

中图分类号: R969; R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)15-0151-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.15.027



# 加达西单抗治疗遗传性血管性水肿研究进展\*

白皎皎, 白秋江<sup>△</sup>

(南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院, 江苏 南京 210046)

**摘要:**目的 为临床进一步研究和应用加达西单抗治疗遗传性血管性水肿(HAE)提供参考。方法 系统分析加达西单抗治疗 HAE 的作用机制、药代动力学(PK)、临床试验的有效性和安全性,以及应用前景。结果 加达西单抗治疗 HAE 的主要作用机制为抑制活化凝血因子XII(FXIIa)的活性,阻止炎症相关的级联反应,降低 HAE 的发作频率,从而提高患者的生活质量。PK 研究显示,无论是静脉输注,还是皮下注射,加达西单抗的血药浓度均呈剂量依赖性升高;静脉输注的血药浓度达峰时间为 60 min,皮下注射为 7 d;静脉输注的药物半衰期为 14~20 d,皮下注射为 18~20 d。临床试验结果显示,加达西单抗干预 HAE 较传统疗法更精准,可同时阻断凝血和炎症通路,降低血栓风险,疗效显著;加达西单抗的常见不良事件有注射部位反应(皮下注射)、头痛(静脉输注)、上呼吸道感染、鼻咽炎等,但大多在治疗期间可自行缓解,未出现过敏反应、血栓栓塞、出血等严重不良事件,局部耐受性和免疫源性良好。结论 加达西单抗治疗 HAE 的安全性良好,且适合长期使用。

**关键词:**加达西单抗;遗传性血管性水肿;单克隆抗体;作用机制;药代动力学;有效性;安全性

## Research Progress of Garadacimab in the Treatment of Hereditary Angioedema

Bai Jiaojiao, Bai Qiujiang<sup>△</sup>

(Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Affiliated with Nanjing University School of Medicine, Nanjing, Jiangsu 210046 China)

**Abstract: Objective** To provide a reference for further clinical research and application of garadacimab in the treatment of

\*基金项目:江苏省药学会—奥赛康医院药学科研项目[A202520]。

第一作者:白皎皎,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)jjiaojiaobai\_d@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:白秋江,男,硕士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)15373588993@163.com。

=====

67(7):1688-1699.

[8] Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG<sub>4</sub>-related disease: dataset of 235 consecutive patients[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(15):e680.

[9] Wallace Z S, Katz G, Hernandez-Barco YG, et al. Current and future advances in practice: IgG<sub>4</sub>-related disease[J]. Rheumatol Adv Pract, 2024, 8(2):rkae020.

[10] Lanzillotta M, Tacelli M, Falconi M, et al. Incidence of endocrine and exocrine insufficiency in patients with autoimmune pancreatitis at diagnosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Intern Med, 2022, 100:83-93.

[11] Chen D, Gallagher S, Monson N L, et al. Inebilizumab, a B Cell-Depleting Anti-CD19 Antibody for the Treatment of Autoimmune Neurological Diseases: Insights from Preclinical Studies[J]. J Clin Med, 2016, 5(12):107.

[12] U. S. Food and Drug Administration. UPLIZNA(inebilizumab-cdon) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2025-03-04) [2025-04-18]. [https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda\\_docs/label/2025/761142s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2025/761142s003lbl.pdf).

[13] Stone J H, Khosroshahi A, Zhang W, et al. Inebilizumab for Treatment of IgG<sub>4</sub>-Related Disease[J]. N Engl J Med, 2025, 392(12):1168-1177.

[14] Perugino C, Culver E L, Khosroshahi A, et al. Efficacy and Safety of Inebilizumab in IgG<sub>4</sub>-Related Disease: Protocol for a Randomized Controlled Trial[J]. Rheumatol Ther, 2023, 10(6):1795-1808.

[15] Schiopu E, Chatterjee S, Hsu V, et al. Safety and tolerability of an anti-CD19 monoclonal antibody, MEDI-551, in subjects with systemic sclerosis: a phase I, randomized, placebo-controlled, escalating single-dose study[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1):131.

[16] Agius M A, Klodowska-Duda G, Maciejowski M, et al. Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo-controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study[J]. Mult Scler, 2019, 25(2):235-245.

[17] Cree B A C, Bennett J L, Kim H J, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial[J]. Lancet, 2019, 394(10206):1352-1363.

[18] Rensel M, Zabeti A, Mealy M A, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for 4 years in the N-MOMentum trial[J]. Mult Scler, 2022, 28(6):925-932.

