

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター
遺伝性血管性浮腫の処置前における短期予防

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名 : 乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター *	
	販売名 : ベリナート P 静注用 500	
	会社名 : CSL ベーリング株式会社	
要望者名	公益社団法人日本口腔外科学会、公益社団法人日本皮膚科学会	
要望内容	効能・効果	(効能・効果) 遺伝性血管性浮腫の急性発作及び処置前における短期予防 (下線部が要望内容)
	用法・用量	1. 用法 本剤を添付の日局注射用水全量で徐々に溶解し、直接静注するか、点滴静注する。直接静注の場合は、緩徐に行う。 2. 用量 通常、成人には 1,000~1,500 国際単位を投与する。本剤投与後、数時間以内に効果の発現が認められないか、あるいは、不十分な場合には、500~1,000 国際単位を追加投与する。また、24 時間後でも症状の改善が不十分な場合には、その症状に応じて繰り返し投与する。 (追記) <u>なお、短期予防の際には処置前の 6 時間以内に投与する。</u>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 遺伝性血管性浮腫 (以下、「HAE」) は、約 5 万人に 1 人が罹患している遺伝性疾患であり、

* 本資料中では、原著等において「C1 インヒビター」と記載されている部分については、標題以外は「C1-インアクチベーター」と表記を統一する

皮下浮腫、粘膜下浮腫等の発作が症状として認められる。HAE 患者における急性発作の要因として侵襲的な医療処置が知られており、HAE 患者に対し、対策を講じずに侵襲的な医療処置を施行した場合には、喉頭浮腫により気道閉塞を来し、重篤な状態に陥ることもある¹⁾ことから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」の基準に該当する。

(2) 医療上の有用性についての該当性

世界アレルギー機構のガイドラインにおいては、遺伝性血管性浮腫の発作の要因として外科手術、歯科/口腔内手術、気管内挿管、上気道又は喉頭への処置等が挙げられており、このような処置を実施する患者に対する HAE 発作の発症抑制を目的として、C1-インアクチベーター製剤を使用する旨が記載されている²⁾。このような背景から要望薬においては、既に欧州で医療処置、歯科処置、手術前の遺伝性血管性浮腫の発症抑制に関する効能・効果で承認されている。本邦においても、2014年に一般社団法人日本補体学会により作成された「遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン」¹⁾中に、要望薬である C1-インアクチベーター補充療法についての記載がある。

以上、本剤の外科的処置等の前の発症抑制に関する適応は欧州各国で承認されており、国内外の診療ガイドラインにおいて、外科的処置、歯科処置等を実施する患者における短期的な発作の発症抑制に対する標準的療法に位置付けられていることから、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」の基準に該当する。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ³⁾	
効能・効果	成人及び青年患者における、腹部、顔面若しくは咽頭部の遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の治療に用いる。 ベリナートの予防治療に対する安全性及び有効性は確立していない。
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 光を避けるために、バイアルは元箱に入れたまま保管すること ・ 2～25℃（36～77°F）で保管し凍結させないこと ・ 20 国際単位/kg を投与する ・ 添付されている米国薬局方滅菌注射用水を用い、使用前に溶解すること ・ 溶解及び投与の際は、シリコンフリーのシリンジを用いること ・ 溶解後は室温保管 8 時間以内に投与すること ・ 約 4mL/分の速度で投与する ・ ベリナートを他の医薬品、医薬品溶液と混合しないこと

