharming、Takeda/Shire から謝礼金、研究費、海外渡航旅費助成金を受け取っており、および / または顧問を務め、および / またはこれらの企業の顧問委員会に参加した。Iris Jacobs は、CSL Behring LLC の正社員であり、CSL Ltd. の株主である。Isao Ohsawa は、謝礼金を受け取り、および / または CSL Behring、Takeda/Shire、Torii Pharmaceutical の顧問を務め、および / または顧問委員会に参加した。John Anderson は、BioCryst、CSL Behring、Pharming、Takeda の講演演者である。BioCryst、BioMarin、CSL Behring、KalVista、Pharming、Pharvaris、Takeda から顧問料を受け取り、治験責任医師を務める。また Cycle Pharmaceuticals から顧問料を受け取っている。Jonathan A Bernstein は、BioCryst、BioMarin、CSL Behring、Ionis、KalVista、Pharming、Pharvaris、Takeda/Shire の顧問兼首席治験医師である。Astria、Cycle Pharmaceuticals、ONO Pharmaceutical の顧問である。Joshua S Jacobs は、AstraZeneca、CSL Behring、GSK、Regeneron、Sanofi Genzyme、Takeda/Shire、Teva の講演演者であり、Allakos、AstraZeneca、Astria Therapeutics、BioCryst、CSL Behring、Fresenius Kabi、Genentech、GSK、Pharvaris、Novartis、Regeneron、Takeda/Shire から研究費 / 顧問料を受け取っている。Kimito Kawahata は、一切の顧問料、謝礼金、助成金を受取っていない。またあらゆる製薬会社の株主でもない。CSL Behring の治験責任医師を務めている。Lolis Wieman は、CSL Behring LLC の正社員であり、CSL Ltd. の株主である。Markus Magerl は、治験実施中の治験センターの治験責任医師を務めることで CSL Behring から財政上の援助を受け取っており、また Astria、BioCryst、CSL Behring、KalVista、Pharming、Pharvaris、Takeda からは個人的手数料を受取っている。Michael E Manning は、Amgen、AstraZeneca、BioCryst、Blueprint、CSL Behring、Genentech、GSK、Pharming、Sanofi/Regeneron、Takeda の講演演者である。Allakos、BioCryst、CSL Behring、GSK、KalVista、Merck、Novartis、Pharming、Pharvaris、Takeda から研究助成金を受取っている。また、BioCryst、CSL Behring、Cycle Pharmaceuticals、KalVista、Pharming、Takeda のコンサルタントを務めている。Petra Staubach は、謝礼金、研究費、海外渡航旅費助成金を受け取っており、および / または CSL Behring、Octapharma、Pharming、Shire、Takeda のコンサルタントを務め、および / または顧問委員会に

## プレーン・ランゲージ・サマリー Craig, Reshef, Li、および共著者

参加している。Raffi Tachdjian は、AstraZeneca、BioCryst、CSL Behring、Grifols、GSK、Pharming、Sanofi/Regeneron、Takeda の講演者である。BioCryst、CSL Behring、KalVista、Pharming、Takeda のコンサルタントを務めている。BioCryst、CSL Behring、Ionis、KalVista、Pharvaris、Takeda から助成金 / 研究支援を受取っている。Regina Treudler は、謝礼金、海外渡航旅費助成金受け取っており、および / または CSL Behring、Shire、Takeda の臨床試験および / または顧問委員会に参加している。Timothy J Craig は、Astra Therapeutics、BioMarin、CSL Behring、Grifols、Regeneron、Takeda の講演者であり、Astra Therapeutics、BioCryst、BioMarin、CSL Behring、GSK、Intellia、Ionis、KalVista、Pharvaris、Takeda から研究助成金とコンサルタント業務に関する助成金を受け取っている。彼は US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board のメンバーであり、米国、ペンシルベニア州、ハーシーにあるペンシルバニア州立大学の ACARE International Angioedema Center の理事でもある。William H Yang は、CSL Behring、Merck、Novartis、Sanofi Genzyme、Takeda/Shire の講演者兼顧問委員会のメンバーを務め、諸礼金を受け取っている。Aimmune、ALK、Amgen、AnaptysBio、Aslan Therapeutics、AstraZeneca、BioCryst、Celgene、CSL Behring、DBV Technologies、Dermira、Eli Lilly、Galderma、Genentech/Roche、Glenmark、GSK、Haleon、Ionis、Incyte Biosciences、Novartis、Novavax、Pharming、Pharvaris、Providence、Regeneron、Sanofi Genzyme、Takeda/Shire、VBI から研究助成金を受け取っている。患者組織である HAE Canada の医学アドバイザー（ボランティア）を務めている。また Angioedema Centers of Reference and Excellence のメンバーである。William R Lumry は、AstraZeneca、CSL Behring、Grifols、GSK、Optinose、Pharming、Sanofi/Regeneron、Takeda/Shire の講演者である。Astra Therapeutics、BioCryst、BioMarin、CSL Behring、Fresenius Kabi、Intellia、KalVista、Pharming、Pharvaris、Takeda/Shire のコンサルタントを務めている。US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board の役員である。BioCryst、BioMarin、CSL Behring、Grifols、Ionis、KalVista、Takeda/Shire、Teva から助成金 / 研究支援を受取っている。Yusuke Suzuki は、AstraZeneca、Novartis、Takeda/Shire、Torii Pharmaceutical から講演者として謝礼金を受け取っている。CSL Behring の治験責任医師である。著作者には、その他の関連する提携機関はなく、または財務面の利害を有する、または開示されているものの他に、原稿にて協議される主題または資料との財務面で利害相反のある、いかなる組織または法人とも財務上関与していない。

### 書面の開示

医学的な著作支援は、Jed Avissar、MSc (OPEN Health Communications、ロンドン、英国) が提供しており、CSL Behring により資金提供されている。