(收稿日期:2025-05-09;修回日期:2026-06-13)

hereditary angioedema (HAE). **Methods** The mechanism, pharmacokinetics (PK), efficacy and safety of garadacimab in the treatment of HAE, and its application prospects were systematically analyzed. **Results** The main mechanism of garadacimab in the treatment of HAE is to inhibit the activity of activated coagulation factor XII (F XIIa), prevent inflammation - related cascade reactions, reduce the frequency of HAE attacks, and thus improve the patients' quality of life. PK studies showed that whether administered intravenously or subcutaneously, the blood drug concentration of garadacimab increased in a dose - dependent manner; the peak time of blood drug concentration for intravenous infusion was 60 min, and that for subcutaneous injection was 7 d; the half - life of the drug for intravenous infusion was 14 - 20 d, and that for subcutaneous injection was 18 - 20 d. Clinical trial results showed that garadacimab in the treatment of HAE was more precise than traditional therapy, it could simultaneously block coagulation and inflammatory pathways, reduce the risk of thrombosis, and have significant therapeutic effects. Common adverse events of garadacimab included injection site reactions (subcutaneous injection), headaches (intravenous infusion), upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, etc., but most of them could be relieved on their own during treatment without serious adverse events such as allergic reactions, thromboembolism, bleeding, etc., and the local tolerance and immunogenicity were good. **Conclusion** Garadacimab has good safety in the treatment of HAE, and it is suitable for long - term use.

**Key words:** garadacimab; hereditary angioedema; monoclonal antibodies; mechanism; pharmacokinetics; efficacy; safety

遗传性血管性水肿(HAE)是一种表现为发作性、自限性、局限性的皮肤和黏膜非凹陷性水肿的原发性补体缺陷病,为罕见的常染色体显性遗传病,多有家族史<sup>[1-2]</sup>。HAE发病频繁,不可预测,且病情发作时非常痛苦,严重影响患者的日常活动能力,降低其生活质量,增加其经济负担,引发焦虑和抑郁情绪<sup>[3-4]</sup>。最显著的特点为全身任何部位均可能发生水肿,主要发生部位为面部、四肢、呼吸道、胃肠道黏膜和生殖器<sup>[5]</sup>。其中,上呼吸道黏膜水肿中的喉头水肿最致命,会引起呼吸道阻塞,从而导致窒息甚至死亡,是该病死亡的主要原因<sup>[6]</sup>。水肿还会累及胃肠道黏膜或其他腹部脏器,可出现剧烈腹痛,伴恶心、呕吐、腹部肿大等,与外科急性阑尾炎、急性胰腺炎等难以鉴别,导致患者需接受不必要的腹部手术<sup>[7]</sup>。其主要病因为C1酯酶抑制剂(C1 - INH)水平低下或功能异常<sup>[8]</sup>。C1 - INH作为关键的多功能丝氨酸蛋白酶抑制剂,是经典补体激活途径和接触系统的主要内源性调节因子,可快速抑制95%的活化凝血因子XII(F XIIa)<sup>[9-11]</sup>。目前,HAE尚无根治方法,主要治疗方法仍为对症治疗<sup>[9]</sup>,包括C1 - INH替代疗法、血浆激肽释放酶抑制剂、雄激素类药物、抗纤维蛋白溶解药物<sup>[9,11]</sup>。其中,C1 - INH替代疗法通过补充血浆源性或重组人C1 - INH来弥补患者体内C1 - INH的缺陷或功能异常,抑制接触系统过度激活,以减少缓激肽生成,是HAE患者的经典预防治疗方案,但C1 - INH替代疗法需静脉或皮下注射,给药频率高(每周2~3次),长期使用易导致患者的用药依从性下降,且对与F XII基因突变相关的HAE患者缺乏针对性<sup>[12-14]</sup>。血浆激肽释放酶抑制剂虽给药间隔较长,但部分患者仍出现突破性发作,尤其在合并感染或手术等应激状态下<sup>[13]</sup>。雄激素类药物通过上调肝脏合成C1 - INH发挥作用,但可引发男性化、肝酶升高等药品不良反应(ADR),不适用

