

審査報告書

平成 29 年 2 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ベリナート P 静注用 500
[一 般 名] 乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター
[申 請 者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 26 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に人 C1-インアクチベーターを 500 IU 含有する凍結乾燥注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 28 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 2 号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部] 新薬審査第四部
[審査結果]

平成 28 年 11 月 24 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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」に関する事前評価及び提出された資料から、本剤の遺伝性血管性浮腫の処置前における発作抑制に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、別紙のとおり、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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)

[用法及び用量]

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

通常、成人には 1,000～1,500 IU 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 IU 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 IU を投与する。

(下線部追加)

審査報告

平成 29 年 2 月 20 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ベリナート P 静注用 500

[一般名] 乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター

[申請者] CSL ベーリング株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 12 月 26 日

[剤形・含量] 1 バイアル中に人 C1-インアクチベーターを 500 IU 含有する凍結乾燥注射剤

[申請時の効能又は効果] 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)

[申請時の用法及び用量] ~~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~~

遺伝性血管性浮腫の急性発作

通常、成人には 1,000～1,500 IU 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 IU 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 IU を投与する。

(下線部追加、取消線部削除)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 3
4. 総合評価 3

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

C1-インアクチベーター（以下、「C1-INH」）は、補体成分 C1r 及び C1s、血液凝固・線溶系、カリクレイン系に対して広範な阻止作用を有するインヒビターであり、遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema、以下、「HAE」）は、C1-INH が量的又は機能的に低下することにより、臨床症状として主に血管性浮腫が生じる先天性疾患である。ベリナート P 静注用 500（以下、「本剤」）は本邦において、平成 2 年 6 月に「遺伝性血管神経性浮腫の急性発作」（平成 25 年 7 月 4 日に「遺伝性血管性浮腫の急性発作」に承認事項一部変更承認）に対して承認されている。

HAE 患者では、外傷、医学的処置又は歯科処置、精神的ストレス等の種々の要因（Allergy Asthma Proc 2012; 33: S73-6、Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 24）により、四肢、消化管、気道、頸部、顔面等に、そう痒感を伴わない血管性浮腫発作が生じる。血管性浮腫発作は通常 2～5 日間持続し、激しい痛み、外観損傷、身体障害を引き起こす可能性がある（Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100: S13-8、Arch Intern Med 2001; 161: 2417-29）。顔面や頸部の発作において浮腫が喉頭に及ぶ場合には、浮腫が進行すると呼吸困難となるため、致命的となる。なお、喉頭浮腫が生じたにもかかわらず適切な治療がなされなかった場合の死亡率は 30～40%と報告されている（J Allergy Clin Immunol 2004; 114: S51-131、Mayo Clin Proc 2000; 75: 349-54）。

2013 年に本剤は、英国、ドイツ及びフランスにおいて、処置に伴う発作発症抑制に関する効能及び効果で承認を取得している。また、海外における本剤使用による HAE 発作発症抑制に関する有効性を示唆する報告（Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011; 112: 58-64、Allergy 2012; 67: 1586-93）や、本剤の使用成績調査から本邦において 3 名 4 回の HAE 発作の発症抑制目的での使用が報告されている。

公益社団法人日本口腔外科学会及び公益社団法人日本皮膚科学会から、本剤の侵襲を伴う処置による HAE の急性発作の発症抑制に関する要望が提出された。平成 28 年 2 月 3 日に開催された第 26 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、要望内容は「医療上の必要性が高い」と判断され、厚生労働省より申請者に対して開発要請がなされた。その後、当該検討会議において「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」が取りまとめられ、平成 28 年 11 月 24 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において侵襲を伴う処置による HAE の急性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であると事前評価され、承認事項一部変更承認申請は可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 28 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 2 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。

また、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて取りまとめられた「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」、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 効能・効果について

機構は、平成 28 年 11 月 24 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価の結果を踏まえ、効能・効果を「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」とすることは妥当と判断した。

また、侵襲を伴う処置前に投与した場合であっても、発作が発症する事例報告があることから、添付文書の重要な基本的注意の項に、処置中及び処置後も患者の状態を慎重に観察するとともに、発作に備えて適切な対応がとれる体制を整備しておく旨を注意喚起することが適切と判断した。

2.R.2 用法・用量について

機構は、平成 28 年 11 月 24 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価の結果を踏まえ、申請用法・用量は妥当と判断した。

2.R.3 適正使用の方策について

申請者は、以下のとおり説明している。

「侵襲を伴う処置」の具体的事例として、抜歯、歯根嚢胞摘出を含む歯科処置、気管挿管を要する手術及び出産等が想定される。また、本剤を投与する医師と侵襲を伴う処置を施行する医師が異なる場合も想定されるため、同一医療機関内での使用に加えて、異なる医療機関の医師間での連携が円滑に行われるよう、医師、患者向けの情報提供資料を作成し、適正使用に係る対策を行う。さらに、本剤投与後の発作発現に関する情報収集と情報提供を目的として、後ろ向きの使用実態調査の実施及び集計結果の医療機関への情報提供を検討する。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 28 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 2 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

平成 28 年 11 月 24 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

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)

[用法及び用量]

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

通常、成人には 1,000～1,500 IU 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 IU 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 IU を投与する。

(下線部追加)

以上