	・適切な訓練を受けた患者は HAE 発作時に自己投与することも可能
承認年月（または米国における開発の有無）	2009 年 10 月 9 日
備考	要望内容の承認なし（2016 年 3 月 22 日現在）
2) 英国 ⁴⁾	
効能・効果	遺伝性血管性浮腫の I 型及び II 型 急性発作の治療及び処置前の予防
用法・用量	成人 急性発作の治療：20 国際単位/kg 処置前の発作予防：医療処置、歯科処置又は外科的処置前の 6 時間以内に 1,000 国際単位 小児 急性発作の治療：20 国際単位/kg 処置前の発作予防：医療処置、歯科処置又は外科的処置前の 6 時間以内に 15～30 国際単位/kg 臨床症状に応じて投与量を選択する（処置法や重症度等）
承認年月（または英国における開発の有無）	2009 年 1 月 29 日 2013 年 4 月 16 日（処置前の急性発作予防の効能追加承認）
備考	
3) 独国 ⁵⁾	
効能・効果	遺伝性血管性浮腫の I 型及び II 型における治療及び処置前の予防
用法・用量	成人 急性発作の治療：20 国際単位/kg 処置前の発作予防：医療処置、歯科処置又は外科的処置前の 6 時間以内に 1,000 国際単位 小児 急性発作の治療：20 国際単位/kg 処置前の発作予防：医療処置、歯科処置又は外科的処置前の 6 時間以内に 15～30 国際単位/kg 臨床症状等に応じて投与量を選択する（処置法や重症度等）
承認年月（または独国における開発の有無）	1979 年 8 月 1 日 2013 年 4 月 16 日（処置前の急性発作予防の効能追加承認）
備考	
4) 仏国 ⁶⁾	

効能・効果	遺伝性血管性浮腫の I 型及び II 型 急性発作の治療及び処置前の予防
用法・用量	成人 急性発作の治療 : 20 国際単位/kg 処置前の発作予防 : 医療処置、歯科処置又は外科的処置前の 6 時間以内に 1,000 国際単位 小児 急性発作の治療 : 20 国際単位/kg 処置前の発作予防 : 医療処置、歯科処置又は外科的処置前の 6 時間以内に 15~30 国際単位/kg 臨床症状等に応じて投与量を選択する (例、処置法や重症度等)
承認年月 (または外国における開発の有無)	2009 年 7 月 8 日 2013 年 8 月 2 日 (処置前の急性発作予防の効能追加承認)
備考	
5) 加国 ⁷⁾	
効能・効果	中等度から重度の腹部、顔面若しくは咽頭部の遺伝性血管性浮腫の急性発作治療に用いる ベリナートの予防治療に対する安全性及び有効性は確立していない。
用法・用量	推奨用量及び用量調整 中等度から重度の腹部、顔面若しくは咽頭部の遺伝性血管性浮腫の急性発作の治療に用いられるベリナートの推奨用量は 20 国際単位/kg である 投与 ベリナート 500 は、4 mL/分の速度で緩徐に静脈内投与することが推奨される ベリナート 1,500 も同様に緩徐に静脈内投与する ベリナートは他の医薬品と混合せず、独立した点滴ラインで投与すること
承認年月 (または外国における開発の有無)	2010 年 5 月 31 日
備考	要望内容の承認なし (2016 年 3 月 22 日現在)
6) 豪州 ⁸⁾	
効能・効果	遺伝性血管性浮腫患者における急性発作の治療
用法・用量	推奨用量は、20 国際単位/kg である
承認年月 (または豪州)	2010 年 1 月 14 日

州における開発の有 無)	
備考	要望内容の承認なし (2016年3月22日現在)

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

欧州における要望内容部分の承認は、公表論文に基づく公知申請によるもので、企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

1) Elsevier 社の EMBASE を用いて検索を行った（検索実施日：2016年3月14日）。検索期間は All Years とした。検索語を 'hereditary angioedema'/exp OR 'hereditary angioedema' AND c1 AND ('prophylaxis'/exp OR prophylaxis) で検索し、該当した 484 件のうち、内容を踏まえ選択した代表的な報告を以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1. Gavigan et al. The prophylactic use of C1 inhibitor in hereditary angioedema patients undergoing invasive surgical procedures: A retrospective study. Allergy Asthma Clin Immunol 2014; 10: 17. ⁹⁾

