ベリナート皮下注用 2000
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、CSL ベーリング株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 疾患について 3
1.5.2.1 遺伝性血管性浮腫について 3
1.5.2.2 現在の一般的な治療法及び問題点 4
1.5.3 開発の経緯 6
1.5.3.1 製剤開発の経緯 6
1.5.3.2 非臨床試験の概要 6
1.5.3.3 臨床試験の概要 7
1.5.4 [redacted]相談等の経緯 8
1.5.5 本剤の特徴及び有用性 9
1.5.6 効能又は効果並びに用法及び用法 9
1.5.7 開発の経緯図 10
1.5.8 参考文献 11

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
C1-INH	C1 esterase inhibitor	C1-インアクチベーター
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	欧州アレルギー臨床免疫学会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
IU	International Unit	国際単位
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level	無毒性量
PEI	Paul Ehrlich Institute	ドイツ連邦保健省ポール・エーリッヒ研究所
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
QoL	Quality of Life	生活の質
SERPIN	Serine protease inhibitor	セリンプロテアーゼ阻害剤
WAO	World Allergy Organization	世界アレルギー機構

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

C1-インアクチベーター（C1-INH）は、478 アミノ酸残基を含む分子量 105 kDa の糖タンパクである。高度に糖付加されたタンパクであり、総糖タンパクの 26～35%が糖鎖で構成されている。C1-INH は活性阻害剤として血漿中を循環し、その濃度は約 25 mg/dL 又は 1 IU/mL である。C1-INH は SERPIN（セリンプロテアーゼ阻害剤）ファミリーに属している。活性セリンプロテアーゼは SERPIN と 1：1 の化学量論比で複合体を形成する。C1-INH は、プロテアーゼ C1r 及び C1s を不活化することで補体活性化機能の古典的経路を阻害する。また、C1-INH は第 XIIa 因子（Hageman-Factor）を阻害することで接触因子活性化機序の最重要阻害剤となる。第 XIIa 因子阻害（及び第 XIa 因子阻害）を介して、C1-INH は凝固系も阻害する。さらに、α2-マクログロブリンに次ぐ血漿カリクレインの主要な阻害剤として機能する。

本剤は、高度に精製され、凍結乾燥して製造されるヒト血漿由来 C1-INH 濃縮製剤である。C1-INH 濃度が 500 IU/mL となるように注射用水で溶解後、皮下投与する。

本剤は、週 2 回皮下投与し、遺伝性血管性浮腫（HAE）患者に欠乏している C1-INH タンパクを直接補充してその濃度を維持することにより HAE 発作を予防する。また、CSL ベーリング社は、成人及び小児患者における腹部、顔面又は喉頭部の HAE の急性発作の治療を適応とする静注用ヒト血漿由来 C1-INH 製剤 Berinert（C1-INH 濃度 50 IU/mL）も上市している。C1-INH 濃縮製剤は、1979 年にドイツで最初に承認されており、HAE 発作の治療における有効性及び安全性は十分に確立されている。本邦では、Berinert は、1990 年に HAE の急性発作の治療を適応として、さらに 2017 年には侵襲を伴う処置による HAE の急性発作の発症抑制を追加適応として承認されており、ベリナート P 静注用 500 の販売名で市販されている。

本剤と Berinert の製造工程は基本的に同じである。添付溶解液で溶解後、本剤の濃度（C1-INH 500 IU/mL）は Berinert（C1-INH 50 IU/mL）の 10 倍となる。

1.5.2 疾患について

1.5.2.1 遺伝性血管性浮腫について

本邦では、HAE は、厚生労働省が難病に指定する原発性免疫不全症候群に分類される疾患である。HAE は、C1-INH タンパクの産生に影響を及ぼす第 11 染色体上の遺伝子変異を原因とする常染色体顕性の疾患である［Gower et al, 2011］。HAE の病型は主に 2 つあり、HAE 1 型（患者の約 85%）は正常に機能する C1-INH タンパク濃度が低いこと、HAE 2 型（患者の約 15%）は C1-INH タンパク濃度は「正常」であるものの機能異常を呈することを特徴とする。

C1-INH は、標的セリンプロテアーゼに結合してそれを不活化することで補体系、接触系及び凝固系の活性化を調節する SERPIN である［Davis, 2008］。C1-INH の欠乏や機能不全によりこれらの系の調節障害が起こると、血管透過性の増加により炎症を亢進させ、過剰な体液貯留を引き起こす血管作動性ペプチド（ブラジキニンなど）の産生が抑制されなくなる［Kaplan and Joseph, 2010］。臨床的には、HAE は、顔面、体幹若しくは四肢の皮下組織、又は呼吸器、消化

管若しくは尿生殖器の粘膜下組織に発現する予測不能で再発性の浮腫発作を特徴とする［Bork et al, 2006；Zuraw et al, 2013a］。発作は、疼痛、外観の損傷及び身体の機能不全を伴う可能性があり、時には死に至ることもある［Davis, 2008］。

HAE の発症年齢は様々であるが、患者の大半は小児期又は青少年期に最初に発症する。発症年齢は 4.4～18 歳であり、初発年齢の平均値は 10 歳である［Cicardi et al, 1982；Farkas et al, 2017］。HAE は発症年齢が早期であるほどより重度な症状経過をたどり［Bork et al, 2006］、特に女性患者では、思春期に HAE 発作が重症化しやすく症状も悪化する［Farkas et al, 2017］。そのため、小児 HAE 患者の有効かつ安全な予防法に対するニーズは高い。

HAE は、血清中の補体第 4 成分（C4）タンパク量が低く、C1-INH タンパク量又は C1-INH 活性が認められない、若しくは著しく減少している場合に確定診断される［Gompels et al, 2005］。C4 は古典的補体経路のタンパクであり、補体第 1 成分（C1）が C1-INH により阻害されていなければ、活性化 C1 により分解される［Späth and Wüthrich, 1998］。未治療の HAE 患者の C1-INH活性は、通常正常値の 5%～30%である。C1-INH 活性が正常値の 38%未満の場合に補体系の活性化亢進が認められており、この C1-INH 活性値が HAE 症状を抑制する C1-INH 機能の閾値の最小値であることが示唆されている［Späth et al, 1984］。

HAE の有病率は約 5 万人に 1 人と推定されており、人種による差はない［Bowen et al, 2010；Constantino et al, 2012］。本邦でも、HAE 1 型及び 2 型の有病率はこれと同程度と考えられており［堀内, 2020］、日本人 HAE 患者数は約 2,400 人と推定されている［大澤, 2016］。

HAE 患者は、大きな疾病負担を抱えている。HAE の予測不能な病態の性質及び発作の重症度は、日常的に患者の生活の質（QoL）に影響を及ぼす［Gower et al, 2011；Craig et al, 2012；Zuraw et al, 2013b］。HAE は身体機能、精神衛生（うつ病及び不安）、職場での生産性、学校での活動に悪影響を及ぼす［Lumry et al, 2010］。症状が発現する期間は発作の頻度、重症度及び持続期間によって年間で最長 100 日にも上ることもあり、患者はこうした自身の症状により衰弱することもある［Gower et al, 2011］。HAE では、生命を脅かす喉頭部発作の可能性が最も重大な懸念である［Bork et al, 2003］。

1.5.2.2　現在の一般的な治療法及び問題点

長期予防の目標は、HAE 発作の頻度及び重症度を最小限に抑え、HAE 症状による負担を軽減させ、患者がより活動的で生産性の高い生活を送れるようにすることである［Gower et al, 2011；Craig et al, 2012；Zuraw et al, 2013b］。

HAE 管理のための世界アレルギー機構（WAO）／欧州アレルギー臨床免疫学会（EAACI）ガイドライン 2017 では、発作頻度の高い患者においては予防を考慮すること、また患者の来院時には毎回長期予防の妥当性について評価することを推奨している［Maurer et al, 2018］。長期予防のベネフィットを判断する際には、疾病負担及び患者の希望も考慮しなければならない。
WAO/EAACI ガイドラインでは、C1-INH を長期予防の第一選択薬とすることも推奨している。これには小児の治療も含まれる。

本邦では、血漿由来 C1-INH（販売名：ベリナート P 静注用 500）とブラジキニン受容体拮抗薬（イカチバント）の 2 製剤のみが HAE 発作の急性期治療を適応として承認されており、更にベリナート P 静注用 500 は侵襲を伴う処置による HAE の急性発作の発症抑制も追加適応として承認されている。本剤の国内試験である 3003 試験の開始時には、HAE 発作の長期予防を適応として本邦で承認されている薬剤はなかった。日本の HAE 診療ガイドラインには、HAE 発作の長期予防を目的として正式には承認されていないものの、トラネキサム酸（抗線維素溶解薬）又はダナゾール（アンドロゲン）の使用について記載がされている。また、患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別に考慮されるべきであると記載されている。C1-INH 製剤が HAE 発作の長期予防に対し望ましい予防法であること、HAE 長期予防に C1-INH 製剤（ベリナート P［CSL Behring 社］）での治療が推奨されるものの本邦で未承認であること、一方、欧米では静注用 C1-INH 製剤（シンライズ、週 2 回）の予防投与が可能なこと等についても記載されている。さらに C1-INH 製剤の皮下投与は、静脈内投与による予防に比べ簡便で C1-INH の血漿濃度をより定常的に保てるということ、皮下投与を用いた日常的な C1-INH 製剤による予防は安全かつ効果的であり、HAE 発作が起こる度に急性期治療を行う場合に比べ患者の QoL を改善する旨のコメントもなされている［堀内, 2020］。2021 年 1 月に 1 日 1 回経口投与する血漿カリクレイン阻害剤であるオラデオ（ベロトラルスタット）が成人及び 12 歳以上の小児患者の HAE 発作の長期予防を適応として承認されている。

静注用 C1-INH 療法や経口抗線維素溶解薬、作用の弱いアンドロゲン、オラデオを用いた治療法があるものの、HAE は依然として有効な予防法が強く求められる重篤な臨床状態である。静注用 C1-INH による予防法には、ブレイクスルー発作の頻度の問題や静脈アクセスの負担といった限界がある［Zuraw et al, 2010；Dychter et al, 2012］。作用の弱いアンドロゲンの長期投与は重大な安全性及び忍容性上の問題を伴い、またその効果は経時的に減少する［Agostoni et al, 2004；Bowen et al, 2010；Gower et al, 2011；Craig et al, 2012］。また、妊婦ではアンドロゲンの使用は禁忌であり、授乳婦ではアンドロゲン投与開始前の断乳が必須である。小児や青少年では、アンドロゲン療法が自然な成長や成熟過程を妨げる可能性がある［Maurer et al, 2018］。さらに、WAO/EAACI ガイドラインでは、HAE 発作の治療における抗線維素溶解薬の有効性を支持するデータが不十分であることから、長期予防を目的とした抗線維素溶解薬の使用を推奨していない［Maurer et al, 2018］。本邦で HAE の長期予防を適応として、オラデオ（1 日 1 回経口投与）が唯一承認されており、同剤の海外試験及び国内試験では、HAE 発作の発現がプラセボと比較して約 50%低減した［Ohsawa et al, 2020；Zuraw et al, 2021］。

本剤は、少量を皮下投与する先例のない C1-INH 補充療法であり、その良好な有効性及び安全性プロファイルは HAE 発作の長期予防に大きな進歩をもたらすものである。本剤により、HAE 発作の長期予防を目的とした第一選択薬を自己投与する簡便な方法を本邦の患者に提供できるものと考える。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 製剤開発の経緯

CSL ベーリング社から市販されている C1-INH 濃縮製剤である Berinert（薬剤コード「CE1145」）は、ヒト血漿由来を高度に精製し、パスツリゼーション及びナノフィルトレーションされた製品である。本製剤は、1979 年にドイツで HAE 発作の急性期治療における静脈内投与用の非パスツリゼーション製剤として初めて承認され、現在では他のヨーロッパ諸国のみならず米国、日本、及び世界中の国でこの適応症で承認されている。1985 年には、パスツリゼーション製剤が販売された（すなわち、Berinert P）。2011 年に、ナノフィルトレーションが新たにウイルス除去ステップとして導入された。

静脈内投与に必要な CE1145 の必要注入量を減少させるため、溶解時の濃度が 10 倍となる製剤が開発され、カナダ（2014 年 12 月）及び欧州連合 22 カ国で HAE 発作の急性期静脈内投与用の Berinert 1500 として承認された。静脈内投与製剤は、発作予防に対しては実用面での制限となる。そこで、HAE 発作予防及び患者の利便性とコンプライアンスの向上を目的として、皮下投与用製剤である「CSL830」を開発した。CSL830 は、2017 年に米国およびカナダで承認された。

CSL830 は血漿由来の C1-INH 濃縮製剤であり、ウイルス不活化／除去工程を経て、無菌ろ過及び凍結乾燥して製造される。CSL830 は、発熱性物質を含まない、白色～淡黄色の粉末である。CSL830 の 1 バイアルは 2000 IU の力価を有する。

1.5.3.2 非臨床試験の概要

有効成分は CE1145 及び CSL830 で同一であるため、CE1145 に対して実施された非臨床試験は CSL830 にも適用可能かつ適切であると考えられる。

CSL830 の薬力学的効果は、CE1145 で実施した試験で示されており、ヒト又はラット血漿中補体活性に対する CE1145 の阻害効果が *in vitro* 試験において確認された。有効成分の変更がないため、CSL830 の追加の薬力学試験は必要ないと判断した。

同様に、安全性薬理試験は、CE1145 の静脈内投与後、心血管系及び呼吸器系の生理機能への潜在的な影響の評価に広く用いられている動物種であるイヌで実施した。その結果、良好な忍容性が示された。本試験は 1988 年にベリナート P の承認申請資料で提出しており本承認申請資料には含まれない。