于女性及肝功能异常患者<sup>[15]</sup>。抗纤维蛋白溶解药物仅对部分患者有效,多用于不耐受其他治疗的患者,无法满足多数HAE患者的治疗需求<sup>[15-16]</sup>。目前的治疗方案对患者生活质量的改善有限,HAE发作时的恐惧和活动限制仍会显著影响患者的心理状态<sup>[12]</sup>。因此迫切需要新的防治方法对HAE患者进行长期防治,降低对HAE患者日常生活的影响<sup>[10]</sup>。加达西单抗是一种靶向F XIIa的新型全人源重组单克隆抗体抑制剂,其通过特异性抑制F XIIa活性,阻断缓激肽生成通路,从而减少水肿发作<sup>[10,12]</sup>。临床研究显示,该药在Ⅱ期临床试验中展现出显著的预防效果,能降低HAE患者的发作频率,且给药方式为每4周皮下注射1次,大幅降低了给药频率<sup>[12]</sup>。与传统的C1 - INH相比,其作用机制更精准,针对与F XII突变相关的HAE有独特优势,为既往治疗方案反应不佳的患者提供新选择<sup>[12,17-18]</sup>。目前已完成针对C1 - INH缺陷型HAE患者预防性治疗的Ⅲ期临床试验<sup>[19]</sup>,最新的临床试验结果显示,该药物可显著降低12岁及以上患者的HAE发作频率,且在临床试验过程中未观察到严重男性化、肝酶升高等传统治疗方案中的常见ADR,安全性更好,为HAE的长期防治带来希望<sup>[12,17-18,20]</sup>。加达西单抗于2025年6月获美国FDA批准上市<sup>[21]</sup>,目前尚未在中国上市。本研究中通过计算机检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、PubMed、Web of Science数据库中自建库起至2025年6月加达西单抗相关研究文献,分析其作用机制、药代动力学(PK)、临床应用、安全性等,为临床进一步研究和应用加达西单抗治疗HAE提供参考。现报道如下。

## 1 作用机制

加达西单抗是一种靶向F XIIa的单克隆抗体,其通过特异性结合并抑制F XIIa的活性,阻止启动凝血和炎症相关的级联反应<sup>[10]</sup>。F XIIa为血浆接触系统中激活的

第1个因子,能同时激活促凝血和促炎途径,可触发缓激肽生成,从而导致血管通透性增加,进而形成水肿<sup>[22]</sup>。通过高分辨率冷冻电镜(cryo-EM)可观察到FXIIa的 $\beta$ 链(bFXIIa)与加达西单抗抗体Fab片段形成复合物结构,加达西单抗通过其异常延长的CDR-H3环以非经典方式插入bFXIIa的S1底物结合口袋,抑制活化的FXIIa蛋白水解活性,从而在反应的最初阶段阻断信号传导<sup>[10]</sup>。此外,该复合物结构还揭示了加达西单抗与激活态FXIIa高亲和力结合的关键表位和互补位特征。通过与其他公认的FXIIa抑制剂(如苯甲脒和C1-INH)的结构比对发现,加达西单抗对bFXIIa的抑制机制与其具有高度相似性<sup>[10]</sup>。这种结构还机制可能是抑制FXIIa蛋白酶活性的关键因素,为治疗HAE提供了分子基础<sup>[10]</sup>。加达西单抗通过抑制FXIIa,使缓激肽的生成减少,从而降低水肿发作的次数和严重程度<sup>[10]</sup>。Andrew等<sup>[23]</sup>研究发现,加达西单抗(静脉注射和皮下注射)以剂量依赖方式抑制FXIIa介导的激肽释放酶活性,在3 mg/kg剂量组,接近完全抑制(>90%抑制率),在10 mg/kg剂量组,完全抑制(100%抑制率),上述剂量组的抑制作用可持续至给药后的28 d以上,表明加达西单抗的药效具有长效性。在II期临床试验(注册号:NCT03712228)中<sup>[17]</sup>也发现,FXIIa介导的激肽释放酶活性呈剂量依赖性抑制,即使在末次给药后28 d,其活性仍未完全恢复至给药前的水平。该研究还收集了第13周(第3次给予加达西单抗或安慰剂后28 d)的活化部分凝血活酶时间(APTT)数据,显示仅600 mg剂量组出现APTT延长超出正常范围(24.3~43.4 s),这与I期临床试验(注册号:ACTRN 12616001438448)<sup>[23]</sup>结果一致,在接受10 mg/kg或更高剂量的健康受试者中会出现APTT延长超出正常范围的现象,但200 mg剂量组无受试者出现APTT延长的现象。Cao等<sup>[18]</sup>研究显示,抗体介导的FXIIa抑制剂在小鼠模型中对水肿的抑制效果优于已报道的HAE治疗药物艾替班特和艾卡仑肽,提示单克隆抗体的血清清除速度较其他药物更慢。

## 2 PK

招募48名志愿者(32名接受加达西单抗治疗,16名接受安慰剂治疗),随机分配到8个剂量组,分别接受静脉注射剂量0.1,0.3,1.0,3.0,10.0 mg/kg及皮下注射剂量1.0,3.0,10.0 mg/kg。每个剂量组中6名志愿者以2:1的比例接受加达西单抗或安慰剂。给药后,安全性随访持续85 d。结果无论是静脉输注,还是皮下注射,加达西单抗的血药浓度均呈现剂量依赖性升高。静脉输注结束60 min后血药浓度达峰值,而皮下注射约7 d后达到峰值。静脉给药组的半衰期( $t_{1/2}$ )为14~20 d,皮下给药组的 $t_{1/2}$ 为18~20 d。静脉输注的达峰时间为输