カナダのオタワ病院で、本剤による短期的な予防投与が行われた 12 例（19～62 歳）の患者の歯科処置、外科処置又は手術（計 24 件）について、後ろ向き調査が実施された。本剤 10 又は 20 国際単位/kg（1,000～2,000 国際単位）が、処置又は手術の 20～30 分前に投与された。全症例で、歯科処置、外科処置又は手術処置後の HAE 発作は認められなかった（このうち 8 件で、ダナゾールによる投与も実施されていた）。以上の結果から、HAE 患者における歯科処置、外科処置又は手術処置後の HAE 発作の発症抑制に本剤の投与が効果的であることが示唆された。

2. Bork et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011; 112: 58-64 ¹⁰⁾

本研究は、抜歯後に生じた HAE 発作の回数について、ドイツのマインツ大学で行われた 171 例の患者（43.6±15.1 歳 [平均±標準偏差]）の後ろ向き調査の結果である。処置前に本剤の投与を受けていない 148 例、及び本剤 500 又は 1,000 国際単位の投与を受けた 48 例の計 196 例（同一の患者を一部含む）の HAE 患者で調査が実施された。

HAE 発作例数に関して、処置前に本剤の投与を受けなかった 148 例中 55 例（37.2%）に、

本剤の投与を受けた患者では 48 例中 10 例 (20.8%) に認められた。HAE 発作件数に関して、処置前に本剤の投与を受けなかった抜歯処置 577 件中 124 件 (21.5%) に、本剤の投与を受けた抜歯処置 128 件中 16 件 (12.5%) に認められた。以上から、本剤投与による HAE 発作の発症抑制効果が示唆された。なお、処置前に本剤の投与を受けなかった集団と比較して、本剤 1,000 国際単位の投与を受けた集団における発作数には、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

3. Farkas H et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. *Allergy* 2012; 67: 1586-93¹¹⁾

本研究はハンガリーの HAE 患者 137 例 (18 歳未満 20 例、18 歳以上 117 例) における、歯科処置、外科処置又は手術前の各種製剤の投与による HAE 発作の発現に関する前向き又は後ろ向き調査の結果である。57 例の患者で 134 件の歯科処置、外科処置又は手術前に本剤、ダナゾール又はトラネキサム酸の投与が実施された。患者当たりの HAE 発作発現率はダナゾール投与例 36% (5/14 例)、トラネキサム酸投与例 50% (3/6 例)、本剤投与例 9% (5/54 例) であり、本剤投与例の HAE 発作例数で他の薬剤の投与例と比較して統計学的に有意な差が認められた。また、歯科処置、外科処置又は手術件数当たりの HAE 発作発現率は、ダナゾール投与例 13% (5/38 件)、トラネキサム酸投与例 33% (3/9 件)、本剤投与例 6% (5/87 件) であり、本剤投与例の HAE 発作回数で他の薬剤の投与例と比較して統計学的に有意な差が認められた。なお、本剤投与例に、ウイルス感染、本剤に対する抗体の産生、予防投与に関連した有害事象は認められなかった。

以上の 3 報に加えて、海外の各症例報告^{12)~24)}でも、特段の問題は示されていない。

<日本における臨床試験等>

該当する文献なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1. Bowen T et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 24. ²⁵⁾

国際的コンセンサスとして、侵襲性の少ない医療処置の際には C1-インアクチベーター製剤を準備しておき、侵襲性の大きな医療処置の際には処置の 1~6 時間前に C1-インアクチベーター製剤を投与することとされている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition ²⁶⁾

上記教科書の「蕁麻疹及び血管性浮腫」の項に、精製した C1-インアクチベータータンパク質の投与は急性発作の予防又は治療に使用可能である、との記載がある。

2. Andrews' Diseases of the Skin : CLINICAL DERMATOLOGY, 11th edition ²⁷⁾

上記教科書の「遺伝性血管性浮腫」の項に、歯科治療、内視鏡検査の実施並びに手術時の気管挿管に対する遺伝性血管性浮腫発作の短期予防は C1-インアクチベーター又はダナゾールにより得られる、との記載がある。