薬物動態評価には、ラットに CE1145 を静脈内投与したときの薬物動態試験、ウサギに CE1145 を皮下投与したときの薬物動態評価が行われ、皮下投与した時の適切なバイオアベイラビリティが示唆された。さらに、ナノフィルトレーション（追加のウイルス除去ステップとして）の導入前後の CE1145 の薬物動態特性を比較するラットにおける生物学的同等性試験により、両者が同等であることが確認された。CE1145 と C1-INH の探索的な 10 倍濃度製剤の皮下投与を比較した薬物動態試験により、両者が同等のバイオアベイラビリティを有すること、及び

ウサギに静脈内投与したときの CSL830 と CE1145 を比較した追加の生物学的同等性試験により、両製剤の生物学的同等性が示された。

CSL830 の非臨床安全性評価は、2 種のげっ歯類種、すなわちラット及びマウスに CE1145 をそれぞれ 1500、3000、6000 IU/kg（マウス）及び 1000、2000、3000 IU/kg（ラット）の投与量で静脈内投与して実施した単回投与急性毒性試験に基づき、静脈内投与したときの無毒性量（NOAEL）がマウス及びラットでそれぞれ 6000 IU/kg 及び 3000 IU/kg であることが示された。単回投与試験は 1988 年にベリナート P の承認申請資料で提出しており本承認申請資料には含まれない。反復投与毒性は、ラットに CE1145 の 20、60 又は 200 IU/kg/day の投与量で最大 14 日間静脈内投与して評価し、NOAEL は 200 IU/kg/day であった。これらの試験結果は CSL830 に直接適用可能であると考えられ、それ以上の単回又は反復投与毒性試験は必要ないと判断した。

CSL830 の局所忍容性は、ウサギに皮下投与したときの試験に基づいて評価された。裏付けとなるデータは、CE1145 を静脈内投与したときの局所忍容性の評価からも得られた。その結果、意図した皮下投与だけでなく、それ以外の投与経路の場合でも忍容性が良好であることが確認された。静脈内投与の局所刺激性試験は、1988 年にベリナート P の承認申請資料で提出しており本承認申請資料には含まれない。

CE1145 のパスツリゼーション及びナノフィルトレーションから生じる新生抗原（ネオエピトープ）の潜在的な形成は、それぞれモルモット及びウサギで評価した。両動物種（の使用）は、新生抗原性の評価のために十分に確立されている（Doyle JW, 2006）。パスツリゼーション導入後の CE1145 の新生抗原性試験は、1988 年にベリナート P の承認申請資料で提出しており本承認申請資料には含まれない。CSL830 の開発中に新たな抗原決定基につながる可能性がある、さらなる変化はなかった。また、ウイルス除去ステップとしてナノフィルトレーションを製造工程に追加した際の新生抗原性試験においても、新たな抗原決定部位の形成は認められなかった。

CSL830 の血栓形成の可能性を検討するため、Giles et al.（1980）に従い修正された Wessler の静脈うっ血誘発性血栓症ウサギモデルに基づく血栓形成性試験を適用した（Giles et al, 1980; Wessler et al, 1955）。それにより、CE1145 及び CSL830 の両製剤の血栓形成促進効果の可能性は、潜在的な血栓形成促進作用に最も関連があると考えられる最高血漿中濃度をもたらす投与経路として、静脈内投与で検討した結果、800 IU/kg の投与まで血栓形成促進リスクがないことを確認した。

1.5.3.3 臨床試験の概要

本剤の臨床開発プログラムは、健康被験者及び HAE 被験者を対象として本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学のプロファイルを評価することを目的としており、以下の海外第 1 相試験（CSL830_1001 試験）、海外第 1/2 相試験（CSL830_2001 試験）、海外第 3 相試験 2 試験（CSL830_3001 試験及び CSL830_3002 試験）及び国内第 3 相試験（CSL830_3003 試験）の 5 試験で構成されている（表 1.5-1）。

表 1.5-1 本剤の臨床開発プログラムを構成する臨床試験の概要

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主要目的
海外	CSL830_1001	1	健康被験者	16	本剤（500 IU/mL）又は Berinert （50 IU/mL）1,500 IU を単回静脈内投与	本剤（Berinert を濃縮した製剤）を静脈内投与したときの安全性を評価する。
	CSL830_2001	1/2	HAE 1 型又は 2 型を有する被験者	18	Berinert 20 IU/kg を単回静脈内投与から 2～7 日後に本剤 3 用量（1,500 IU、3,000 IU 又は 6,000 IU）のうち 2 用量（2 期）を週 2 回 4 週間皮下投与	本剤を 3 用量で皮下投与したときの薬物動態及び薬力学の特性を明らかにする。
	CSL830_3001	3	HAE 1 型又は 2 型を有する被験者	90	連続する治療期 1 及び治療期 2 で本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg、又はプラセボを週 2 回 16 週間皮下投与	• HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性を評価する • 本剤を 2 用量で皮下投与したときの有効性を比較する
	CSL830_3002	3	HAE 1 型又は 2 型を有する被験者	126	本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg を週 2 回最長 140 週間皮下投与	HAE の長期予防を目的として本剤を皮下投与したときの安全性を評価する。
国内	CSL830_3003	3	HAE 1 型又は 2 型を有する被験者	9	本剤 60 IU/kg を週 2 回最長 16 週間皮下投与	日本人被験者を対象とし、HAE の予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性及び薬物動態を評価する。

1.5.4 [redacted]相談等の経緯

本剤の臨床開発プログラム案及び承認申請計画案は、当初 20[redacted] 年 [redacted] 月、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月にドイツ PEI と協議した。ドイツは欧州連合での Berinert の参照加盟国（Reference Member State）である。3001 試験及び 3002 試験の治験実施計画書の作成にあたり、[redacted]に関する PEI の助言を考慮した。

また、3001 試験及び 3002 試験の治験実施計画書については、20[redacted] 年 [redacted] 月に End of Phase 2 Meeting で FDA と協議した。これらの試験の治験実施計画書の作成にあたっては、提案した[redacted]に関する FDA の助言も考慮した。また、3002 試験の治験実施計画書の作成にあたっては、[redacted]に関して FDA から更に得た助言も考慮した。3001 試験、3002 試験[redacted]については FDA の合意を得た。

国内試験である 3003 試験の治験実施計画書の作成にあたっては、20[redacted]年[redacted]月、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と[redacted]相談を実施し、3003 試験の[redacted]に関する助言を得た。また、[redacted]を確認した。

以上の見解を踏まえ、3003 試験を実施し、1.5.6 に示す効能又は効果（案）をもって申請を行うこととした。

1.5.5 本剤の特徴及び有用性

海外第 3 相試験 2 試験では本剤 2 用量（40 IU/kg 及び 60 IU/kg、週 2 回皮下投与）を評価し、HAE 患者が長期予防の目標を達成するために最適な臨床用量を設定できた。二重盲検、プラセボ対照試験である 3001 試験の有効性の結果により、本剤 2 用量のいずれの用量でも HAE 発作の長期予防に有効であり、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で高い有効性が示された。非盲検試験である 3002 試験の有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の評価結果はこれらの結果を支持しており、HAE 発作の長期予防での本剤の効果は 2 年を超えて維持されることが示された。また、これら海外第 3 相試験 2 試験では用量依存的又は年齢依存的な安全性の懸念は示されなかった。さらに、8 歳以上の小児被験者及び高齢被験者に対しても本剤は安全かつ有効であることが示された。

国内第 3 相試験である 3003 試験では、日本人被験者の HAE 発作予防における本剤 60 IU/kg 投与の有効性が示され、ピボタル試験である 3001 試験の結果と同様であった。日本人被験者で認められた安全性は外国人被験者で認められた安全性と一致しており、新たな安全性の懸念は示されなかった。

本剤は、少量を皮下投与する先例のない C1-INH 補充療法であり、その良好な有効性及び安全性プロファイルは HAE 発作の長期予防に大きな進歩をもたらすものとなる。

1.5.6 効能又は効果並びに用法及び用量

本申請の効能又は効果並びに用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果（案）】

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

【用法及び用量（案）】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。 通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。

1.5.7 開発の経緯図

	試験	
品質	原薬	
	製剤	
薬理	*In vitro*補体活性	COM 01/04
	*In vitro*補体活性	COM 02/10
薬物動態	ラット薬物動態試験	V-626 (1-3)
	ウサギ薬物動態試験	PSK 02/05
	ウサギ薬物動態試験	PSK 12/05
	ラット薬物動態試験	PSR 08/10
	ウサギ薬物動態試験	PSK 09/11
毒性	ラット反復静脈内投与毒性試験	856351
	ウサギ皮下投与局所刺激性試験	265.143.905
	ウサギ皮下、静脈内、動脈内、筋肉内投与局所刺激性試験	37872 TAL
	ウサギ皮下投与局所刺激性試験	38060 TAL
	ウサギ皮下投与新生抗原性試験	ZNA 35361.001
	ウサギ静脈内投与血栓形成試験	VTK 03/09
	ウサギ静脈内投与血栓形成試験	VTK 12/11
臨床試験	海外第1相試験	CSL830_1001
	海外第1/2相試験	CSL830_2001
	海外第3相試験	CSL830_3001
	海外第3相試験	CSL830_3002
	国内第3相試験	CSL830_3003

[redacted]

1.5.8 参考文献

Agostoni A, Aygören Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(3 Suppl):S51-131.

Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Arch Intern Med. 2003;163(10):1229-35.

Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med. 2006;119(3):267-74.

Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6(1):24.

Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. Am J Med Sci. 1982;284(1):2-9.

Constantino G, Casazza G, Bossi I, Duca P, Cicardi M. Long term prophylaxis in hereditary angio-oedema: a systematic review. BMJ Open. 2012;2(4):e000524.

Craig T, Aygören Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organ J. 2012;5(12):182-99.

Davis AE, 3rd. New treatments addressing the pathophysiology of hereditary angioedema. Clin Mol Allergy. 2008;6:2.

Doyle JW, Johnson GL, Eshhar N, Hammond D. The use of rabbit polyclonal antibodies to assess neoantigenicity following viral reduction of an alpha-1-proteinase inhibitor preparation. Biologicals 2006, 34(3):199-207.

Dychter SS, Gold DA, Carson D, Haller M. Intravenous therapy: a review of complications and economic considerations of peripheral access. J Infus Nurs. 2012;35(2):84-91.

Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Allergy. 2017;72(2):300-13.

Giles AR, Johnston M, Hoogendoorn H, Blajchman M, Hirsh J. The thrombogenicity of prothrombin complex concentrates: I. The relationship between in vitro characteristics and in vivo thrombogenicity in rabbits. Thrombosis Research 1980, 17(3-4):353-66.

Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clin Exp Immunol. 2005;139(3):379-94.

Gower R, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis Lorton M, et al. Hereditary angioedema caused by C1-esterase inhibitor deficiency: a literature based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. World Allergy Organ J. 2011;4(2 Suppl):S9-S21.

Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin forming cascade and its role in hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104(3):193-204.

Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health related quality of life, productivity, and depression. Allergy Asthma Proc. 2010;31(5):407-14.

Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO / EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. Allergy. 2018;73(8):1575-96.

Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, Fukuda T, Kohga K, Morita E, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. Allergy. 2020;00:1-11.

Späth PJ, Wüthrich B, Bütler R. Quantification of C1-inhibitor functional activities by immunodiffusion assay in plasma of patients with hereditary angioedema - evidence of a functionally critical level of C1-inhibitor concentration. Complement. 1984;1(3):147-59.

Späth PJ, Wüthrich B. Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans. In: Rother K, Till GO, Hänsch GM (Eds.) The Complement system. 2nd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 1998. 353-410.

Wessler S, Ward K, Ho C. Studies in intravascular coagulation. III. The pathogenesis of serum-induced venous thrombosis. Journal of Clinical Investigations 1955, 34:647-51.

Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010;363(6):513-22.

Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin converting enzyme inhibitor associated angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2013a;131(6):1491-3.

Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013b;1(5):458-67.

Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A ranodmized, double blind, placebo controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(1): 164-72.

大澤勲．難病：遺伝性血管性浮腫（HAE）．医薬ジャーナル、2016；13-9.

堀内孝彦．遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン改訂 2019 年版．補体．2020;57(1).