注结束时(60 min),药物能快速达到有效血药浓度,适合急性发作期治疗(如HAE的喉头水肿等紧急情况)。药代动力学数据明确了静脉给药的“快速起效-持续效应”特征,为临床根据疾病阶段(急性/慢性)选择给药途径提供了依据。皮下注射相对于静脉给药的生物利用度,1,3,10 mg/kg剂量组分别为3.3%,4.3%,2.4%,总体绝对生物利用度为49.7%。皮下注射的总体绝对生物利用度虽低于静脉给药(100.0%),但仍保持较高的吸收效率。其7 d达峰时间和18~20 d的长半衰期( $t_{1/2}$ )提示皮下注射给药后药物吸收缓慢且持久,适合长期的维持治疗。对于需长期用药的HAE患者,皮下给药可避免静脉输注的侵入性操作,减少医疗资源依赖,每4周注射1次,可显著提升患者的治疗依从性。静脉给药组的峰浓度( $C_{max}$ )为1.076  $\mu\text{g/mL}$ 、血药浓度-时间曲线下面积( $AUC_{0-\infty}$ )为0.981  $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ ,  $AUC_{0-t}$ 为1.031  $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ ,其90%置信区间(90%CI)完全落在预设的临界区间0.85~1.15,表明静脉给药后AUC与剂量成比例性。皮下给药组的 $AUC_{0-\infty}$ 为0.866  $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ ,  $AUC_{0-t}$ 为0.868  $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ ,90%CI均位于预设临界区间0.7~1.3,表明皮下给药后AUC与剂量成比例性<sup>[23]</sup>。

## 3 有效性

一项关于加达西单抗的盲、安慰剂对照的II期临床试验(注册号:NCT03712228)<sup>[17]</sup>研究表明,加达西单抗对HAE-C1-INH的预防效果显著,且具有剂量相关性特征。该试验的HAE-C1-INH患者分别从加拿大、德国、以色列、美国的12个研究中心招募,患者年龄为18~65岁,且在筛查前3个月内,必须在连续2个月内经历过至少4次任何严重程度的HAE发作,或在开始试验前满足此条件。试验开始时,32例患者通过交互式应答技术分配,随机分配至安慰剂组及加达西单抗75 mg组、200 mg组、600 mg组。患者中位年龄为39.5岁(28.0~52.5岁);32例患者中,女18例,男14例。患者首先接受1次负荷剂量的静脉注射(剂量分别为安慰剂及加达西单抗40,100,300 mg),随后在第6天及之后的每4周(共12周)各接受1次皮下注射的分配治疗(剂量分别为安慰剂及加达西单抗75,200,600 mg)。患者的月发作次数中位数[四分位距(IQR)]和月发作次数均值[标准差(SD)]见表1。与安慰剂组相比,加达西单抗试验组中200 mg剂量组的发作率降低100%[95%CI(98,101), $P=0.0002$ ],600 mg剂量组的发作率降低93%[95%CI(54,110), $P=0.0003$ ]。注射200 mg或600 mg剂量药物时可使每月发作次数的中位值较安慰剂组显著降低90%以上,且200 mg剂量组中88%的患者在12周治疗期间零发作。可见,加达西单抗可显著降

表 1 受试患者的月发作次数中位数与月发作次数均值<sup>[17]</sup>  
Tab. 1 The median and mean of monthly episodes among study patients<sup>[17]</sup>

| 组别                              | 月发作次数中位数<br>[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), 次] | 月发作次数均值<br>( <i>SD</i> , 次) |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 安慰剂组( <i>n</i> = 8)             | 4. 6(3. 1, 5. 0)                                                               | 4. 2(± 1. 8)                |
| 加达西单抗 75 mg 剂量组( <i>n</i> = 9)  | 0. 0(0. 0, 0. 4)                                                               | 0. 5(± 1. 1)                |
| 加达西单抗 200 mg 剂量组( <i>n</i> = 8) | 0. 0(0. 0, 0. 0)                                                               | 0. 1(± 0. 1)                |
| 加达西单抗 600 mg 剂量组( <i>n</i> = 7) | 0. 3(0. 0, 0. 7)                                                               | 0. 4(± 0. 5)                |