<日本における教科書等>

なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. WAO Journal 2012; 5: 182-99. ²⁾

世界アレルギー機構の recommendation において「10. 外科手術（特に歯科口腔外科手術）、気管挿管を要する手術、及び上気道や咽頭を操作する手術、気管支鏡・内視鏡検査の前には短期予防を行う。」と記載されており、短期予防には、処置の 6 時間前に C1-インアクチベーター製剤を使用すべきことが記載されている。後ろ向き調査に基づくため、エビデンスグレード：D であるものの、その医学的重要度を加味して、推奨度：strong とされている。

2. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. Allergy Clin Immunol 2012; 129: 308-18. ²⁸⁾

HAE 産婦人科領域の国際的ガイドラインで、妊婦の HAE 患者には急性発作、短期／長期予防における C1-インアクチベーター製剤の使用が提唱されている。

<日本におけるガイドライン等>

1. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン改訂 2014 年版 (一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会) ¹⁾

5. 短期予防

1) 歯科治療 (侵襲性が弱い場合) 等の小ストレス時

C1-インアクチベーター補充療法の準備の上ならば予防は必要なし。

2.) 歯科治療 (侵襲性が強い場合) 外科手術等の大ストレス時

術前 1 時間前の C1-インアクチベーター補充療法

(50 kg 以下 500 単位、50 kg 以上 1,000~1,500 単位静注)

更に 2 度目の C1-インアクチベーター補充療法の準備をしておく。

と記載されている。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

医中誌を用いて検索を行った (検索日 : 2016 年 3 月 14 日)。検索期間は指定しなかった。検索語を(((遺伝性血管性浮腫/TH or 遺伝性血管性浮腫/AL) or (補体 C1 阻害タンパク質/TH or C1 インヒビター/AL) or C1 インアクチベーター/AL or (補体 C1 阻害タンパク質/TH or C1INH/AL) or (補体 C1 阻害タンパク質/TH or C1-INH/AL))) and (PT=会議録除く)とした結果、263 件の報告が得られた。このうち、C1-インアクチベーター製剤による発作の発症抑制に関する報告は 27 件であった。代表的な報告を以下に示す。

1. 濱田 正和ら, C1 インヒビター投与下に嚢胞摘出術を行った遺伝性血管浮腫の 1 例 日口腔外会誌 2011; 57: 74-7. ²⁹⁾

左上顎第一大臼歯歯根嚢胞と診断された 41 歳女性の HAE 患者の嚢胞摘出術において、HAE 浮腫発作の発症抑制を目的として、術前日に本剤 1,000 国際単位が投与された。術後、喉頭浮腫の徴候は認められなかった。

2. 寺西 理恵ら, C1 インヒビター補充療法を施行した遺伝性血管浮腫患者の麻酔経験 麻酔 2015; 64: 441-3. ³⁰⁾

64 歳女性の HAE 患者の歯根嚢胞摘出術施行において、手術開始 1 時間前に本剤 500 国際単位が投与された。術後、軽度の右頬部腫脹と咽頭部痛が認められたが気道狭窄症状は認められなかった。なお、当該患者は 46 歳時に、虫垂切除術周術期に本剤を投与 (入院後 1,000 国際単位、手術開始前後に 500 国際単位ずつ、術後 6 日間 500 国際単位/日) し、軽快退院

となっている。

3. 近藤 恵美ら, 遺伝性血管性浮腫合併妊娠の 1 例 日周産期・新生児会誌 2015; 51: 293-6.³¹⁾

妊娠 36 週 4 日に前期破水となった 34 歳 (3 経妊 0 経産) の妊婦の HAE 患者に対して、翌日誘導分娩を開始したところ、変動一過性徐脈が頻発したため、胎児機能不全と診断され、本剤の投与後に緊急帝王切開が実施された。術中、術後及び産褥期まで母親と新生児に HAE 発作は認められなかった。