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1　外国における承認状況 2
1.6.2　海外添付文書の原文及び和訳、並びに CCDS の原文 4

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

本剤は、2021 年 8 月現在、海外において、米国や EU 等、30 以上の国・地域で承認されている。外国における承認状況は表 1.6-1 のとおりである。本剤は表 1.6-1 に示す通り EU のほとんどの国で承認されているが、中央審査方式による EU 全体としての承認はされていない。

表 1.6-1 外国における承認状況（2021 年 8 月 4 日現在）

	国／地域名	販売名	初回承認年月日
1	マルタ共和国	Berinert 2000 IU/3000 IU Powder and solvent for solution for injection	2017 年 1 月 10 日
2	米国	Haegarda	2017 年 6 月 22 日
3	カナダ	Haegarda	2017 年 9 月 1 日
4	フランス	Berinert 2000 IU/3000 IU, poudre et solvant pour solution injectable	2017 年 12 月 22 日
5	英国	Berinert 2000 IU/3000 IU Powder and solvent for solution for injection	2018 年 1 月 19 日
6	ドイツ	Berinert 2000/3000	2018 年 1 月 29 日
7	ハンガリー	Berinert 2000 NE/3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz	2018 年 2 月 6 日
8	ベルギー	Berinert 2000 eenheden/3000 eenheden poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	2018 年 3 月 2 日
9	ポーランド	Berinert 2000/3000	2018 年 3 月 13 日
10	デンマーク	Berinert	2018 年 3 月 14 日
11	ポルトガル	Berinert	2018 年 3 月 29 日
12	チェコ共和国	Berinert	2018 年 4 月 25 日
13	オーストリア	Berinert 2000 IE/3000 IE Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	2018 年 4 月 30 日
14	イタリア	Berinert	2018 年 5 月 5 日
15	スロバキア	Berinert 2000 IU/3000 IU	2018 年 5 月 14 日
16	オーストラリア	Berinert SC	2018 年 7 月 12 日
17	スウェーデン	Berinert 2000/3000	2018 年 7 月 24 日
18	スロベニア	Berinert 2000 i.e./2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	2018 年 7 月 31 日
19	ノルウェー、	Berinert	2018 年 8 月 10 日
20	アイスランド	Berinert	2018 年 8 月 22 日
21	ルーマニア	Berinert	2018 年 12 月 14 日
22	ブルガリア	Berinert 2000/3000 powder and solvent for solution for injection / infusion	2019 年 2 月 28 日
23	ギリシャ	Berinert 2000/3000	2019 年 4 月 17 日
24	スペイン	Berinert	2019 年 4 月 30 日

	国／地域名	販売名	初回承認年月日
25	フィンランド	Berinert	2019 年 5 月 9 日
26	プエルトリコ	Haegarda	2019 年 6 月 17 日
27	ルクセンブルグ	Berinert	2019 年 7 月 1 日
28	キプロス	Berinert	2020 年 5 月 26 日
29	スイス	Berinert SC	2020 年 6 月 16 日
30	リヒテンシュタイン	Berinert SC	2020 年 6 月 16 日
31	ブラジル	Berinert	2021 年 1 月 4 日
32	クロアチア	Berinert 2000 IU/3000 IU Powder and solvent for solution for injection	2021 年 6 月 1 日
33	メキシコ	Berinert SC	2021 年 6 月 9 日
34	リトアニア	Berinert 2000 IU / 3000IU Powder and solvent for solution for injection	2021 年 7 月 23 日

EU 及び米国において承認された剤形・含量、効能・効果及び用法・用量を表 1.6-2 及び表 1.6-3 に示す。

表 1.6-2　EU において承認された剤形・含量、効能・効果及び用法・用量

販売名	BERINERT 2000/3000
含量	1 バイアル当たり 2000 IU 又は 3000 IU を含有する。
効能・効果	ベリナート皮下注は、C1-エステラーゼインヒビター欠乏の青年及び成人患者における遺伝性血管浮腫（HAE）発作の再発予防に使用される。
用法・用量	本剤は皮下注射による自己投与を意図したものである。患者又は介護者は、必要に応じて本剤の投与方法についてトレーニングを受ける必要がある。 用量 ベリナート皮下注の推奨用量は、60 IU/kg 体重の週 2 回（3～4 日ごと）である。 **小児** 青年における用量は成人と同じである。 用法 皮下注射のみ 本剤の皮下注射の推奨部位は腹部である。臨床試験では、本剤を単一部位に注射した。 患者が忍容できる速度で皮下注射により投与する。

表 1.6-3　米国において承認された剤形・含量、効能・効果及び用法・用量

販売名	HAEGARDA
含量	HAEGARDA は白色の凍結乾燥粉末として、2000 IU 又は 3000 IU の C1-INH を含有する単回投与バイアルで供給される。
効能・効果	HAEGARDA は血漿由来の C1 エステラーゼインヒビター（ヒト）（C1-INH）濃縮製剤であり、6 歳以上の患者における遺伝性血管浮腫（HAE）発作を予防する日常的な予防薬として使用される。
用法・用量	**溶解後は皮下投与のみに使用すること。** HAEGARDA は、調製後、体重 1 kg 当たり 60 国際単位（IU）の用量で自己（又は介護者が）投与することを意図したものであり、週 2 回（3 日又は 4 日ごと）皮下（SC）注射する。患者又は介護者は、HAEGARDA の投与方法についてトレーニングを受ける必要がある。 HAEGARDA は、滅菌注射用水（米国薬局方）で溶解する凍結乾燥粉末として提供される。

1.6.2　海外添付文書の原文及び和訳、並びに CCDS の原文

以下の資料を次ページ以降に添付する。

EU における Summary of Product Characteristics（原文）（1.6.2.1）

EU における Summary of Product Characteristics（和訳）（1.6.2.2）

米国添付文書（原文）（1.6.2.3）

米国添付文書（和訳）（1.6.2.4）

CCDS の原文（1.6.2.5）

EU SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS – EU-SPC (EDS/EU/ENGLISH)

BERINERT 2000 / 3000

Rev.: **23-JUL-2021**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Berinert 2000
2000 IU
Powder and solvent for solution for injection

Berinert 3000
3000 IU
Powder and solvent for solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active substance: human C1-esterase inhibitor (from human plasma) subcutaneous (s.c.)

Berinert 2000 contains 2000 IU per injection vial.
Berinert 3000 contains 3000 IU per injection vial.
The potency of human C1-esterase inhibitor is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO Standard for C1-esterase inhibitor products.

Berinert 2000 contains 500 IU/ml human C1-esterase inhibitor after reconstitution with 4 ml water for injections.
Berinert 3000 contains 500 IU/ml human C1-esterase inhibitor after reconstitution with 6 ml water for injections.

The total protein content of the reconstituted solution is 65 mg/ml.

Excipients with known effect:
Sodium up to 486 mg (approximately 21 mmol) per 100 ml solution.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Berinert 2000
Powder and solvent for solution for injection

Berinert 3000
Powder and solvent for solution for injection.

White Powder.
Clear, colourless Solvent.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Berinert for subcutaneous injection is indicated for prevention of recurrent Hereditary Angioedema (HAE) attacks in adolescent and adult patients with C1-esterase inhibitor deficiency.

4.2 Posology and method of administration

Berinert is intended for self-administration by subcutaneous injection. The patient or care giver should be trained on how to administer Berinert as needed.

Posology
The recommended dose of Berinert s.c. is 60 IU/kg body weight twice weekly (every 3-4 days)

Paediatric population
Posology in adolescents is the same as in adults.

Method of administration
Subcutaneous injection only

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration see section 6.6.

The suggested site for the subcutaneous injection of Berinert is the abdominal area. In the clinical trials, Berinert was injected into a single site.

The reconstituted preparation should be administered by subcutaneous injection at a rate tolerated by the patient.

4.3 Contraindications

Individuals who have experienced life-threatening hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to C1-INH preparations or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity reactions
If severe allergic reactions occur, the administration of Berinert must be stopped immediately (e.g. discontinue injection) and appropriate medical care must be initiated.

In case of an acute HAE attack, individualized treatment should be initiated.

Thromboembolic events (TEE)
Thrombosis has occurred in treatment attempts with high doses of C1-INH i.v. for prophylaxis or therapy of capillary leak syndrome before, during or after cardiac surgery under extracorporeal circulation (unlicensed indication and dose). At the recommended s.c. doses, a causal relationship between TEEs and the use of C1-INH concentrate has not been established.

Virus safety
Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/ removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and for the non-enveloped viruses HAV and parvovirus B19.

Appropriate vaccination (hepatitis A and B) should be generally considered for patients in regular/repeated receipt of human plasma-derived products.

Berinert 2000 IU contains less than 1 mmol sodium (23mg) per vial, that is to say essentially „sodium-free“.

Berinert 3000 IU contains up to 29 mg sodium per vial, equivalent to 1.5 % of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited data that suggest no increased risk from the use of human C1-esterase inhibitor products in pregnant women. Human C1-esterase inhibitor is a physiological component of human plasma. No studies on reproduction and developmental toxicity have been performed with Berinert in animals. No adverse effects on fertility, pre- and postnatal development are expected in humans.

In three studies, which included 344 patients, data from 36 women (50 pregnancies) were collected and no adverse events were associated with C1-INH treatment before, during, or after pregnancy and women delivered healthy babies.

Breastfeeding
There is no information regarding the excretion of Berinert in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Berinert and any potential adverse effects on the breastfed infant from Berinert or from the underlying maternal condition.

Fertility
Human C1-esterase inhibitor is a physiological component of human plasma. No studies on reproduction and developmental toxicity have been performed with Berinert in animals.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Berinert has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions were collected from Study 3001, the pivotal phase 3 study in patients (n= 86) with HAE who received Berinert subcutaneously. Eligible patients were also able to participate in an open-label extension study (Study 3002) for up to 140 weeks (n= 126). The frequency of adverse reactions is based on events related to Berinert. It is estimated on a per-patient basis and categorised as:

Very common (≥1/10)
Common (≥1/100 to <1/10)
Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Very rare (<1/10,000)

MedDRA System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
Infections and infestations	Nasopharyngitis	Very common
Immune system disorders	Hypersensitivity	Common

	(Hypersensitivity, Pruritus, Rash, and Urticaria)	
Nervous system disorders	Dizziness	Common
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions[a]	Very common
[a] Injection site bruising, Injection site coldness, Injection site discharge, Injection site erythema, Injection site haematoma, Injection site haemorrhage, Injection site induration, Injection site oedema, Injection site pain, Injection site pruritus, Injection site rash, Injection site reaction, Injection site scar, Injection site swelling, Injection site urticaria, Injection site warmth.		

Paediatric population
The safety profile of Berinert was evaluated in a subgroup of eleven patients, 8 to < 17 years of age, in both studies (Study 3001, Study 3002) and was consistent with overall safety results.

Other special populations

Elderly population
The safety profile of Berinert was evaluated in a subgroup of ten patients, 65 to 72 years of age, in both studies (Study 3001, Study 3002) and was consistent with overall safety results.

For safety with respect to transmissible agents, see section 4.4.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. Doses corresponding to up to 117 IU/kg s.c. have been administered twice weekly in a fixed-dose clinical study and were well tolerated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other haematological agents, Drugs used in hereditary angioedema: C1-inhibitor, plasma derived
ATC code: B06AC01

C1-esterase inhibitor is a plasma glycoprotein with a molecular weight of 105 kD and a carbohydrate moiety of 40 %. Its concentration in human plasma ranges around 240 mg/l. Besides its occurrence in human plasma, also the placenta, the liver cells, monocytes and platelets contain C1-esterase inhibitor.

C1-esterase inhibitor belongs to the serine-protease-inhibitor-(serpin)-system of human plasma as do also other proteins like antithrombin III, alpha-2-antiplasmin, alpha-1-antitrypsin and others.

Mechanism of action
Under physiological conditions C1-esterase inhibitor blocks the classical pathway of the complement system by inactivating the enzymatic active components C1s and C1r. The active enzyme forms a complex with the inhibitor in a stoichiometry of 1:1.

Furthermore, C1-esterase inhibitor represents the most important inhibitor of the contact activation of coagulation by inhibiting factor XIIa and its fragments. In addition, it serves, besides alpha-2-macroglobulin, as the main inhibitor of plasma kallikrein.

The therapeutic effect of Berinert in hereditary angioedema is induced by the substitution of the deficient C1-esterase inhibitor activity.

Clinical efficacy and safety
The efficacy and safety of Berinert for routine prophylaxis to prevent HAE attacks were demonstrated in a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study (Study 3001). The study assessed 90 adult and adolescent subjects with symptomatic HAE type I or II. The median (range) age of subjects was 40 (12 to 72) years; 60 subjects were female and 30 subjects were male. Subjects were randomized to receive either 60 IU/kg or 40 IU/kg Berinert in one 16-week treatment period and placebo in the other 16-week treatment period. Patients self-administered Berinert or placebo subcutaneously 2 times per week. Efficacy was evaluated for the last 14 weeks of each treatment period. Eligible patients were also able to participate in an open-label extension study for up to 140 weeks (Study 3002). Approximately half of the subjects enrolled in the extension study participated in Study 3001 (64/126, 50.8%), which contributed to the similarities between study populations.

Study 3001:
Twice per week S.C. doses of 60 IU/kg or 40 IU/kg Berinert resulted in a significant difference in the time-normalized number of HAE attacks (the rate of attacks) relative to placebo (Table 1). The time normalized number of HAE attacks in subjects dosed with 60 IU/kg was 0.52 attacks per month compared to 4.03 attacks per month while receiving placebo ($p < 0.001$). The time normalized number of HAE attacks in subjects dosed with 40 IU/kg was 1.19 attacks per month compared to 3.61 attacks per month while receiving placebo ($p < 0.001$).

Table 1. Time-normalized Number of HAE Attacks (Number/Month)

	60 IU/kg Treatment Sequences (N = 45)		40 IU/kg Treatment Sequences (N = 45)	
	PRODUCT	**Placebo**	**PRODUCT**	**Placebo**
n	43	42	43	44
Mean (SD)	0.5 (0.8)	4.0 (2.3)	1.2 (2.3)	3.6 (2.1)
Min, Max	0.0, 3.1	0.6, 11.3	0.0, 12.5	0.0, 8.9
Median	0.3	3.8	0.3	3.8
LS Mean (SE)*	0.5 (0.3)	4.0 (0.3)	1.2 (0.3)	3.6 (0.3)
95% CI for LS Mean*	(0.0, 1.0)	(3.5, 4.6)	(0.5, 1.9)	(3, 4.3)
Treatment difference (within-subjects)	**60 IU/kg – Placebo**		**40 IU/kg – Placebo**	
LS Mean* (95% CI)	-3.5 (-4.2, -2.8)		-2.4 (-3.4, -1.5)	
p-value*	< 0.001		< 0.001	

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; N = number of randomized subjects; n = number of subjects with data; LS = Least squares.
* From a mixed model.

The median (25th, 75th percentile) percentage reduction in the time-normalized number of HAE attacks relative to placebo was 95% (79, 100) on 60 IU/kg and 89% (70, 100) on 40 IU/kg Berinert among subjects with evaluable data in both treatment periods.

The percentage of responders (95% CI) with a ≥50% reduction in the time□normalized number of HAE attacks on Berinert relative to placebo was 83% (73%, 90%). Ninety percent (90%) of subjects on 60 IU/kg responded to treatment and 76% of subjects on 40 IU/kg responded to treatment.

