フィラジル皮下注用 30 mg シリンジ

2.2　緒言

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次 ……2
2.2　緒言 ……3
2.2.1　背景情報 ……3
2.2.2　参考文献 ……5

2.2 緒言

2.2.1 背景情報

遺伝性血管性浮腫（HAE）は，皮膚，喉頭及び消化管などの身体の様々な部位に予測できない浮腫発作を繰り返すことを臨床的な特性とする常染色体優性遺伝疾患であり（Cicardi and Agostoni 1996），咽頭の発作時には窒息により死に至る場合もある（Bork et al. 2000）。

HAE は，C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）遺伝子の変異による C1-INH 活性の欠損又は機能異常に起因する。この欠損/機能異常により，活性型カリクレインが不活性化されず，ブラジキニンの放出が促進される。ブラジキニンはブラジキニン B2（B2）受容体を介して作用を示し，過剰濃度のブラジキニンは血管透過性の亢進，血管拡張，及び内臓平滑筋の収縮を引き起こすことで，HAE の臨床症状の原因となる。

HAE の有病率は，世界的には約 5 万人に 1 人と推定されている（Cicardi and Agostoni 1996, Horiuchi et al. 2012，Zuraw 2008，Zuraw et al. 2010）。日本人患者数は少ないものの，日本で報告されている C1-INH 遺伝子変異の種類及び分布に関する調査研究から，日本人 HAE 患者の遺伝学的及び臨床的特性は欧米人患者の特性と類似している可能性が示唆されている（Iwamoto et al. 2012，Yamamoto et al. 2012）。実際に HAE の有病率が欧米諸国で報告されている有病率と同程度であれば，人口に基づくと日本人 HAE 患者は約 2,500 例と推定される。しかしながら，以下に示すように，日本人の HAE 患者数ははるかに少ないという情報がある。2009 年に日本アレルギー学会が 1,389 の医療機関で 5,240 名の医師を対象に実施した調査では，I 型又は II 型の HAE と特定された患者はわずか 52 例であった（Iwamoto et al. 2011）。2012 年に山本らが実施した 1969 年から 2010 年までの文献調査では，132 例の日本人 HAE 患者が特定された（Yamamoto et al. 2012）。また， 2014 年に 387 名の医師を対象に実施された最新の調査では，171 例の日本人 HAE 患者が特定された（Ohsawa el al. 2015）。HAE として特定される患者数は増加しているものの，日本で HAE が過少報告されているのは，HAE が他の一般的な血管性浮腫と似ていることによる誤診や，疾患の特性が十分に認知されていないことを反映している可能性がある。

発作の誘発因子としては，外傷，ストレス，外科的処置（歯科治療含む），月経などが知られているが，誘発因子がはっきり認識されない場合も多く，このことが，本疾患の複雑性と相まって患者の不安を増大させている。臨床的には，身体の様々な部位に予測できない浮腫発作が繰り返し発現する。発現頻度は様々で，1 年に 1 回未満の場合もあれば 100 回以上起こる場合もあり，治療しない場合，発作は通常 2 日から 5 日継続する（Agostoni and Cicardi 1992）。最も重篤な HAE の発作は喉頭浮腫であり，診断又は治療されない場合，急速な上気道閉塞を招き，窒息により死に至る場合もある（Cicardi et al. 1982，Landerman 1962）。

HAE は慢性疾患であるため，患者は HAE 発作の初期徴候に敏感になり，自らの治療に積極的に取り組むようになる（Longhurst et al. 2010）。HAE に関する研究から，治療を早期に開始することにより，他の部位への進行を抑えると同時に，発作の重症度を軽減し，症状の持続期間を短縮できることが示唆されている（Levi et al. 2006）。上記を踏まえ，すべての HAE ガイドライン

及び勧告では，発作が始まった場合は速やかに治療を行うことを勧めている（Longhurst et al. 2010）。患者への調査及び Shire で収集されたデータにより，患者は HAE 発作の症状を他の疾患の急性症状と見分けること，つまり HAE 発作を認識することができるため，治療のためにイカチバントを自己投与することが可能であることが裏付けられている（Longhurst et al. 2010）。