表 2 两组受试者疗效比较<sup>[12]</sup>  
Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups<sup>[12]</sup>

| 指标                                                                      | 加达西单抗组<br>( <i>n</i> = 39) | 安慰剂组<br>( <i>n</i> = 25) | 差异 / 比较                   |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 月均发作次数[均数(95% <i>CI</i> )]                                              | 0. 27(0. 05, 0. 49)        | 2. 01(1. 44, 2. 57)      | - 0. 87(- 0. 96, - 0. 58) |
| 发作减少百分比[均数(95% <i>CI</i> )]                                             | 90(83, 98)                 | 20(2, 38)                | 相对改善 71%                  |
| 需救援治疗月均次数[均数(95% <i>CI</i> )]                                           | 0. 24(0. 02, 0. 45)        | 1. 86(1. 26, 2. 46)      | - 0. 88                   |
| 中重度月均发作次数[均数(95% <i>CI</i> )]                                           | 0. 12(0. 03, 0. 22)        | 1. 35(0. 86, 1. 84)      | 降低 0. 90                  |
| 月发作次数中位数[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )] | 0(0. 00, 0. 31)            | 1. 35(1. 00, 3. 20)      | 绝对差 1. 35                 |
| 持续无发作患者比例(%)                                                            | 77(≥ 72 d)                 | 76(≥ 5 d)                | 持续时间延长 14 倍               |
| 完全无发作患者比例(%)                                                            | > 50                       |                          | 绝对优势                      |

低 HAE - C1 - INH 患者的发作频率,耐受性良好,还能使多数患者实现长期无发作生存,改善其生活质量,减少其对后续医疗干预的需求,因此加达西单抗特别适用于需长期预防性治疗的 HAE 患者群体。

VANGUARD 是一项关键性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(注册号:NCT04656418)<sup>[12]</sup>,用来评估每月 1 次皮下注射加达西单抗治疗 HAE 的有效性和安全性。该试验招募了 12 岁及以上患有 I 型或 II 型 HAE 符合条件的 65 例患者,通过交互式应答技术(IRT)系统按 3:2 的比例随机分配,39 例被随机分配至加达西单抗组,26 例被分配至安慰剂组(其中有 1 例患者因随机分配错误未进入治疗期),患者在治疗期的第 1 天接受 400 mg 的加达西单抗皮下注射负荷剂量(分 2 次 200 mg 注射)或按体积匹配的安慰剂,随后在接下来的 5 个月内每月注射 200 mg 的加达西单抗或按体积匹配的安慰剂。试验结果见表 2,可见,与安慰剂组患者相比,加达西单抗治疗组患者月发作次数、减少发作百分比、需救援治疗月均次数、中重度月均发作次数、月发作次数中位数均显著更低,持续无发作患者比例和完全无发作患者比例显著增加。该试验结果表明,加达西单抗预防 HAE 的发作效果显著,且能快速起效,并维持长期保护作用,同时能显著减少中重度发作次数和救援药物的使用。其有效性优于现有治疗方法,为 HAE 患者提供了更优的预防性治疗选择。

另一项评估加达西单抗在预防 HAE 发作中的长期

表 3 加达西单抗预防 HAE 发作长期安全性试验结果<sup>[24]</sup>  
Tab. 3 Results of the long - term safety trial of garadacimab in the prevention of HAE attacks<sup>[24]</sup>

| 指标                    | 试验结果              |
|-----------------------|-------------------|
| 治疗暴露患者比例(%)           | 98. 76(159 / 161) |
| ≥1 次 TEAE 患者比例(%)     | 83. 65(133 / 159) |
| TEAE 总事件数(次)          | 524               |
| 每剂 TEAE 发生频率(次 / 剂)   | 0. 23             |
| 患者每年 TEAE 发生频率(次 / 年) | 2. 84             |
| 严重不良事件(SAE)           | 未报告药物相关 SAE       |

表 4 加达西单抗预防 HAE 发作长期有效性试验结果<sup>[24]</sup>  
Tab. 4 Results of the long - term efficacy trial of garadacimab in the prevention of HAE attacks<sup>[24]</sup>

| 指标                                    | 整体组( <i>n</i> = 161) | 延续治疗组( <i>n</i> = 92) | 新入组( <i>n</i> = 69) |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| OLE 期月均发作次数[均数(95% <i>CI</i> )]       | 0. 16(0. 10, 0. 22)  | 0. 12(0. 05, 0. 19)   | 0. 21(0. 11, 0. 31) |
| 导入期月均发作次数[均数(95% <i>CI</i> )]         | 3. 58(3. 20, 3. 95)  | 3. 69(3. 22, 4. 16)   | 3. 42(2. 79, 4. 04) |
| OLE 期较导入期月均发作次数降幅[均数(95% <i>CI</i> )] | 95(93, 97)           | 96(94, 98)            | 93(90, 96)          |
| 需 ODT 月均发作次数[均数(95% <i>CI</i> )]      | 0. 14(0. 09, 0. 20)  | 0. 11(0. 04, 0. 18)   | 0. 18(0. 09, 0. 28) |
| OLE 期月均中重度发作次数[均数(95% <i>CI</i> )]    | 0. 11(0. 07, 0. 15)  | 0. 08(0. 03, 0. 13)   | 0. 16(0. 08, 0. 23) |
| 导入期月均中重度发作次数[均数(95% <i>CI</i> )]      | 2. 59(2. 26, 2. 92)  | 2. 62(2. 21, 3. 04)   | 2. 55(2. 01, 3. 09) |