4. 中安 靖代ら, 直腸カルチノイドに対し低位前方切除術を施行した遺伝性血管性浮腫の 1 例 日消外会誌 2014; 47: 826-31.³²⁾

血便を主訴に受診した 60 歳の男性 HAE 患者において、直腸カルチノイドが認められたことから、手術が実施された。HAE 発作の発症抑制を目的として、手術 2 時間前に本剤 1,000 国際単位及びビトラネキサム酸 750 mg が投与された。術中術後とも HAE 発作は認められず、良好な経過を示した。

5. 名古 崇史ら, 妊娠 25 週に喉頭浮腫を来たすも良好な予後を得た遺伝性血管性浮腫合併妊娠の 1 例 日周産期・新生児会誌 2015; 51: 1299-303.³³⁾

24 歳 (2 経妊 1 経産) 妊婦の HAE 患者において、初回出産時、妊娠 37 週時に HAE 発作の発症抑制を目的として、本剤 1,000 国際単位が投与され、分娩誘発、経膈分娩した。今回の妊娠では、妊娠 25 週時に喉頭浮腫が出現し、本剤 1,000 国際単位を投与し、投与 25 分後に症状の改善が認められた。妊娠 38 週 3 日に入院し、入院 12 時間後に陣痛が発来したため、直ちに本剤 1,000 国際単位が投与され、浮腫発作を認めることなく無事出産した。その後、産褥 5 日目に母児ともに軽快退院した。

6. 小柳津 智子ら, C1 インヒビター欠損症患者に対する人工膝関節置換術の麻酔経験 麻酔 2014; 63: 820-2.³⁴⁾

78 歳女性の HAE 患者の変形性膝関節症に対し、人工膝関節置換術が施行された。HAE 発作の発症抑制を目的として、手術前日、手術 1 時間前に本剤 1,500 国際単位が投与された。術中は浮腫を来すことなく手術は終了し、集中治療室に入室した。手術翌日も本剤 1,500 国際単位が投与され、一般病棟へ転床となり、周術期を通じて新たな浮腫は認められなかった。

7. 金嶺ちひろら, 遺伝性血管性浮腫合併妊娠の 1 例 沖縄産婦会誌 2014; 36: 135-8.³⁵⁾

29 歳 (0 経妊 0 経産) 妊婦の HAE 患者の経過である。妊娠 13 週時に腹痛が認められたが、すぐに症状は改善した。妊娠 36 週時に子宮収縮を頻回に認め、入院し分娩待機とし、当日に本剤 1,000 国際単位の投与を行った。妊娠 37 週時に誘発分娩施行とし、吸引分娩にて女児を娩出。産褥経過は良好で HAE 発作は認められず、産褥 6 日目に退院となった。

8. 井口 蘭ら, 遺伝性血管性浮腫患者の歯根嚢胞摘出術を行った 1 例 日口腔診断会誌 2014; 27: 22-6. ³⁶⁾

35 歳男性の HAE 患者における、左下顎智歯部の嚢胞摘出術に対して、手術 1 時間前に本剤 1,500 国際単位が投与され、局所麻酔、続いて下顎孔伝達麻酔が実施された。10 分経過しても浮腫の前駆症状がなく、バイタルサインも問題ないことを確認し、左下顎第三大臼歯抜歯術、歯根嚢胞摘出術が施行された。術後、第三指基底骨部に弾性の浮腫が出現したが、翌日には消失した。同時に左側頬部は手術侵襲による腫脹が認められたが、HAE による浮腫を疑う所見ではなく、術後 3 日目には消失傾向を示した。術後 7 日目に部分抜糸を施行したが、HAE 浮腫は認められず、退院となった。