イカチバントは，B2 受容体の特異的かつ選択的な競合的拮抗薬として開発された，5 つの非たん白質性アミノ酸を含むブラジキニンと類似した構造を有する合成デカペプチドである。本製品は，1 mL 中にイカチバント（遊離塩基）として 10 mg 含有する滅菌済等張化酢酸塩緩衝液（pH 5.5 ± 0.3）3 mL をガラス製プレフィルドシリンジに充填した製剤（1 回用量 30 mg）として提供される。本製品は，25℃ 以下で凍結を避けて保管すること。

効能又は効果（案）

遺伝性血管性浮腫の急性発作

用法及び用量（案）

イカチバントとして通常 1 回 30 mg を腹部にゆっくりと皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は追加投与できるが、前回の投与から少なくとも 6 時間の間隔をおくこと。ただし、24 時間の最大投与回数は 3 回とする。

2.2.2 参考文献

[1] Agostoni, A. & Cicardi, M. 1992. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine (Baltimore), 71, 206-15.

[2] Bork, K., Siedlecki, K., Bosch, S., Schopf, R. E., Kreuz, W. C. I. N. M. C. P. A. & Pmid 2000. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, 75, 349-54.

[3] Cicardi, M. & Agostoni, A. 1996. Hereditary angioedema. N Engl J Med, 334, 1666-7.

[4] Cicardi, M., Bergamaschini, L., Marasini, B., Boccassini, G., Tucci, A. & Agostoni, A. 1982. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. Am J Med Sci, 284, 2-9.

[5] Horiuchi, T., Ohi, H., Ohsawa, I., Fujita, T., Matsushita, M., Okada, N., Seya, T., Yamamoto, T., Endo, Y., Hatanaka, M., Wakamiya, N., Mizuno, M., Nakao, M., Okada, H., Tsukamoto, H., Matsumoto, M., Inoue, N., Nonaka, M. & Kinoshita, T. 2012. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology, 61, 559-62.

[6] Iwamoto, K., Mihara, S., Ikezawa, Z. & Hide, M. 2011. National prevalence survey of hereditary angioedema in Japan [Article in Japanese]. Allergy, 60, 26-32.

[7] Iwamoto, K., Tanaka, A., Hiragun, M., Kawai, M., Mihara, S., Takenaka, M., Shibuya, M., Inomata, N., Hatano, Y., Shimizu, F., Kousaka, T. & Hide, M. 2012. Novel and recurrent C1 inhibitor gene mutations in nine Japanese patients with hereditary angioedema. Journal of dermatological science, 68, 68-70

[8] Landerman, NS. 1962. Hereditary angioneurotic edema. I. Case reports and review of the literature. J Allergy, 33, 316-29.

[9] Levi, M., Choi, G., Picavet, C. & Hack, C. E. 2006. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol, 117, 904-8.

[10] Longhurst, H. J., Farkas, H., Craig, T., Aygoren-Pursun, E., Bethune, C., Bjorkander, J., Bork, K., Bouillet, L., Boysen, H., Bygum, A., Caballero, T., Cicardi, M., Dempster, J., Gompels, M., Gooi, J., Grigoriadou, S., Huffer, U., Kreuz, W., Levi, M. M., Long, J., Martinez-Saguer, I., Raguet, M., Reshef, A., Bowen, T. & Zuraw, B. 2010. HAE international home therapy consensus document. Allergy Asthma Clin Immunol, 6, 22.

[11] Ohsawa, I., Honda, D., Nagamachi, S., Hisada, A., Shimamoto, M., Inoshita, H., Mano, S. & Tomino, Y. 2015. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. Ann Allergy Asthma Immunol, 114, 492-8.

[12] Yamamoto, T., Horiuchi, T., Miyahara, H., Yoshizawa, S., Maehara, J., Shono, E., Takamura, K., Machida, H., Tsujioka, K., Kaneko, T., Uemura, N., Suzawa, K., Inagaki, N., Umegaki, N., Kasamatsu, Y., Hara, A., Arinobu, Y., Inoue, Y., Niiro, H., Kashiwagai, Y., Harashima, S., Tahira, T., Tsukamoto, H. & Akashi, K. 2012. Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. The American journal of the medical sciences, 343, 210-4.

[13] Zuraw, B. L. 2008. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med, 359, 1027-36.

[14] Zuraw, B. L. 2010. The pathophysiology of hereditary angioedema. World Allergy Organ J, 3, S25-8.