Seventy-one percent (71%) of subjects on 60 IU/kg and 53% of subjects on 40 IU/kg had ≥1 HAE attack per 4 week period on placebo and <1 HAE attack per 4 week period on Berinert.

A total of 40% of subjects on 60 IU/kg and 38% of subjects on 40 IU/kg were attack-free, and the median rate of HAE attacks per month was 0.3 on both doses.

Berinert resulted in a significant difference in the time-normalized number of uses of rescue medication (the rate of rescue medication use) relative to placebo. A dose of 60 IU/kg resulted in a mean rate of rescue medication of 0.3 uses per month, compared to 3.9 uses per

month with placebo. A dose of 40 IU/kg resulted in a mean rate of rescue medication use of 1.1 uses per month, compared to 5.6 uses per month with placebo.

Study 3002:
The long-term safety and efficacy of Berinert for routine prophylaxis to prevent HAE attacks were demonstrated in an open-label, randomized, parallel-arm study. The study assessed 126 adult and paediatric subjects with symptomatic HAE type I or II, consisting of 64 roll-over patients from study 3001 and 62 non-rollover patients. The median (range) age of subjects was 41.0 (8-72) years. Patients with a monthly attack rate of 4.3 in 3 months before entry in the study were enrolled and treated for a mean of 1.5 years; 44 patients (34.9%) had more than 2 years of exposure. Mean steady-state C1-INH functional activity increased to 52.0% with 40 IU/kg and 66.6% with 60 IU/kg. Incidence of adverse events was low and similar in both dose groups (11.3 and 8.5 events per patient-year for 40 IU/kg and 60 IU/kg, respectively).
The mean (SD) time-normalized number of HAE attacks was 0.45 (0.737) attacks per month for 40 IU and 0.45 (0.858) attacks per month for 60 IU.

The percentage of responders (95 % CI) with a ≥ 50 % reduction in the time-normalized number of HAE attacks on Berinert relative to the time-normalized number of HAE attacks used to qualify for participation in Study 3002 was 93.5 % (84.6 %, 97.5 %) in the 40 IU/kg treatment arm and 91.7 % (81.9 %, 96.4 %) in the 60 IU/kg treatment arm.

The percentage of subjects with a time-normalized HAE attack frequency of < 1 HAE attack per 4-week period was 79.4 % for 40 IU/kg and 85.7 % for 60 IU/kg.

The percentage of HAE attack-free subjects was 34.9 % for 40 IU/kg and 44.4 % for 60 IU/kg (throughout the study duration with the maximum duration of exposure of > 2.5 years). Of 23 patients receiving 60 IU/kg for more than 2 years, 19 (83 %) were attack-free during months 25 to 30 of treatment.

The mean time-normalized number of uses of rescue medication was 0.26 (0.572) use per month for 40 IU/kg and 0.31 (0.804) uses per month for 60 IU/kg.

<u>Paediatric population</u>
The safety and effectiveness of Berinert were evaluated in a subgroup of 11 patients 8 to <17 years of age, in the randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, routine prophylaxis trial (Study 3001) and the randomized, open-label, active treatment-controlled study (Study 3002). Results of subgroup analysis by age were consistent with overall study results.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic (PK) characteristics of Berinert subcutaneous were primarily described using population PK methods on pooled data from 3 clinical trials in healthy subjects and HAE patients.

Absorption
Following twice weekly subcutaneous dosing, Berinert is slowly absorbed, with a median (95% CI) time to peak concentration (t_{max}) of approximately 59 hours (23, 134 hours). Based on a median (95% CI) apparent plasma half-life of 69 hours (24, 250 hours), steady state for C1-INH is expected within 3 weeks of dosing. A mean (95% CI) steady state trough functional C1-INH of 48% (25.1 102%) is expected after twice weekly s.c. administration of 60 IU/kg Berinert. The mean (95% CI) relative bioavailability (F) of Berinert after s.c. administration was estimated to be approximately 43% (35.2, 50.2%).

Distribution and Elimination
The population mean (95% CI) clearance and apparent volume of distribution of Berinert were estimated to be approximately 83 mL/hr (72.7, 94.2 mL/hr) and 4.33 L (3.51, 5.15 L) . C1-INH clearance was found to be positively correlated with total body weight. The steady state PK of s.c. Berinert was found to be independent of dose between 20-80 IU/kg in HAE subjects.

Studies have not been conducted to evaluate the PK of C1 INH in specific patient populations stratified by gender, race, age, or the presence of renal or hepatic impairment. The population analysis, evaluating age (8 to 72 years), was found not to influence the PK of C1-INH.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data following intravenous and or subcutaneous administration reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeat dose toxicity, local tolerability and thrombogenicity.

No investigations on carcinogenicity and reproductive toxicology have been conducted.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder:
Glycine
Sodium chloride
Sodium citrate

Solvent:

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products and diluents.

6.3 Shelf life

36 months

After reconstitution the physico-chemical stability has been demonstrated for 48 hours at room temperature (max. 30°C). From a microbiological point of view and as Berinert contains no preservative, the reconstituted product should be used immediately. If it is not administered immediately, storage shall not exceed 8 hours at room temperature. The reconstituted product should only be stored in the **vial**.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30 °C.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Immediate containers

Berinert 2000:	Powder (2000 IU) in a vial (Type II glass) with a stopper (bromobutyl rubber), blue seal (aluminium) and grey flip-off cap (plastic). 4 ml of solvent in a vial (Type I glass) with a stopper (chlorobutyl or bromobutyl rubber), blue seal (aluminium) and grey flip-off cap (plastic).
Berinert 3000:	Powder (3000 IU) in a vial (Type II glass) with a stopper (bromobutyl rubber), blue seal (aluminium) and lemon flip-off cap (plastic). 6 ml of solvent in a vial (Type I glass) with a stopper (chlorobutyl or bromobutyl rubber), blue seal (aluminium) and lime flip-off cap (plastic).

Presentations:
Box containing:
1 vial with powder
1 solvent vial (Berinert 2000: 4 ml, Berinert 3000: 6 ml)
1 filter trasfer device 20/20
Administration set (inner box):
1 disposable syring (Berinert 2000: 5 ml, Berinert 3000: 10 ml)
1 hypodermic needle

1 subcutaneous injection set
2 alcohol swabs,
1 plaster

Multipacks with 5 x 2000 IU and 20 x 2000 IU.
Multipacks with 5 x 3000 IU and 20 x 3000 IU.

Not all pack sizes may be marketed.

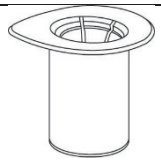
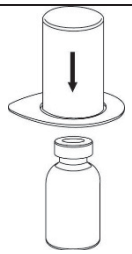
6.6 Special precautions for disposal and other handling

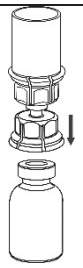
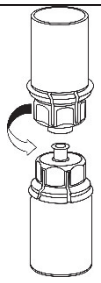
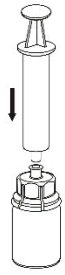
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Method of administration

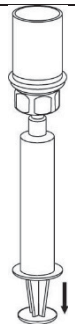
General instructions
- The reconstituted solution for Berinert should be colourless and clear to slightly opalescent.
- After filtering/withdrawal (see below) reconstituted product should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.
- Do not use solutions that are cloudy or have deposits.
- Reconstitution and withdrawal must be carried out under aseptic conditions. Use the syringe provided with the product.

Reconstitution
Bring the solvent to room temperature. Ensure product and solvent vial flip caps are removed and the stoppers are treated with an antiseptic solution and allowed to dry prior to opening the Mix2Vial package.

 1	1. Open the Mix2Vial package by peeling off the lid. Do **not** remove the Mix2Vial from the blister package!
 2	2. Place the solvent vial on an even, clean surface and hold the vial tight. Take the Mix2Vial together with the blister package and push the spike of the blue adapter end **straight down** through the solvent vial stopper.

 3	3. Carefully remove the blister package from the Mix2Vial set by holding at the rim, and pulling **vertically** upwards. Make sure that you only pull away the blister package and not the Mix2Vial set.
 4	4. Place the product vial on an even and firm surface. Invert the solvent vial with the Mix2Vial set attached and push the spike of the transparent adapter end **straight down** through the product vial stopper. The solvent will automatically flow into the product vial.
 5	5. With one hand grasp the product-side of the Mix2Vial set and with the other hand grasp the solvent-side and unscrew the set carefully counterclockwise into two pieces. Discard the solvent vial with the blue Mix2Vial adapter attached.
 6	6. Gently swirl the product vial with the transparent adapter attached until the substance is fully dissolved. Do not shake.
 7	7. Draw air into an empty, sterile syringe. Use the syringe provided with the product. While the product vial is upright, connect the syringe to the Mix2Vial's Luer Lock fitting by screwing clockwise. Inject air into the product vial.

Withdrawal and application

 8	8. While keeping the syringe plunger pressed, invert the system upside down and draw the solution into the syringe by pulling the plunger back slowly.
 9	9. Now that the solution has been transferred into the syringe, firmly hold on to the barrel of the syringe (keeping the syringe plunger facing down) and disconnect the transparent Mix2Vial adapter from the syringe by unscrewing counterclockwise.

Application
The product can be administered using a hypodermic needle or a subcutaneous infusion kit.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

- country specific -

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

- country specific -

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

July 2021

EU 製品概要–EU-SPC（EDS/EU/英語）

ベリナート 2000/3000

改訂：**2021 年 7 月 23 日**

1　医薬品名

ベリナート 2000
2000 IU
注射用の粉末及び溶解液

ベリナート 3000
3000 IU
注射用の粉末及び溶解液

2　組成・性状

有効成分：皮下（s.c.）ヒト C1-エステラーゼインヒビター（ヒト血漿由来）

ベリナート 2000 は、注射バイアル当たり 2000 IU を含有する。
ベリナート 3000 は、注射バイアル当たり 3000 IU を含有する。
ヒト C1-エステラーゼインヒビターの力価は国際単位（IU）で示され、これは C1-エステラーゼインヒビター製剤に関する現行の WHO 基準に準拠している。

ベリナート 2000 は注射用水 4 mL で溶解後、ヒト C1-エステラーゼインヒビター500 IU/mL を含有する。
ベリナート 3000 は注射用水 6 mL で溶解後、ヒト C1-エステラーゼインヒビター500 IU/mL を含有する。

溶解後の総蛋白質含量は 65 mg/mL である。

既知の作用を有する添加物：
溶液 100 mL 当たり最大 486 mg（約 21 mmol）のナトリウム。

添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3　剤形

ベリナート 2000
注射用の粉末及び溶解液

ベリナート 3000
注射用の粉末及び溶解液

白色の粉末。
無色澄明の溶解液。

4　臨床に関する項目

4.1　効能・効果

本剤は、C1-エステラーゼインヒビター欠乏の青年及び成人患者における遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の再発予防に使用される。

4.2　用法・用量

本剤は皮下注射による自己投与を意図したものである。患者又は介護者は、必要に応じて本剤の投与方法についてトレーニングを受ける必要がある。

用量

本剤の推奨用量は、60 IU/kg 体重の週 2 回（3～4 日ごと）である。

小児

青年における用量は成人と同じである。

用法

皮下注射のみ

投与前の本剤の溶解に関する指示については、6.6 項を参照のこと。

本剤の皮下注射の推奨部位は腹部である。臨床試験では、本剤を単一部位に注射した。

患者が忍容できる速度で皮下注射により投与する。

4.3　禁忌

アナフィラキシーなど、C1-INH 製剤又は 6.1 項に記載されている添加物に対して生命を脅かす過敏症反応を起こしたことがある人。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを改善するために、投与した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

過敏症反応
重度のアレルギー反応が生じた場合は、直ちに本剤の投与を中止し（注射を中止するなど）、適切な治療を開始しなければならない。

急性 HAE 発作が発現した場合、個別の治療を開始すること。

血栓塞栓性事象（TEE）
体外循環下での心臓手術前、手術中又は手術後に、毛細血管漏出症候群の予防又は治療のために高用量の C1-INH を静脈内投与する治療（未承認の適応及び用量）を試みたときに、血栓症が発現している。推奨用量の皮下投与では、TEE と C1-INH 濃縮製剤の使用との因果関係は確立されていない。

ウイルス安全性
ヒトの血液又は血漿から調製された医薬品の使用に起因する感染を予防する標準的な手段には、ドナーの選択、感染の特異的マーカーについての個々の供血及びプールした血漿のスクリーニング、並びにウイルスの不活化/除去のための有効な製造工程の導入がある。しかしながら、ヒトの血液又は血漿から調製された医薬品を投与する場合、感染性物質の伝播の可能性を完全に排除することはできない。これは未知又は新たに出現したウイルス及びその他の病原体についても同様である。

講じられる予防対策は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）といったエンベロープウイルス並びに HAV 及びパルボウイルス B19 といったノンエンベロープウイルスに対して有効と考えられる。

一般に、ヒト血漿由来製剤の投与を定期的又は反復的に受けている患者では、適切なワクチン接種（A 型肝炎及び B 型肝炎）を検討する必要がある。

ベリナート 2000 IU には 1 バイアル当たり 1 mmol 未満（23 mg）のナトリウムが含まれており、実質的に「ナトリウムフリー」である。

ベリナート 3000 IU には、最大 29 mg のナトリウムが含まれており、成人に対する WHO 推奨最大 1 日摂取量 2 g の 1.5%に相当する。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用
相互作用試験は実施されていない。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦におけるヒト C1-エステラーゼインヒビターの使用によるリスク増大がないことを示唆するデータは限られている。ヒト C1-エステラーゼインヒビターはヒト血漿の生理的成分である。動物を用いた本剤の生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒトの受胎能、出生前及び出生後の発生に対する有害作用はないと考えられる。