9. 中井 徹ら, 静脈内鎮静法下に抜歯を行った遺伝性血管性浮腫患者の 1 例 日歯麻会誌 2013; 41: 75-6. ³⁷⁾

慢性化膿性根尖性歯周炎と判断し、抜歯をすることになった 52 歳女性の HAE 患者において、手術前日までトラネキサム酸 1,000 mg/日の内服が継続され、手術の開始 1 時間前に本剤 1,500 国際単位が投与された。その結果、術中、及び術後 24 時間後においても HAE 浮腫の発作は認められず、手術翌日に退院した。

10. 東上 加波ら, 腹痛発作を繰り返し、C1 インアクチベーター投与にて管理した先天性クインケ浮腫合併妊娠の 1 例 千葉産婦会誌 2012; 6: 15-7. ³⁸⁾

30 歳 (1 経妊 1 経産) 妊婦の HAE 患者 (1 回目の妊娠・分娩時には特段の問題は認められなかった。) において、2 回目の妊娠中に激しい腹痛を繰り返し、本剤による発作治療が実施された。妊娠 37 週以降は分娩周辺期の発作の発症抑制を目的として、1 週間毎に定期的な本剤の投与が行われ、妊娠 39 週時の経膈分娩に至るまで HAE 発作は認められなかった。分娩経過においても特に問題なく、出生児にも異常所見は認められなかった。

11. 渡邊 賀子ら, 遺伝性血管神経性浮腫患者の抜歯経験 日口腔外会誌 2007; 53: 38-41. ³⁹⁾

65 歳女性の HAE 患者に対する抜歯術において、抜歯前日から術後 1 日目まで、トランサミン 750 mg/日の持続点滴静注が行われ、抜歯 6 時間前に本剤 1,000 国際単位が投与された。抜歯中、及び抜歯後に明らかな浮腫は認められなかった。術後 2 日目以降はトランサミン 1,000 mg/日の内服を再開し、術後 3 日目に退院となった。2 か月後、同様の浮腫対策の下で抜歯術を施行したが、浮腫は認められず、経過は良好であった。

12. 岩井 俊憲ら, 遺伝性血管神経性浮腫の 1 例 周術期管理を中心に, 日口腔外会誌 2005; 51: 260-3. ⁴⁰⁾

46 歳男性の HAE 患者に対し、抜歯及び歯根嚢胞摘出が施行された。術前に HAE 発作の発症抑制を目的としてトラネキサム酸 1,500 mg、本剤 500 国際単位が投与された。術後に浮腫は認められず、術後 4 日目には軽快退院となった。

ベリナート P 静注用 500 使用成績調査結果

CSL ベーリング株式会社が平成 2～12 年に行った使用成績調査において、3 例 4 件の本剤の処置前の短期的な HAE 発作の発症抑制を目的とした使用が確認された。

内訳は、同一の患者 1 例に対して冠動脈造影前と冠動脈バイパス術前計 2 件、急性壊疽性虫垂炎の開腹手術前に 1 例 1 件、抜歯（歯根切除術）前に 1 例 1 件であった。いずれの症例においても、本剤 1,500 国際単位が処置前に投与され、すべての症例で HAE 発作は認められなかった。また、いずれの症例においても、安全性上の問題は報告されなかった。

（参考：平成 23 年 4 月 4 日 医薬品医療機器総合機構 再審査報告書 http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2011/P201100102/100806000_22100AMX00056_A100_1.pdf）

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、国内外の診療ガイドラインにおいて、外科手術、抜歯等の処置に伴う HAE 発作の発症抑制を目的とした C1-インアクチベーターの投与が標準的療法に位置付けられており、英国、独国及び仏国においては、処置に伴う HAE 発作に対する発症抑制に関する効能・効果で承認されている。

また、海外の調査でも、本剤の処置に伴う HAE 発作に対する発症抑制に関する有効性が示唆されている^{10,11)}。

さらに、本邦においては、12 名 15 回の処置^{29~40)}に対して本剤を HAE 発作の発症抑制目的で投与された報告、使用成績調査で 3 名 4 回の処置に対して短期的な HAE 発作の発症抑制効果を目的として本剤が投与された症例に関する報告があり、一定の使用実績は得られており、特段の問題は示唆されていない。