安全性和有效性的Ⅲ期临床试验(注册号:NCT 04739059)<sup>[24]</sup>,纳入从先前Ⅱ期或关键性Ⅲ期(VANGUARD)研究转入的延续治疗(*n* = 92)和新入组(*n* = 69)共 161 例 HAE 患者(年龄 ≥ 12 岁的成人和青少年),开展开放标签扩展(OLE)研究。患者皮下注射 200 mg 加达西单抗,每月 1 次,持续至少 12 个月,观察 C1 - INH 缺乏 / 功能障碍患者治疗过程中出现的不良事件(TEAE)。长期安全性试验结果见表 3,长期有效性试验结果见表 4。可见,该药物在不同患者亚群中的普适性。该开放标签扩展试验表明,每月 1 次皮下注射 200 mg 加达西单抗用于 HAE 长期预防治疗具有显著且持久的有效性,能使发作率降低 95%,且能显著减少中重度发作和救援药物的依赖,患者和医师认可度极高。这些结果进一步支持其作为 HAE 长期防治的优选方案,尤其在实现“完全无发作”和简化给药(每月 1 次)方面具有突出优势。

4 安全性

Akanksha 等<sup>[25]</sup>研究了一项重复毒性试验,用生物素 - 药物提取酸解离(BEAD)免疫原性分析方法检测兔枸橼酸血浆样本中加达西单抗的药物抗体(ADA)。雌性兔每隔 5 d 皮下 / 静脉注射不同剂量的加达西单抗(0, 10, 30, 100 mg / kg),在给予加达西单抗试验组的所有样本中,有 16. 7% 的样本检测到 ADA 阳性,而未给予加达西单抗的对照组中则未检测到阳性反应。在这些 ADA 阳性样本中,10 mg / kg 剂量组的样本量最多(52%),30 mg / kg 剂量组次之(18%),100 mg / kg 剂量组最少(4%),且不论是皮下注射还是静脉注射,在高剂

量组间均未观察到 ADA 阳性样本量有差异。这些研究表明,加达西单抗的疗效在高剂量组最好。研究还发现,动物体内的 ADA 信号会随着时间的推移而降低,表明这些 ADA 阳性是暂时性的,也证实了加达西单抗具有良好的安全性。

一项 I 期临床试验(注册号:ACTRN 12616001438448)<sup>[23]</sup>评估了加达西单抗在健康成年男性受试者中的安全性,结果表明,绝大多数治疗期间的 ADR 为 1 级,未出现严重 ADR、血栓栓塞、出血、过敏、死亡等停药事件的发生。ADR 的发生频率和严重程度均未呈现剂量依赖性。静脉注射加达西单抗最常见的 ADR 为头疼(30%),皮下注射加达西单抗最常见的 ADR 为注射部位反应,包括注射部位红斑(75%)、注射部位疼痛(25%)、注射部位瘙痒(25%)。所有注射部位反应均为 1 级,且可自行缓解。研究期间所有受试者的 ADA 检测均为阴性,且未观察到细胞因子血药浓度随剂量呈依赖性升高。II 期临床试验(注册号:NCT03712228)<sup>[17]</sup>在为期 12 周的皮下注射治疗期间,加达西单抗治疗组共报告了 53 例 ADR。所有 ADR 均被判定为轻度(63%)或中度(46%)。加达西单抗各治疗组最常见 ADR 为注射部位反应,分别为 8 例安慰剂组患者中有 2 例(25%),9 例 75 mg 剂量组患者中有 1 例(11%),8 例 200 mg 剂量组患者中有 1 例(12%),7 例 600 mg 剂量组患者中有 4 例(57%)。大多数 ADR 在加达西单抗治疗期间可自行缓解,研究期间无患者发生喉头水肿。整个试验过程中并未观察到严重 ADR(如过敏反应、血栓栓塞、出血等),无因治疗相关 ADR 导致试验终止的情况。且在所有加达西单抗治疗的患者体内未检测到 ADA。