患者 344 例を対象とした 3 件の試験において、女性 36 例（50 件の妊娠）のデータが収集されたが、妊娠前、妊娠中、妊娠後の C1-INH 治療に関連した有害事象はなく、健康な児を出産した。

授乳

ヒト乳汁中への本剤の排泄、母乳栄養児への影響及び乳汁産生への影響に関する情報はない。授乳の発達及び健康上のベネフィットは、母親の本剤に対する臨床的必要性、及び本剤又は母体の基礎疾患による授乳児への有害な影響の可能性とともに考慮すべきである。

受胎能

ヒト C1-エステラーゼインヒビターはヒト血漿の生理的成分である。動物を用いた本剤の生殖発生毒性試験は実施されていない。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

本剤は、自動車の運転及び機械の操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8 望ましくない作用

副作用は、本剤の皮下投与を受けた HAE 患者（n = 86）を対象とする第 III 相ピボタル試験である 3001 試験から収集した。適格患者は最長 140 週間の非盲検継続試験（3002 試験）（n = 126）にも参加可能であった。副作用の頻度は本剤に関連する事象に基づくものである。これは患者ごとに推定され、以下のように分類される。

極めて高頻度　（1/10 以上）
高頻度　（1/100 以上 1/10 未満）
低頻度　（1/1,000 以上 1/100 未満）
まれ　（1/10,000 以上 1/1,000 未満）
極めてまれ　（1/10,000 未満)

MedDRA 器官別大分類	副作用	発現頻度
感染症及び寄生虫症	上咽頭炎	極めて高頻度
免疫系障害	過敏症	高頻度

	（過敏症、そう痒症、発疹、蕁麻疹）	
神経系障害	浮動性めまい	高頻度
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応 [a]	極めて高頻度
[a] 注射部位内出血、注射部位冷感、注射部位分泌物、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位瘢痕、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位熱感。		

小児

両試験（3001 試験、3002 試験）において、8 歳以上 17 歳未満の 11 例のサブグループを対象に本剤の安全性プロファイルを評価したところ、全体的な安全性の結果と一致していた。

その他の特別な集団

高齢者

両試験（3001 試験、3002 試験）において、65 歳以上 72 歳の 10 例のサブグループを対象に本剤の安全性プロファイルを評価したところ、全体的な安全性の結果と一致していた。

伝染性物質に関する安全性については、4.4 項を参照のこと。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に記載された国内報告システムを介して、副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与の症例は報告されていない。固定用量による臨床試験では、117 IU/kg までの用量を週 2 回皮下投与し、忍容性は良好であった。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：その他の血液学的薬剤、遺伝性血管性浮腫に使用される薬剤：血漿由来 C1-インヒビター

ATC コード：B06AC01

C1-エステラーゼインヒビターは、分子量 105 kD、炭水化物部分 40%の血漿糖蛋白質である。ヒト血漿中濃度は約 240 mg/L である。ヒト血漿中に発現するほか、胎盤、肝細胞、単球及び血小板にも C1-エステラーゼインヒビターが存在する。

C1-エステラーゼインヒビターは、アンチトロンビン III、α2-アンチプラスミン、α1-アンチトリプシンなどの他の蛋白質と同様に、ヒト血漿のセリンプロテアーゼインヒビター（セルピン）系に属する。

作用機序

生理的条件下で C1-エステラーゼインヒビターは、酵素活性成分 C1s 及び C1r を不活化することにより補体系の古典的経路を遮断する。活性酵素は化学量論比 1:1 で阻害剤と複合体を形成する。

さらに、C1-エステラーゼインヒビターは、第 XIIa 因子及びその断片を阻害することにより凝固の接触活性化の最も重要な阻害剤である。また、血漿カリクレインの主な阻害剤として、α-2-マクログロブリン以外にも作用する。

遺伝性血管性浮腫における本剤の治療効果は、欠損している C1-エステラーゼインヒビター活性を補充することにより示される。

臨床的有効性及び安全性

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験（3001 試験）において、HAE 発作を予防する日常的な予防薬としての本剤の有効性及び安全性が示された。本試験では、症候性 1 型又は 2 型 HAE を有する成人及び青年被験者 90 例を評価した。被験者の年齢の中央値（範囲）は 40（12～72）歳であった。60 例が女性、30 例が男性であった。被験者を、本剤 60 IU/kg 又は 40 IU/kg のいずれかの 16 週間投与群とプラセボの 16 週間投与群に無作為に割り付けた。患者は本剤又はプラセボを週 2 回自己皮下投与した。各投与期間の最後の 14 週間について有効性を評価した。適格患者は最長 140 週間の非盲検継続試験（3002 試験）にも参加可能であった。継続試験に組み入れられた被験者の約半数（64/126 例、50.8%）が 3001 試験に参加したことから、試験対象患者集団間で類似した。

3001 試験：

本剤 60 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 2 回皮下投与では、プラセボと比較して期間で調整した HAE 発作頻度（発作率）に有意差が認められた（表 1）。期間で調整した HAE 発作頻度は、60 IU/kg を投与した被験者で 1 ヵ月当たり 0.52 回であったのに対し、プラセボを投与した被験者で 1 ヵ月当たり 4.03 回であった（$p < 0.001$）。期間で調整した HAE 発作頻度は、40 IU/kg を投与した被験者で 1 ヵ月当たり 1.19 回であったのに対し、プラセボを投与した被験者で 1 ヵ月当たり 3.61 回であった（$p < 0.001$）。

表 1　期間で調整した HAE 発作頻度（回/月）

	60 IU/kg 投与順序（N = 45）		**40 IU/kg 投与順序（N = 45）**	
	本剤	**プラセボ**	**本剤**	**プラセボ**
n	43	42	43	44
平均値（SD）	0.5 (0.8)	4.0 (2.3)	1.2 (2.3)	3.6 (2.1)
最小値、最大値	0.0, 3.1	0.6, 11.3	0.0, 12.5	0.0, 8.9
中央値	0.3	3.8	0.3	3.8
最小二乗平均値（SE）*	0.5 (0.3)	4.0 (0.3)	1.2 (0.3)	3.6 (0.3)
最小二乗平均値の 95% CI*	(0.0, 1.0)	(3.5, 4.6)	(0.5, 1.9)	(3, 4.3)
投与群間差（被験者内）	**60 IU/kg – プラセボ**		**40 IU/kg – プラセボ**	
最小二乗平均値（95% CI）*	-3.5 (-4.2, -2.8)		-2.4 (-3.4, -1.5)	
p 値*	< 0.001		< 0.001	

CI：信頼区間、HAE：遺伝性血管性浮腫、N：無作為化された被験者数、n：データのある被験者数。
* 混合モデルから算出。

両投与期間の評価可能データを有する被験者では、プラセボと比較して、期間で調整した HAE 発作頻度の減少率の中央値（25 パーセンタイル、75 パーセンタイル）は、本剤 60 IU/kg 群で 95%（79%、100%）、40 IU/kg 群で 89%（70%、100%）であった。

本剤群では、プラセボ群と比較して、期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上減少した奏効例（95% CI）の割合は 83%（73%、90%）であった。60 IU/kg 群の 90%が治療効果を示し、40 IU/kg 群の 76%が治療効果を示した。

60 IU/kg 群の 71%及び 40 IU/kg 群の 53%に、プラセボ群では 4 週間当たり 1 回以上、本剤群では 4 週間当たり 1 回未満の HAE 発作が発現した。

60 IU/kg 群の被験者の 40%及び 40 IU/kg 群の被験者の 38%に発作は認められず、1 ヵ月当たりの HAE 発作回数の中央値はいずれの用量でも 0.3 回であった。

本剤群では、プラセボ群と比較して、期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（レスキュー薬の使用率）に有意差が認められた。60 IU/kg の用量では、レスキュー薬の平均使用回数が月 0.3 回であったのに対し、プラセボでは月 3.9 回であった。40 IU/kg の用量では、レスキュー薬の平均使用回数が月 1.1 回であったのに対し、プラセボでは月 5.6 回であった。

3002 試験：
非盲検、無作為化、並行群間試験において、HAE 発作を予防する日常的な予防薬としての本剤の長期安全性及び有効性が示された。本試験では、症候性 1 型又は 2 型 HAE を有する成人及び小児被験者 126 例を評価した。内訳は、3001 試験からの継続患者 64 例及び非継続患者 62 例であった。被験者の年齢の中央値（範囲）は 41.0（8～72）歳であった。試験登録前 3 ヵ月間の月間発作率が 4.3 の患者を登録し、平均 1.5 年間治療した。44 例（34.9%）は曝露期間が 2 年を超えていた。平均定常状態の C1-INH 機能活性は、40 IU/kg 群で 52.0%、60 IU/kg 群で 66.6%に上昇した。有害事象の発現率は低く、両投与群で同程度であった（40 IU/kg 群 11.3 件/人・年、60 IU/kg 群 8.5 件/人・年）。
期間で調整した平均（SD）HAE 発作頻度は、40 IU/kg 群で 1 ヵ月当たり 0.45（0.737）回、60 IU/kg 群で 1 ヵ月当たり 0.45（0.858）回であった。

3002 試験参加の適格性確認に使用した、期間で調整した HAE 発作頻度と比較して、本剤における期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上減少した奏効例（95% CI）の割合は、40 IU/kg 群で 93.5%（84.6%、97.5%）、60 IU/kg 群で 91.7%（81.9%、96.4%）であった。

期間で調整した HAE 発作頻度が 4 週間当たり 1 回未満であった被験者の割合は、40 IU/kg 群で 79.4%、60 IU/kg 群で 85.7%であった。

HAE 発作が発現しなかった被験者の割合は 40 IU/kg 群で 34.9%、60 IU/kg 群で 44.4%であった（試験期間全体で最長曝露期間は 2.5 年超）。60 IU/kg を 2 年以上投与した患者 23 例のうち、19 例（83%）が投与 25 ヵ月目から 30 ヵ月目まで無発作であった。

レスキュー薬の使用回数を期間で調整した平均値は、40 IU/kg 群で 0.26 回/月（0.572 回）、60 IU/kg 群で 0.31 回/月（0.804 回）であった。

小児
無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、日常的予防試験（3001 試験）及び無作為化、非盲検、実薬対照試験（3002 試験）において、8 歳以上 17 歳未満の患者 11 例のサブグループを対象に本剤の安全性及び有効性を評価した。年齢別のサブグループ解析の結果は、試験全体の結果と一致していた。

5.2 薬物動態学的特性

本剤皮下投与の薬物動態学的（PK）特性は主に、健康被験者及び HAE 患者を対象とした 3 試験の併合データに基づく母集団 PK 法を用いて記述された。

吸収
週 2 回皮下投与後、本剤の吸収は緩徐であり、最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値（95% CI）は約 59 時間（23 時間、134 時間）であった。見かけの血漿半減期の中央値（95% CI）が 69 時間（24 時間、250 時間）であることに基づき、C1-INH については投与後 3 週間以内に定常状態が予想される。本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与後の定常状態トラフ時の機能的 C1-INH の平均値（95% CI）は 48%（25.1%、102%）と予想される。皮下投与後の本剤の相対的バイオアベイラビリティ（F）の平均値（95% CI）は約 43%（35.2%、50.2%）と推定された。

分布及び排泄
本剤のクリアランス及び見かけの分布容積の母集団平均値（95% CI）は、約 83 mL/hr（72.7 mL/hr、94.2 mL/hr）及び 4.33 L（3.51 L、5.15 L）と推定された。C1-INH クリアランスは全体重と正の相関を示すことが確認された。HAE 被験者における本剤皮下投与後の定常状態の PK は、20～80 IU/kg の用量に依存しないことが確認された。

性別、人種、年齢、腎機能障害又は肝機能障害の有無で層別化した特定の患者集団において、C1-INH の PK を評価する試験は実施されていない。年齢（8～72 歳）を評価する母集団解析は、C1-INH の PK に影響を及ぼさないことが確認された。

5.3 非臨床安全性データ

安全性薬理、単回及び反復投与毒性、局所忍容性及び血栓形成性に関する通常の試験に基づき、静脈内及び/又は皮下投与後の非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険は認められなかった。

がん原性及び生殖毒性に関する試験は実施されていない。

6 製剤に関する項目

6.1 添加物の一覧

粉末：
グリシン
塩化ナトリウム
クエン酸ナトリウム

溶解液：

注射用水

6.2　配合禁忌

適合性試験を実施していないため、本剤を他の医薬品及び希釈剤と混合してはならない。

6.3　有効期間

36 ヵ月

溶解後は室温（30℃ 以下）で 48 時間、理化学的に安定していることが実証されている。微生物学的観点から、また、本剤は保存料を含有していないため、溶解後の製剤は直ちに使用すること。直ちに投与しない場合は、室温で 8 時間を超えないこと。溶解後の製剤は**バイアル**内のみで保管すること。

6.4　保管上の特別な注意

保管温度は 30℃ を超えないこと。
凍結させないこと。
遮光のため、バイアルは外箱に入れて保管すること。
本剤の溶解後の保管条件については、6.3 項を参照のこと。

6.5　容器の性質及び内容物

直接の容器

ベリナート 2000：　ストッパー（ブロモブチルゴム）、青色シール（アルミニウム）及び灰色のフリップオフキャップ（プラスチック）付きバイアル（II 型ガラス）入り粉末（2000 IU）。
ストッパー（クロロブチルゴム又はブロモブチルゴム）、青色シール（アルミニウム）及び灰色のフリップオフキャップ（プラスチック）付きバイアル（I 型ガラス）入り溶解液 4 mL。