以上、海外で侵襲を伴う処置による HAE 発作に対する本剤の発症抑制における有効性が示されていること、国内外の診療ガイドラインで標準的療法に位置付けられていること等を踏まえると、検討会議は、HAE 患者における侵襲を伴う処置における HAE 発作の発症抑制に関する本剤の有効性は医学薬学上公知と判断できると考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外の調査において、57 例の患者に 134 件の HAE 発作の発症抑制を目的とした本剤の安全性が検討され、本剤を侵襲を伴う処置前に投与した患者で、本剤に関連した有害事象は認められなかったことが報告されている。その他、海外報告において、HAE 発作の発症抑制に関する本剤の安全性の懸念は示唆されていない¹¹⁾。

また、国内公表文献 12 例 15 件^{29~40)}、市販後調査の 3 例 4 件の本剤の HAE 発作の発症抑

制を目的とした使用で、特に安全性の懸念は報告されていない。

以上を踏まえると、要望内容に係る安全性に関して、既承認の効能・効果での使用と異なる新たな安全性の懸念は示されていないと考える。

以上より、検討会議は、HAE 患者における、侵襲を伴う処置における HAE 発作の発症抑制を目的とした投与に対する安全性は許容可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上記の (1) 及び (2) の内容、国内外の教科書及び診療ガイドライン等の記載内容、海外の後ろ向き調査、国内外の公表文献、国内の症例報告等を踏まえ、日本人 HAE 患者での、侵襲を伴う処置における HAE 発作の発症抑制に対する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断できると考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

下線部を効能・効果に追記する。

【効能・効果】

遺伝性血管性浮腫の急性発作

侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

下線部：追加予定

【設定の妥当性】

外科的侵襲処置、あるいは処置／手術による精神的ストレスにより HAE 発作が誘発されることが報告されており²⁾、英国、独国及び仏国では HAE 患者における処置／手術前の本剤の HAE 発作に対する短期予防の効能・効果で承認されている。

また、WAO Guideline²⁾や日本補体学会¹⁾により作成された診療ガイドラインに HAE 患者における侵襲性を伴う処置による HAE 発作に対する発症抑制として C1-インアクチベーター製剤の使用が記載されている。以上より、検討会議は、侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する発症抑制の本効能・効果を設定することは可能と考える。

(2) 用法・用量について

【用法・用量】

1. 用法

本剤を添付の日局注射用水全量で徐々に溶解し、直接静注するか、点滴静注する。直接静注の場合は、緩徐に行う。

遺伝性血管性浮腫の急性発作

~~2.~~通常、成人には 1,000～1,500 国際単位を投与する。本剤投与後、数時間以内に効果の発

現認められないか、あるいは、不十分な場合には、500～1,000 国際単位を追加投与する。また、24 時間後でも症状の改善が不十分な場合には、その症状に応じて繰り返し投与する。

侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

通常、成人には侵襲を伴う処置前の 6 時間以内に 1,000～1,500 国際単位を投与する。

取消し線：削除予定、下線部：追加予定

【設定の妥当性】

英国、独国及び仏国で承認されている用法・用量、海外における文献報告及び国内症例報告での使用実績に従い、「通常、成人には侵襲を伴う処置前の 6 時間以内に 1,000～1,500 国際単位を投与する。」と設定した。

海外で承認されている本剤の HAE 発作の発症抑制を目的とした投与に関する用法・用量は 1,000 国際単位のみであるが、WAO Guideline²⁾に、用量については更なる検討が必要であること、完全に発作を発症抑制するためには 1,000 国際単位よりも高用量が必要である可能性があることが記載されている。また、1,000 又は 1,500 国際単位が用いられた国内症例報告^{29), 32)～37), 39)}において特段の問題は認められていないことも踏まえ、遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する治療時と同様に、本剤 1,000～1,500 国際単位を「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に係る用量として設定することは可能と検討会議は考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、要望内容に対する有効性及び安全性に関して一定のエビデンスが得られていると考える。したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