III 期临床试验(VANGUARD)<sup>[12]</sup>在为期 6 个月的治疗期间,加达西单抗治疗组 39 例患者中有 25 例(64%)报告了 75 例次不良事件,而安慰剂组 25 例患者中有 15 例(60%)报告了 54 例次不良事件。最常见的不良事件为上呼吸道感染、鼻咽炎、头痛及注射部位反应。其中,加达西单抗 39 例治疗组患者中有 2 例(5%)报告了 3 例次(包括注射部位红斑、瘀斑、瘙痒),25 例安慰剂组患者中有 3 例(12%)出现类似反应。加达西单抗治疗组报告了 1 例严重不良事件(喉部发作),经住院治疗完全康复,研究者评估认为该事件与试验药物无关。研究期间未发生需特别关注的不良事件,如过敏反应、血栓栓塞、异常出血等。无患者因不良事件导致死亡或终止治疗。在 OLE 的 III 期临床试验(注册号:NCT04739059)<sup>[24]</sup>中,与加达西单抗相关的不良事件主要以注射部位反应最常见(69%),包括注射部位红斑、瘙痒、荨麻疹、瘀伤、血肿、刺激,大多为轻度(63%)或中度(50%),仅有 6% 的患者报告了重度不良事件。试验中未发生死亡病例,未

出现严重超敏反应、过敏反应、异常出血、血栓栓塞等情况,60% 的患者未出现任何反应。其中 1 例患者因中度注射部位反应而终止治疗,有 3 例严重不良事件(COVID-19 感染 2 例,腹部 HAE 发作 1 例)均与加达西单抗无关,HAE 发作率较导入期平均降低了 95%,有 93% 的患者对加达西单抗的疗效评价为“良好”或“极佳”。这些试验结果表明,加达西单抗在显著降低 HAE 发作的同时,具有与安慰剂相当的安全性,无出血、血栓等严重 ADR,局部耐受性和免疫原性良好。这些试验结果为 HAE 的预防性治疗提供了坚实的安全性依据,支持其作为长期预防性治疗的可行性。加达西单抗解决了靶向 F XIIa 疗法的核心安全性顾虑问题,其良好的安全性进一步凸显其临床优势,为 HAE 患者提供了更安全、更便捷的治疗选择,推动了新型靶点药物在 HAE 治疗领域的进一步发展。

## 5 结语

HAE 是一种罕见的常染色体显性遗传病,患者常面临诊断延迟、治疗药物匮乏等问题,以致出现严重 ADR,目前主要疗法为对症治疗<sup>[26]</sup>。加达西单抗作为全人源单克隆抗体,通过特异性抑制 HAE 发病级联反应的顶端关键蛋白 F XIIa,从源头阻断缓激肽生成。相较于传统疗法(如 C1-INH、缓激肽受体拮抗剂等)作用于下游介质,其干预更精准,可同时阻断凝血和炎症通路,降低血栓风险,在 HAE 的预防性治疗中具有显著优势<sup>[8,10]</sup>。加达西单抗是首款每月皮下注射 1 次的靶向 F XIIa 单抗药,患者可使用预装自动注射笔自行注射。相较于需每周给药的传统 C1-INH 替代疗法,加达西单抗皮下注射疗法极大地提升了患者用药的便利性和依从性<sup>[27]</sup>。这种创新、便捷的预防性治疗方法,有望成为防治 HAE 的新标准。该疗法不仅能改变患者的个体治疗结局,也可能推动整个罕见病治疗领域的研发方向,鼓励更多针对疾病上游通路的创新疗法出现<sup>[28]</sup>。且加达西单抗不仅在治疗 HAE 方面有显著疗效,其作用于 F XIIa 的机制也为治疗特发性肺纤维化提供方向,相关 II 期临床试验正在开展<sup>[29]</sup>。此外,基于 F XIIa 在血栓-炎症中的作用,加达西单抗在动脉粥样硬化等心血管疾病中的应用潜力也值得探索,这也为其带来更广阔的应用前景<sup>[30]</sup>。

## 参考文献

- [1] Csuka D, Veszeli N, Varga L, et al. The role of the complement system in hereditary angioedema [J]. *Molecular Immunology*, 2017, 89: 59-68.
- [2] 陈海清,张猛,徐佳彬,等. 遗传性血管性水肿的研究进展[J]. *江苏医药*, 2024, 50(10): 1060-1065.
- [3] Aleena B, Jonathan A B, Douglas T J, et al. Long-term preven-