ベリナート 3000：　ストッパー（ブロモブチルゴム）、青色シール（アルミニウム）及びレモン色のフリップオフキャップ（プラスチック）付きバイアル（II 型ガラス）入り粉末（3000 IU）。
ストッパー（クロロブロモブチルゴム又はブロモブチルゴム）、青色シール（アルミニウム）及びライム色のフリップオフキャップ（プラスチック）付きバイアル（I 型ガラス）入り溶解液 6 mL。

外観：
以下のものが入っている箱：
粉末入りバイアル 1 本
溶解液バイアル 1 本（ベリナート 2000：4 mL、ベリナート 3000：6 mL）
フィルタートランスファーデバイス 20/20 1 個
投与セット（内箱）：
ディスポーザブルシリンジ 1 個（ベリナート 2000：5 mL、ベリナート 3000：10 mL）
皮下注射針 1 本

皮下注射セット 1 セット
アルコール消毒綿 2 枚
膏体 1 枚

5 × 2000 IU 及び 20 × 2000 IU のマルチパック。
5 × 3000 IU 及び 20 × 3000 IU のマルチパック。

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は、現地の要件に従って廃棄すること。

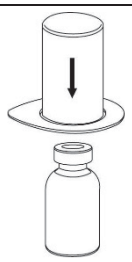
用法

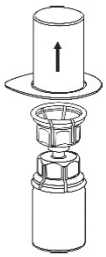
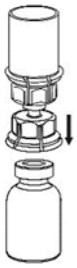
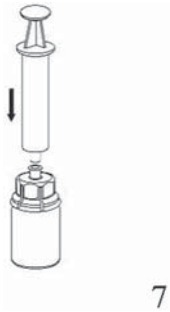
一般的な指示

- 本剤の溶解後の溶液は無色で、澄明～わずかに乳白色である。
- ろ過/吸引後（下記参照）、投与前に、溶解した製品に粒子状物質や変色がないか目視検査すること。
- 濁った溶液や沈殿物がある溶液は使用しないこと。
- 溶解及び吸引は無菌条件下で実施しなければならない。付属のシリンジを使用する。

溶解方法

溶解液を室温に戻す。Mix2Vial パッケージを開封する前に、製剤及び溶解液バイアルのフリップキャップを外し、栓を消毒液で処理し、乾燥させる。

 1	1. 蓋をはがして Mix2Vial パッケージを開封する。ブリスターパッケージから Mix2Vial を**取り出さないこと**。
 2	2. 溶解液バイアルを平らで清潔な所に置き、バイアルをしっかりと保持する。ブリスターパッケージごと Mix2Vial を持ち、青色アダプタ側の針を溶解液バイアルの栓に**下向きにまっすぐ**差し込む。

 3	3. Mix2Vial セットの縁を持ち、**垂直に**上向きにしてブリスターパッケージを慎重に取り出す。ブリスターパッケージのみを取り出し、Mix2Vial セットは取り出さないこと。
 4	4. 製品バイアルを平らで固い所に置く。Mix2Vial セットを取り付けた溶解液バイアルを逆さまにし、透明アダプタ側の針を製剤バイアルの栓に**まっすぐに**押し込む。溶解液は自動的に製剤バイアルに流入する。
 5	5. 一方の手で Mix2Vial セットの製品側をつかみ、もう一方の手で溶解液側をつかみ、セットを慎重に反時計回りに回して 2 つに分ける。青色の Mix2Vial アダプタが取り付けられた溶解液バイアルを廃棄する。
 6	6. 物質が完全に溶解するまで、透明アダプタを取り付けた製品バイアルを静かに回す。振盪しないこと。
 7	7. 空の滅菌シリンジに空気を吸引する。付属のシリンジを使用する。製剤バイアルを直立させた状態で、シリンジを時計回りに回して Mix2Vial のルアーロックフィッティングに接続する。製品バイアルに空気を注入する。

吸引及び投与

	8. シリンジのプランジャーを押したまま、システムを逆さまにし、プランジャーをゆっくりと引き戻して薬液をシリンジに吸引する。
	9. 溶液がシリンジに移されたら、（シリンジプランジャーが下を向くように）シリンジのバレル部をしっかり保持し、反時計回りに回して透明の Mix2Vial アダプタをシリンジから取り外す。

投与

皮下注射針又は皮下注入キットを用いて投与すること。

7 製造販売業者

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Germany

8 販売承認番号

- 各国固有の販売承認番号 -

9 初回承認日/承認更新日

- 各国固有の初回承認日/承認更新日 -

10 本文改訂日

2021 年 7 月

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use HAEGARDA safely and effectively. See full prescribing information for HAEGARDA.

HAEGARDA® (C1 Esterase Inhibitor Subcutaneous [Human])
For Subcutaneous Injection, Freeze-Dried Powder for Reconstitution
Initial U.S. Approval: 2017

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Indications and Usage (1) 09/2020

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
HAEGARDA is a plasma-derived concentrate of C1 Esterase Inhibitor (Human) (C1-INH) indicated for routine prophylaxis to prevent Hereditary Angioedema (HAE) attacks in patients 6 years of age and older. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
For subcutaneous use after reconstitution only.
- Administer 60 International Units per kg body weight twice weekly (every 3 or 4 days). (2)
- Reconstitute HAEGARDA prior to use using Sterile Water for Injection, USP. (2.1)
- Use a silicone-free syringe for reconstitution and administration. (2.1)
- Administer at room temperature within 8 hours after reconstitution. (2.1)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
HAEGARDA is available as a white lyophilized powder supplied in single-dose vials containing 2000 or 3000 International Units (IU) of C1-INH. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
Do not use in patients with a history of life-threatening immediate hypersensitivity reactions, including anaphylaxis to C1-INH preparations or its excipients. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Severe hypersensitivity reactions may occur. In case of severe hypersensitivity, discontinue HAEGARDA administration and institute appropriate treatment. Epinephrine should be immediately available for treatment of severe hypersensitivity reaction. (5.1)
- At the recommended subcutaneous (S.C.) dose, a causal relationship between thromboembolic events (TEEs) and the use of HAEGARDA has not been established. However, thrombosis has occurred in treatment attempts with high doses of C1-INH intravenous (I.V.) for prevention or therapy of capillary leak syndrome before, during or after cardiac surgery (unapproved indication and dose). (5.2)
- Because HAEGARDA is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. (5.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
- Adverse reactions occurring in more than 4% of subjects treated with HAEGARDA were injection site reactions, hypersensitivity, nasopharyngitis and dizziness. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact the CSL Behring Pharmacovigilance Department at 1-866-915-6958 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 9/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Preparation and Handling
2.2 Reconstitution and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity
5.2 Thromboembolic Events
5.3 Transmissible Infectious Agents
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

HAEGARDA is a plasma-derived concentrate of C1 Esterase Inhibitor (Human) (C1-INH) indicated for routine prophylaxis to prevent Hereditary Angioedema (HAE) attacks in patients 6 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

After reconstitution, for subcutaneous use only.

HAEGARDA is intended for self (or caregiver)-administration after reconstitution at a dose of 60 International Units (IU) per kg body weight by subcutaneous (S.C.) injection twice weekly (every 3 or 4 days). The patient or caregiver should be trained on how to administer HAEGARDA.

HAEGARDA is provided as a freeze-dried powder for reconstitution with Sterile Water for Injection, USP.

2.1 Preparation and Handling

- Check the expiration date on the product vial label. Do not use beyond the expiration date.
- Work on a clean surface and wash hands before performing the following procedures.
- Prepare and administer using aseptic techniques *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Use a silicone-free syringe for reconstitution and administration.
- Each vial of HAEGARDA is for single-dose only. Promptly use the reconstituted solution. The solution must be used within 8 hours. Discard partially used vials. HAEGARDA contains no preservative.
- Do not freeze the reconstituted solution.

2.2 Reconstitution and Administration

Use either the Mix2Vial® transfer set provided with HAEGARDA or a commercially available double-ended needle and vented filter spike *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

Reconstitution
The procedures below are provided as general guidelines for the reconstitution and administration of HAEGARDA.

HAEGARDA Reconstitution Instructions

1. Ensure that the HAEGARDA vial and Sterile Water for Injection (diluent) vial are at room temperature.

2. Place the HAEGARDA vial, diluent vial and Mix2Vial transfer set on a flat surface.

3. Remove flip caps from the HAEGARDA and diluent vials.

4. Wipe the stoppers with an alcohol swab and allow to dry prior to opening the Mix2Vial transfer set package.

5. Open the Mix2Vial transfer set package by peeling away the lid (Figure 1). Do not remove the device from the package.



Figure 1

6. Place the diluent vial on a flat surface and hold the vial tightly. Grip the Mix2Vial transfer set together with the clear package and push the plastic spike at the blue end of the Mix2Vial transfer set firmly through the center of the stopper of the diluent vial (Figure 2).



Figure 2

7. Carefully remove the clear package from the Mix2Vial transfer set. Do not remove the Mix2Vial transfer set or touch the exposed end of the device (Figure 3).

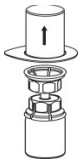


Figure 3

8. With the HAEGARDA vial placed firmly on a flat surface, invert the diluent vial with the Mix2Vial transfer set attached and push the plastic spike of the transparent adapter firmly through the center of the stopper of the HAEGARDA vial (Figure 4). The diluent will automatically transfer into the HAEGARDA vial.



Figure 4

9. With the diluent and HAEGARDA vial still attached to the Mix2Vial transfer set, gently swirl the HAEGARDA vial to ensure that the powder is fully dissolved (Figure 5). Do not shake the vial.



Figure 5

10. With one hand, grasp the HAEGARDA side of the Mix2Vial transfer set and with the other hand grasp the blue diluent side of the Mix2Vial transfer set, and unscrew the set into two pieces (Figure 6).



Figure 6

11. Draw air into an empty, sterile syringe. Use a silicone-free syringe. While the HAEGARDA vial is upright, screw the syringe to the Mix2Vial transfer set. Inject air into the HAEGARDA vial.

12. While keeping the syringe plunger pressed, invert the system upside down and draw the concentrate into the syringe by pulling the plunger back slowly (Figure 7).



Figure 7

13. Disconnect the filled syringe by unscrewing it from the Mix2Vial transfer set (Figure 8). The reconstituted solution should be colorless, clear, and free from visible particles. Do not use if particles or discoloration are observed.



Figure 8

14. Use immediately or within 8 hours of reconstitution. Store reconstituted solution at room temperature. Do not refrigerate.

15. If the dose requires more than one vial, use a separate, unused Mix2Vial transfer set and diluent vial for each product vial. Repeat steps 10-12 to pool the contents of the vials into one syringe.

Administration

For subcutaneous injection only.

- Train the patient or caregiver on how to self-administer HAEGARDA.
- Do not mix HAEGARDA with other medicinal products.
- Visually inspect the final solution for particles and discoloration prior to administration, and whenever solution and container permit. Do not use if particles or discoloration is observed.
- Attach the syringe containing the reconstituted HAEGARDA solution to a hypodermic needle or subcutaneous infusion set and administer by subcutaneous injection. Adapt the rate of administration to the comfort level of the patient.
- Inject in the abdominal area or other subcutaneous injection sites. Rotate injection sites so that the same site is not used repeatedly.
- Administer HAEGARDA at room temperature and within 8 hours after reconstitution. Following administration, discard any unused solution and all administration equipment in an appropriate manner as per local requirements.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

HAEGARDA is available as a white lyophilized powder supplied in single-dose vials containing 2000 or 3000 IU of C1-INH.

- The 2000 IU vial must be reconstituted with 4 mL of Sterile Water for Injection, USP.
- The 3000 IU vial must be reconstituted with 6 mL of Sterile Water for Injection, USP.

4 CONTRAINDICATIONS

HAEGARDA is contraindicated in individuals who have experienced life-threatening hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to C1-INH preparations or its excipients *[see Description (11)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

The physician should discuss the risks and benefits of this product with the patient before prescribing or administering it to the patient *[see Patient Counseling Information (17)]*.

Initiate individualized treatment in case of an acute HAE attack.

5.1 Hypersensitivity

Severe hypersensitivity reactions may occur. The signs and symptoms of hypersensitivity reactions may include hives (local and generalized), tightness of the chest, difficulty breathing, wheezing, hypotension, and/or anaphylaxis during or after injection of HAEGARDA. In case of severe hypersensitivity, discontinue HAEGARDA administration and institute appropriate treatment. Epinephrine should be immediately available for treatment of severe hypersensitivity reaction *[see Patient Counseling Information (17)]*.

5.2 Thromboembolic Events

At the recommended subcutaneous dose, a causal relationship between thromboembolic events (TEEs) and the use of HAEGARDA has not been established *[see Patient Counseling Information (17)]*. Thrombosis has occurred in treatment attempts with high doses of C1-INH intravenous (I.V.) for prevention or therapy of capillary leak syndrome before, during or after cardiac surgery (unapproved indication and dose).

5.3 Transmissible Infectious Agents

Because HAEGARDA is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. The risk that such products will transmit an infectious agent has been reduced by screening plasma donors for prior exposure to certain viruses, by testing for the presence of certain current virus infections, and by processes demonstrated to inactivate and/or remove certain viruses during manufacturing *[see Description (11) and Patient Counseling Information (17)]*. Despite these measures, such products may still contain human pathogenic agents, including those not yet known or identified. Thus, the risk of transmission of infectious agents cannot be totally eliminated.

All infections thought by a physician possibly to have been transmitted by HAEGARDA should be reported by lot number, by the physician or other healthcare provider, to the CSL Behring Pharmacovigilance Department at 1-866-915-6958.

6 ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions occurring in more than 4% of subjects treated with HAEGARDA were injection site reactions, hypersensitivity, nasopharyngitis and dizziness.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Of the 90 subjects randomized in the double-blind, placebo-controlled, cross-over study (Study 1) *[see Clinical Studies (14)]*, 86 subjects received at least one dose of HAEGARDA and 86 subjects received at least one dose of placebo (Table 1). A total of 5081 injections of HAEGARDA and placebo were administered over a range of 3 to 19 weeks (median of 16.6 weeks for HAEGARDA; median of 16.3 weeks for placebo). Eligible patients were also able to participate in a randomized, open-label, active treatment-controlled study (Study 2) for up to 140 weeks (n=120).