海外の調査で、侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制を目的として本剤が予防的に投与されたものの、20.8% (10/48 例)¹⁰⁾及び 9% (5/54 例)¹¹⁾に急性発作が発症したとの報告を踏まえ、添付文書に、本剤は急性発作の発症を完全に抑制するものではなく、処置中及び処置後も患者の状態を慎重に観察することを記載し、臨床現場に注意喚起

することが重要であると検討会議は判断した。

1 1. 参考文献一覧

- 1) 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン改訂 2014 年版, 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会; 2014
- 2) Craig TJ et al. WAO Journal 2012; 5: 182-199
- 3) Berinert 米国添付文書 (2015 年 5 月改訂版)
- 4) Berinert 英国添付文書 (500IU: 2013 年 11 月改訂版, 1500IU: 2015 年 1 月改訂版)
- 5) Berinert ドイツ添付文書 (2013 年 11 月改訂版)
- 6) Berinert フランス添付文書 (2013 年 8 月改訂版)
- 7) Berinert カナダ添付文書 (2014 年 12 月改訂版)
- 8) Berinert オーストラリア添付文書 (2014 年 7 月改訂版)
- 9) Gavigan G et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2014; 10: 17.
- 10) Bork K et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011; 112: 58-64.
- 11) Farkas H et al. Allergy 2012; 67: 1586-93
- 12) Leimgruber A et al. Int Arch Allergy Immunol 1993; 101: 107-12
- 13) Maves KK and Weiler JM. Ann of Allergy 1994; 73: 435-8
- 14) Langton D et al. Med J Aust 1994; 160: 383-4
- 15) Mohr M et al. Anaesthetist 1996; 45: 626-30
- 16) Lovsin B et al. J Obstet Gynaecol 1999; 19: 537-8
- 17) Lehmann A et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002; 16: 473-6
- 18) Cardona LP et al. Farm Hosp. 2003; 27: 346-52
- 19) Maeda S et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 96: 540-3
- 20) Nathani F et al. Arch Gynecol Obstet 2006; 274: 381-4
- 21) Gorman P. Can Fam Physician 2008; 54: 365-6
- 22) Bernstein J et al. J Cardiothorac Surg 2010; 5: 86
- 23) Christensen E et al. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70: 1456-8
- 24) Lumry W et al. J Allergy Clin Immunol 2011; AB234:Abstract 903
- 25) Bowen T et. al. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 24.
- 26) Kasper DL et al. Harrison' s PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE (19th edition). McGraw-Hill Professional. p2120, 2015
- 27) James WD et al. Andrews' Diseases of the Skin : CLINICAL DERMATOLOGY (11th edition). ELSEVIER. p151, 2011
- 28) Caballero T et al. Allergy Clin Immunol 2012; 129: 308-18
- 29) 濱田 正和ら. 日口腔外会誌 2011; 57: 74-7
- 30) 寺西 理恵ら. 麻酔 2015; 64: 441-3

- 31) 近藤 恵美ら. 日周産期・新生児会誌 2015; 51: 293-6
- 32) 中安 靖代ら. 日消外会誌 2014; 47: 826-31
- 33) 名古 崇史ら. 日周産期・新生児会誌 2015; 51: 1299-303
- 34) 小柳津 智子ら. 麻酔 2014; 63: 820-2
- 35) 金嶺 ちひろら. 沖縄産婦会誌 2014; 36: 135-8
- 36) 井口 蘭ら. 日口腔診断会誌 2014; 27: 22-6
- 37) 中井 徹ら. 日歯麻会誌 2013; 41: 75-6
- 38) 東上 加波ら. 千葉産婦会誌 2012; 6: 15-7
- 39) 渡邊 賀子ら. 日口腔外会誌 2007; 53: 38-41
- 40) 岩井 俊憲ら. 日口腔外会誌 2005; 51: 260-3