- tion of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study[J]. *Allergy*, 2022, 77(3): 979 – 990.
- [4] William R L. Hereditary angioedema: the economics of treatment of an orphan disease[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2018, 5: 22.
- [5] 曹阳, 刘爽, 支玉香. 遗传性血管性水肿发病机制研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2020, 42(5): 686 – 689.
- [6] Sinnathamby E S, Issa P P, Roberts L, et al. Hereditary angioedema: diagnosis, clinical implications, and pathophysiology[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(3): 814 – 827.
- [7] 周宁, 韩小彤, 陈松, 等. 遗传性血管性水肿急诊科诊疗路径[J]. *中国急救医学*, 2024, 44(2): 99 – 105.
- [8] Saw Y O, Eugene A K, Vesna T, et al. HDX – MS study on garadacimab binding to activated F $\text{XII}$  reveals potential binding interfaces through differential solvent exposure [J]. *mAbs*, 2023, 15(1): 2163459.
- [9] 孙芹, 张海宏, 樊力, 等. C1 酯酶抑制剂治疗遗传性血管性水肿的研究进展[J]. *华西医学*, 2025, 40(1): 106 – 112.
- [10] Ieva D, Rajesh G, Saw Y O, et al. Structural basis for the inhibition of  $\beta\text{F XIIa}$  by garadacimab [J]. *Elsevier Inc*, 2024, 32(10): 1705 – 1710.
- [11] 杜文锦, 杨科, 李聪敏, 等. 遗传性血管性水肿 1 家系 C1 抑制物基因变异分析[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2024, 38(12): 1327 – 1332.
- [12] Craig T J, Reshef A, Li H H, 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[J]. *Lancet*, 2023, 401(10382): 1079 – 1090.
- [13] Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO / EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update[J]. *Allergy*, 2022, 77(8): 1961 – 1990.
- [14] Davoine C, Bouckaert C, Fillet M, et al. Factor XI / XIIa inhibitors: Their discovery, development, and potential indications[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 208: 112753.
- [15] Zuraw B L. Clinical practice. Hereditary angioedema [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(10): 1027 – 1036.
- [16] Busse P J, Christiansen S C, Riedel M A, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(1): 132 – 150.
- [17] Timothy C, Markus M, Donald S L, et al. Prophylactic use of an anti – activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1 – esterase inhibitor – deficient hereditary angioedema: a randomised, double – blind, placebo – controlled, phase 2 trial[J]. *Clinical Trial*, 2022, 399(10328): 945 – 955.
- [18] Cao H, Biondo M, Lioe H, et al. Antibody – mediated inhibition of F $\text{XIIa}$  blocks downstream bradykinin generation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(4): 1355 – 1358.
- [19] Staubach P, Tachdjian R, Li H H, et al. Timing of Onset of Garadacimab for Preventing Hereditary Angioedema Attacks[J]. *Clinical & Experimental Allergy*, 2024, 54(12): 1020 – 1023.
- [20] Wong J C, Chiang V, Lam D L Y, et al. Long – term prophylaxis for hereditary angioedema: Initial experiences with garadacimab and lanadelumab[J]. *J Allergy Clin Immunol Glob*, 2023, 2(4): 100166.
- [21] Chelsie Derman. FDA Approves Factor XIIa – Targeting Garadacimab – gxii (ANDEMBRY) for HAE Attacks [EB / OL]. (2025 – 06 – 16) [2025 – 06 – 17]. <https://www.hcplive.com/view/fda-approves-factor-xiia-targeting-garadacimab-gxii-andembry-for-hae-attacks>.
- [22] 崔相宜, 支玉香. 遗传性血管性水肿发病机制的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2024, 46(6): 924 – 931.
- [23] Andrew M, Anthony R, Sourabh M, et al. A phase I, first – in – human, randomized dose – escalation study of anti – activated factor XII monoclonal antibody garadacima [J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15: 626 – 637.
- [24] Reshef A, Hsu C, Katelaris C H, et al. Long – term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open – label extension study [J]. *Allergy*, 2025, 82(2): 545 – 556.
- [25] Akanksha G, Maria H, Helen M, et al. Fit – for – purpose validation of a drug – tolerant immunogenicity assay for a human mAb drug in animal safety studies[J]. *J Immunol Methods*, 2023, 512: 113406.
- [26] 姚小坚, 秦昆, 张堂德. 遗传性血管性水肿防治的研究进展[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2018, 25(1): 53 – 56.
- [27] Kreuz W, Bork K, Cicardi M. Long – term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week [J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(9): 824 – 831.
- [28] Valerie B, Stephanie F, Jimmy B, et al. European Commission Approves CSL's ANDEMBRY®(garadacimab) for the Prevention of Recurrent Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) [EB / OL]. (2025 – 02 – 13) [2025 – 03 – 14]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/european-commission-approves-csls-andembry-garadacimab-for-the-prevention-of-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-hae-302375479.html>.
- [29] Kaufmann J, Tzimas G, Vaitkevicius V, et al. Garadacimab, a novel anti – F $\text{XIIa}$  monoclonal antibody, attenuates aberrant thromboinflammation in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(3): 712 – 725.
- [30] Dipti P, Xi C, Fiona G, et al. Pharmacokinetic / pharmacodynamic modeling for dose selection for the first – in – human trial of the activated Factor XII inhibitor garadacimab (CSL312) [J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(3): 709 – 720.

(收稿日期: 2025 – 05 – 17; 修回日期: 2026 – 06 – 08)