Table 1. Adverse Reactions in >4% of Subjects Treated with HAEGARDA

MedDRA System Organ Class	Adverse Reaction	HAEGARDA			Placebo (N=86)
		60 IU/kg (N=43)	40 IU/kg (N=43)	Overall* (N=86)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General Disorders and Administration Site Conditions	Injection Site Reaction†	15 (35)	12 (28)	27 (31)	21 (24)
Immune System Disorders	Hypersensitivity‡	3 (7)	2 (5)	5 (6)	1 (1)
Infections and Infestations	Nasopharyngitis	8 (19)	1 (2)	9 (11)	6 (7)
Nervous System Disorders	Dizziness	0 (0)	4 (9)	4 (5)	1 (1)

N = number of subjects receiving the treatment; n = number of subjects experiencing ≥1 event.
* Includes subjects who were treated with 40 IU/kg or 60 IU/kg HAEGARDA.
† Includes: Injection site bruising, coldness, discharge, erythema, hematoma, hemorrhage, induration, edema, pain, pruritus, rash, reaction, scar, swelling, urticaria, warmth.
‡ Includes: hypersensitivity, pruritus, rash, and urticaria.

Of the injection site reactions occurring after treatment with HAEGARDA, 95% were of mild intensity and 83% resolved within 1 day after onset.

Overall, safety data from the open-label study (Study 2), consisting of 59 patients who participated in Study 1 and 61 patients who did not participate in Study 1 (n=120), were consistent with the safety data from the randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, routine prophylaxis trial (Study 1).

7 DRUG INTERACTIONS

No interaction studies have been conducted.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary
There are no prospective clinical data from HAEGARDA use in pregnant women. C1-INH is a normal component of human plasma. Animal developmental or reproduction toxicity studies have not been conducted with HAEGARDA. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects occurs in 2-4% of the general population and miscarriage occurs in 15-20% of clinically recognized pregnancies.

Data
In a retrospective case collection study, 22 pregnant women with type I HAE and ranging in age from 20 to 38 years received C1-INH doses of 500 or 1000 IU per I.V. administration for the treatment of acute attacks before, during, and/or after pregnancy (total of 35 pregnancies). No adverse events were associated with C1-INH treatment before, during, or after pregnancy.[1]

In an observational registry (overall 318 subjects) data were collected on 11 pregnancies in 10 subjects (16 to 40 years old) receiving up to 3000 IU C1-INH (I.V. administration) to treat or prevent HAE attacks. No adverse events were associated with C1-INH treatment.[2]

In the randomized, open-label, active treatment-controlled, study (Study 2), four pregnant women with type I HAE and ranging in age from 19 to 32 years received C1-INH (S.C. administration). Patients received 40-60 IU/kg per S.C. administration for 4 – 8 weeks (9 - 15 doses) during the first trimester. These women reported no complications during delivery and all women delivered healthy babies.

8.2 Lactation

Risk Summary
There is no information regarding the excretion of HAEGARDA in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HAEGARDA and any potential adverse effects on the breastfed infant from HAEGARDA or from the underlying maternal condition.

Data
In a retrospective case collection study, breastfeeding was documented for neonates from 21 of 35 births with a median duration of 4.8 months (ranging from 1 to 34 months). Mothers were treated postpartum with C1-INH doses up to 1000 IU per I.V. administration for the treatment of acute HAE attacks. No adverse events to the mothers were associated with C1-INH treatment after pregnancy. No information regarding the effect on the breastfed infant was reported.[1]

8.4 Pediatric Use
The safety and effectiveness of HAEGARDA were evaluated in a subgroup of nine patients 8 to <17 years of age, in the randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, routine prophylaxis trial (Study 1) and the randomized, open-label, active treatment-controlled study (Study 2). Results of subgroup analysis by age were consistent with overall study results.

8.5 Geriatric Use
The safety and effectiveness of HAEGARDA were evaluated in a subgroup of nine subjects 65 to 72 years of age, eight subjects who received the high 60 IU/kg dose and one subject who received the 40 IU/kg dose, in the randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, routine prophylaxis trial (Study 1) and in the randomized, open-label, active treatment-controlled study (Study 2). Clinical studies of HAEGARDA did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

10 OVERDOSAGE

No case of overdose has been reported. Doses corresponding to up to 117 IU/kg S.C. have been administered twice weekly in a fixed-dose clinical study.

11 DESCRIPTION

HAEGARDA is a human plasma-derived, purified, pasteurized, lyophilized concentrate of C1-INH to be reconstituted for S.C. administration. HAEGARDA is prepared from large pools of human plasma from U.S. donors. The potency of C1-INH is expressed in International Units (IU), which is related to the current WHO Standard for C1-INH products.

Reconstituted HAEGARDA has a concentration of 500 IU/mL C1-INH, 65 mg/mL total protein, 10 mg/mL glycine, 8.5 mg/mL sodium chloride and 2.7 mg/mL sodium citrate.

C1 Esterase Inhibitor

C1-INH is a soluble, single-chain highly glycosylated protein containing 478 amino acid residues which belongs to the serine protease inhibitor (serpin) family.

All plasma used in the manufacturing of C1-INH is obtained from U.S. donors and is tested using serological assays for hepatitis B surface antigen and antibodies to HIV-1/2 and HCV. Additionally, the plasma is tested with Nucleic Acid Testing (NAT) for HBV, HCV, HIV-1 and HAV and found to be non-reactive (negative). The plasma is also tested by NAT for Human Parvovirus B19. Only plasma that has passed virus screening is used for production, and the limit for Parvovirus B19 in the fractionation pool is set not to exceed 10^4 IU of Parvovirus B19 DNA per mL.

The manufacturing process for HAEGARDA includes multiple steps that reduce the risk of virus transmission. The virus inactivation/reduction capacity consists of three steps:

- Pasteurization in aqueous solution at 60°C for 10 hours
- Hydrophobic interaction chromatography
- Virus filtration (also called nanofiltration) by two filters, 20 nm and 15 nm, in series.

Viral inactivation and reduction were evaluated in a series of in vitro spiking experiments. The total mean cumulative virus inactivation/reduction is shown in Table 2.

Table 2. Mean Virus Inactivation/Reductions in HAEGARDA

Virus Studied	Pasteurization [log_{10}]	Hydrophobic Interaction Chromatography [log_{10}]	Virus Filtration [log_{10}]	Total Cumulative [log_{10}]
Enveloped Viruses				
HIV-1	≥6.6	≥4.5	≥5.1	≥16.2
BVDV	≥9.2	≥4.7	≥5.3	≥19.2
PRV	6.3	≥6.5	≥7.1	≥19.9
WNV	≥7.0	ND	≥8.0	≥15.0
Non-Enveloped Viruses				
HAV	≥6.4	2.8	≥5.3	≥14.5
CPV	1.4	3.9	7.1	12.4
B19V	3.9	ND	ND	NA

HIV-1, Human immunodeficiency virus type 1, a model for HIV-1 and HIV-2
BVDV, Bovine viral diarrhea virus, a model for HCV
PRV, Pseudorabies virus, a model for large enveloped DNA viruses
WNV, West Nile virus
HAV, Hepatitis A virus
CPV, Canine parvovirus
B19V, Human Parvovirus
B19ND, Not determined
NA, Not applicable

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

C1-INH is a normal constituent of human plasma and belongs to the group of serine protease inhibitors (serpins) that includes antithrombin III, $alpha_1$-protease inhibitor, $alpha_2$-antiplasmin, and heparin cofactor II. As with the other inhibitors in this group, C1-INH has an important inhibiting potential on several of the major human cascade systems, including the complement, fibrinolytic and coagulation systems. Regulation of these systems is performed through the formation of complexes between the protease and the inhibitor, resulting in inactivation of both and consumption of the C1-INH.

C1-INH, which is usually activated during the inflammatory process, inactivates its substrate by covalently binding to the reactive site. C1-INH is the only known inhibitor for the C1r and C1s subcomponents of complement component 1 (C1), coagulation factor XIIa, and plasma kallikrein. Additionally, C1-INH is the main inhibitor for coagulation factor XIa of the intrinsic coagulation cascade.

HAE patients have absence or low levels of endogenous or functional C1-INH. Although the events that cause attacks of angioedema in HAE patients are not well defined, it has been postulated that increased vascular permeability and the clinical manifestation of HAE attacks may be primarily mediated through

contact system activation. Suppression of contact system activation by C1-INH through the inactivation of plasma kallikrein and factor XIIa is thought to modulate this vascular permeability by preventing the generation of bradykinin. Administration of HAEGARDA replaces the missing or malfunctioning C1-INH protein in patients with HAE.

12.2 Pharmacodynamics

In untreated patients, insufficient levels of functional C1-INH lead to increased activation of C1, which results in decreased levels of complement component 4 (C4). The administration of HAEGARDA increases plasma levels of C1-INH in a dose-dependent manner and subsequently increases plasma concentrations of C4. The C4 plasma concentrations after S.C. administration of 60 IU/kg HAEGARDA were in the normal range (16 to 38 mg/dL).

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of C1-INH were described using population PK analysis.

The PK parameters of C1-INH following twice weekly subcutaneous 60 IU/kg dosing are shown in Table 3.

Table 3. Pharmacokinetic Parameter for HAEGARDA (60 IU/kg) from Population Pharmacokinetic Analysis

Parameter	Mean	95% CI
CL (mL/hr/kg)*	1.03	0.90-1.17
Vd (L/kg)*	0.05	0.04-0.06
Bioavailability %	42.7	35.2-50.2
C_{max} %	60.7†	31.8-128‡
C_{trough} %	48.0†	25.1-102‡
T_{max} (hr)	59§	23-134‡
Half-life (hr)‖	69§	24-251‡

*Calculated based on median weight of 80.7 kg of the population, †Geometric mean, ‡2.5-97.5 percentile of the population, §Median, ‖Apparent half-life.

The steady state PK of S.C. C1-INH is independent of dose between 20-80 IU/kg in HAE subjects.

Studies have not been conducted to evaluate the PK of C1-INH in specific patient populations stratified by gender, race, or the presence of renal or hepatic impairment. Body weight was included as covariate in the population PK analysis of C1-INH in the age range of 8-72 years while age was not a statistically significant covariate. The body weight adjusted clearance is 11% and 10 % higher in children (8 to < 12 years old) and adolescents (12 to < 18 years old) as compared to adult subjects (18 to 72 years), respectively.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No animal studies have been conducted to evaluate the effects of C1-INH on carcinogenesis, mutagenesis, and impairment of fertility.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Single subcutaneous administration of HAEGARDA in rabbits at dose levels up to approximately 670 IU/kg did not result in adverse findings.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy and safety of HAEGARDA for routine prophylaxis to prevent HAE attacks were demonstrated in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study (Study 1), and in a multicenter, randomized, open-label, active treatment-controlled study (Study 2).

Study 1:
The study assessed 90 adult and adolescent subjects with symptomatic HAE type I or II. The median (range) age of subjects was 40 (12 to 72) years; 60 subjects were female and 30 subjects were male. Subjects were randomized to receive either 60 IU/kg or 40 IU/kg HAEGARDA in one 16-week treatment period and placebo in the other 16-week treatment period. Patients self-administered HAEGARDA or placebo subcutaneously 2 times per week. Efficacy was evaluated for the last 14 weeks of each treatment period.

Eligible patients were also able to participate in Study 2 for up to 140 weeks. Approximately half of the subjects enrolled in Study 2 also participated in Study 1 (59/120, 49.2%).

Twice per week S.C. doses of 60 IU/kg or 40 IU/kg HAEGARDA resulted in a significant difference in the time-normalized number of HAE attacks (the rate of attacks) relative to placebo (Table 4). The time normalized number of HAE attacks in subjects dosed with 60 IU/kg was 0.52 attacks per month compared to 4.03 attacks per month while receiving placebo ($p < 0.001$). The time normalized number of HAE attacks in subjects dosed with 40 IU/kg was 1.19 attacks per month compared to 3.61 attacks per month while receiving placebo ($p < 0.001$).

Table 4. Time-normalized Number of HAE Attacks (Number/Month)

	60 IU/kg HAEGARDA Treatment Sequences (N = 45)		40 IU/kg HAEGARDA Treatment Sequences (N = 45)	
	HAEGARDA	**Placebo**	**HAEGARDA**	**Placebo**
n	43	42	43	44
Mean (SD)	0.5 (0.8)	4.0 (2.3)	1.2 (2.3)	3.6 (2.1)
Min, Max	0.0, 3.1	0.6, 11.3	0.0, 12.5	0.0, 8.9
Median	0.3	3.8	0.3	3.8
LS Mean (SE)*	0.5 (0.3)	4.0 (0.3)	1.2 (0.3)	3.6 (0.3)
95% CI for LS Mean*	(0.0, 1.0)	(3.5, 4.6)	(0.5, 1.9)	(3, 4.3)
Treatment difference (within-subjects)	**60 IU/kg HAEGARDA – Placebo**		**40 IU/kg HAEGARDA – Placebo**	
LS Mean* (95% CI)	-3.5 (-4.2, -2.8)		-2.4 (-3.4, -1.5)	
p-value*	< 0.001		< 0.001	

CI = confidence interval; HAE = hereditary angioedema; N = number of randomized subjects; n = number of subjects with data; LS = Least squares.
* From a mixed model.

The median (25th, 75th percentile) percentage reduction in the time-normalized number of HAE attacks relative to placebo was 95% (79, 100) on 60 IU/kg HAEGARDA and 89% (70, 100) on 40 IU/kg HAEGARDA among subjects with evaluable data in both treatment periods.

The percentage of responders (95% CI) with a ≥50% reduction in the time‑normalized number of HAE attacks on HAEGARDA relative to placebo was 83% (73%, 90%). Ninety percent (90%) of subjects on 60 IU/kg responded to treatment and 76% of subjects on 40 IU/kg responded to treatment.

The percentages of subjects (95% CI) with ≥70% and ≥90% reductions in the time‑normalized number of HAE attacks on HAEGARDA relative to placebo were 74% (64%, 83%) and 50% (39%, 61%), respectively. The percentages of subjects with ≥70% and ≥90% reductions in comparison to placebo in the time-normalized number of HAE attacks were 83% and 58% on 60 IU/kg and 67% and 43% on 40 IU/kg. Seventy-one percent (71%) of subjects on 60 IU/kg and 53% of subjects on 40 IU/kg had ≥1 HAE attack per 4 week period on placebo and <1 HAE attack per 4 week period on HAEGARDA.

A total of 40% of subjects on 60 IU/kg and 38% of subjects on 40 IU/kg were attack-free, and the median rate of HAE attacks per month was 0.3 on both doses.

HAEGARDA resulted in a significant difference in the time−normalized number of uses of rescue medication (the rate of rescue medication use) relative to placebo. A dose of 60 IU/kg resulted in a mean rate of rescue medication of 0.3 uses per month, compared to 3.9 uses per month with placebo. A dose of

40 IU/kg resulted in a mean rate of rescue medication use of 1.1 uses per month, compared to 5.6 uses per month with placebo.

Study 2:
The study assessed 120 adult and pediatric subjects with symptomatic HAE type I or II. The median (range) age of subjects was 41.0 (8-72) years. Patients with a monthly attack rate of 4.3 in 3 months before entry in the study were enrolled and treated for a mean of 1.4 years; 41 patients (34.2%) had more than 2 years of exposure. Mean steady-state C1-INH functional activity increased to 52.0% with 40 IU/kg and 66.6% with 60 IU/kg. Incidence of adverse events was similar in both dose groups (12.0 and 8.6 events per patient-year for 40 IU/kg and 60 IU/kg, respectively). The percentages of subjects with ≥50% reductions in the time-normalized number of HAE attacks on HAEGARDA relative to the time-normalized number of HAE attacks at baseline were 93.1% and 93.1% in 40 IU/kg and 60 IU/kg treatment arms, respectively. The percentages of subjects with time normalized HAE attack frequency of < 1 HAE attack per 4-week period were 79.7% on 40 IU/kg and 86.9% on 60 IU/kg. For 40 IU/kg and 60 IU/kg, median annualized attack rates were 1.0 and 1.0, respectively, and median rescue medication use was 0.0 and 0.0 times per year, respectively. The proportion of HAE attack-free subjects throughout the study duration with a maximum exposure of >2.5 years was 35.6% and 44.3% in the 40 IU/kg and 60 IU/kg treatment arms, respectively.

15 REFERENCES

1. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, et al. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:131.e1-7.
2. Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(3):216-221

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

HAEGARDA is supplied in a kit containing a lyophilized powder in a single-dose vial.

HAEGARDA is packaged with Sterile Water for Injection, USP (4 mL for reconstitution of 2000 IU or 6 mL for reconstitution of 3000 IU) and one Mix2Vial filter transfer set. Not made with natural rubber latex.

Table 5. How Supplied

Nominal Strength	Fill Size Color Indicator	Kit NDC
2000 IU	Fuschia	63833-828-02
3000 IU	Yellow	63833-829-02

Storage and Handling

- When stored at temperatures up to 30°C (86°F), HAEGARDA is stable for the period indicated by the expiration date on the carton and vial label.
- Keep HAEGARDA in its original carton until ready to use.
- Do not freeze.
- Protect from light.
- Discard any unused product and all used disposable supplies.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Product Information).

All risks and benefits of HAEGARDA should be discussed with the patient/caregiver before prescribing or administering it to the patient.

Inform patients/caregivers to immediately report the following to their physician:

- Signs and symptoms of allergic hypersensitivity reactions, such as hives, tightness of the chest, difficulty breathing, wheezing, hypotension and/or anaphylaxis experienced during or after injection of HAEGARDA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Signs and symptoms of a thromboembolic event, including pain and/or swelling of an arm or leg with warmth over the affected area, discoloration of an arm or leg, unexplained shortness of breath, chest pain or discomfort that worsens on deep breathing, unexplained rapid pulse, numbness or weakness on one side of the body *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Inform all patients/caregivers:

- HAEGARDA is indicated for HAE prophylaxis and should not be used for the treatment of acute HAE attacks. Patients/caregivers should be counselled regarding the appropriate course of action if breakthrough HAE attacks occur while on HAEGARDA, including:
  - Individualized rescue treatment for acute HAE attacks.
  - Situations in which to seek immediate medical attention, such as acute laryngeal HAE attacks.
- Patients/caregivers must ensure an adequate supply of HAEGARDA when traveling.
- Because HAEGARDA is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent *[see Warnings and Precautions (5.3) and Description (11)]*.
- Patients with known risk factors for thromboembolic events are at an increased risk for these events *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Ensure that the patient/caregiver has access to and has received training in the administration of subcutaneous epinephrine and/or other appropriate supportive therapy for the treatment of any acute anaphylactic or severe hypersensitivity reaction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Advise female patients:

- Patients should notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant while taking HAEGARDA *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Patients should notify their physician if they are breastfeeding or plan to breastfeed while taking HAEGARDA *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Self-administration - Ensure that the patient/caregiver receives clear instructions and training on S.C. administration in the home or other appropriate setting and has demonstrated the ability to perform S.C. injection.

- Ensure the patient (or caregiver) has the necessary dexterity and comprehension to be trained to self-administer.
- Instruct patients/caregivers to record the lot number from the HAEGARDA vial label every time they use HAEGARDA.

The attached HAEGARDA "Patient Product Information (PPI)" contains more detailed instructions for patients/caregivers who will be self-administering HAEGARDA.

Manufactured by:
CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Germany
US License No. 1765

Distributed by:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

Mix2Vial® is a registered trademark of West Pharma. Services IL, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceuticals Services, Inc.

添付文書の要点
これらの要点は、HAEGARDA を安全かつ効果的に使用するための情報をすべて網羅したものではない。HAEGARDA の添付文書全文を参照すること。

HAEGARDA®（皮下注用 C1 エステラーゼインヒビター［ヒト］）
皮下注射用、凍結乾燥溶解用粉末
米国における初回承認：2017 年

----------最近の主な変更点----------
効能・効果（1） 2020 年 9 月

---------- 効能・効果 ----------
HAEGARDA は血漿由来の C1 エステラーゼインヒビター（ヒト）（C1-INH）濃縮製剤であり、6 歳以上の患者における遺伝性血管性浮腫（HAE）発作を予防する日常的な予防薬として使用される。（1）

---------- 用量・用法 ----------
溶解後は皮下投与のみに使用すること。
- 体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する（3 日又は 4 日ごと）。（2）
- 使用前に滅菌注射用水（米国薬局方）を用いて HAEGARDA を溶解する。（2.1）
- 溶解及び投与にはシリコンを含まないシリンジを使用する。（2.1）
- 溶解後 8 時間以内に室温で投与する。（2.1）

---------- 剤形・含量 ----------
HAEGARDA は白色の凍結乾燥粉末として、C1-INH 2000 又は 3000 国際単位（IU）を含有する単回投与バイアルで供給される。（3）

---------- 禁忌 ----------
C1-INH 製剤又はその添加物に対するアナフィラキシーなど、生命を脅かす即時型過敏症反応の既往歴がある患者には使用しないこと。（4）

---------- 警告及び使用上の注意 ----------
- 重度の過敏症反応が発現する可能性がある。重度の過敏症の場合、HAEGARDA の投与を中止し、適切な治療を開始すること。重度の過敏症反応の治療には、エピネフリンを直ちに使用できるようにすること。（5.1）
- 推奨皮下（SC）用量において、血栓塞栓性事象（TEE）と HAEGARDA の使用との因果関係は確立されていない。しかし、心臓手術前、手術中又は手術後に、毛細血管漏出症候群の予防又は治療のために高用量の C1-INH を静脈内投与（IV）する治療（未承認の適応及び用量）を試みたとき、血栓症が発現している。（5.2）
- HAEGARDA はヒトの血液から作られているため、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体、理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）病原体などの感染因子を伝播するリスクを伴う場合がある。（5.3）

---------- 副作用 ----------
- HAEGARDA の投与を受けた被験者の 4%超に発現した副作用は、注射部位反応、過敏症、上咽頭炎、浮動性めまいであった。（6.1）

副作用が疑われる場合は、CSL ベーリングのファーマコビジランス部（1-866-915-6958）又は FDA（1-800-FDA-1088）又は *www.fda.gov/medwatch* に連絡すること。

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済みの患者向け添付文書については、17 項を参照のこと。

改訂：2020 年 9 月

添付文書全文：目次*

1 効能・効果
2 用量・用法
2.1 調製及び取扱い
2.2 溶解及び投与
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び注意
5.1 過敏症
5.2 血栓塞栓性事象
5.3 伝染性感染因子
6 副作用
6.1 臨床試験の経験
7 薬物相互作用
8 特別な集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
10 過量投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
13.2 動物における毒性及び/又は薬理
14 臨床成績
15 主要文献
16 供給形態/保管及び取扱い
17 患者カウンセリング情報

*添付文書全文から省略された項目又は小項目は記載していない。

添付文書全文

1　　効能・効果

HAEGARDA は血漿由来の C1 エステラーゼインヒビター（ヒト）（C1-INH）濃縮製剤であり、6 歳以上の患者における遺伝性血管性浮腫（HAE）発作を予防する日常的な予防薬として使用される。

2　　用量・用法

溶解後は皮下投与のみに使用すること。

HAEGARDA は、調製後、体重 1 kg 当たり 60 国際単位（IU）の用量で自己（又は介護者が）投与することを意図したものであり、週 2 回（3 日又は 4 日ごと）皮下（SC）注射する。患者又は介護者は、HAEGARDA の投与方法についてトレーニングを受ける必要がある。

HAEGARDA は、滅菌注射用水（米国薬局方）で溶解する凍結乾燥粉末として提供される。

2.1　　調製及び取扱い

- 製品バイアルのラベルに記載されている使用期限を確認する。使用期限を過ぎたものは使用しないこと。
- 清潔な場所で作業し、以下の操作を行う前に、手を洗うこと。
- 調製及び投与は無菌法を用いて行うこと*［用法・用量（2.2）*参照*］*。
- 溶解及び投与にはシリコンを含まないシリンジを使用する。
- HAEGARDA の各バイアルは単回投与用である。溶解した液は速やかに使用すること。8 時間以内に使用すること。一部使用したバイアルは廃棄すること。HAEGARDA には保存料が含まれていない。
- 溶解した液を凍結させないこと。

2.2　　溶解及び投与

HAEGARDA 付属の Mix2Vial® トランスファーセット又は市販の両頭針とベントフィルタースパイク*［供給方法/保管及び取扱い（16）参照］*を使用する。

溶解方法

以下の手順は、HAEGARDA の溶解及び投与に関する一般的ガイドラインとして提供されているものである。

HAEGARDA の溶解に関する指示

1. HAEGARDA バイアル及び滅菌注射用水（希釈液）バイアルが室温になっていることを確認する。

2. HAEGARDA バイアル、希釈液バイアル及び Mix2Vial トランスファーセットを平らな所に置く。

3. HAEGARDA 及び希釈液バイアルからフリップキャップを外す。

4. アルコール消毒綿で栓を拭き、乾燥させてから、Mix2Vial トランスファーセットパッケージを開封する。

5. 蓋を剥がして Mix2Vial トランスファーセットパッケージを開封する（図 1）。パッケージからデバイスを取り出さないこと。



図 1

6. 希釈液バイアルを平らな所に置き、バイアルをしっかりと持つ。Mix2Vial トランスファーセットを透明パッケージとともに持ち、Mix2Vial トランスファーセットの青色端のプラスチックスパイクを希釈液バイアルのストッパーの中心にしっかりと通す（図 2）。



図 2

7. Mix2Vial トランスファーセットから透明パッケージを慎重に取り出す。Mix2Vial トランスファーセットを取り外したり、装置の露出した端に触れたりしないこと（図 3）。

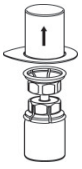


図 3

8. HAEGARDA バイアルを平らな所にしっかりと置いた状態で、Mix2Vial トランスファーセットを取り付けた希釈液バイアルを逆さにして、透明アダプターのプラスチックスパイクを HAEGARDA バイアルのストッパーの中心に強く押し込む（図 4）。希釈液は HAEGARDA バイアルに自動的に注入される。



図 4

9. Mix2Vial トランスファーセットに希釈液及び HAEGARDA バイアルを取り付けたまま、HAEGARDA バイアルを静かに回転させ、粉末が完全に溶解していることを確認する（図 5）。バイアルを振盪しないこと。



図 5

10. 片手で Mix2Vial トランスファーセットの HAEGARDA 側を持ち、もう一方の手で Mix2Vial トランスファーセットの青色の希釈液側を持ち、セットを回して 2 つに分ける（図 6）。



図 6

11. 空の滅菌シリンジに空気を吸引する。シリコンフリーのシリンジを使用する。HAEGARDA バイアルを直立させた状態で、シリンジを Mix2Vial トランスファーセットにねじ込む。HAEGARDA バイアルに空気を注入する。

12. シリンジのプランジャーを押したまま、システムを逆さまにし、プランジャーをゆっくりと引き戻して濃縮液をシリンジに吸引する（図 7）。

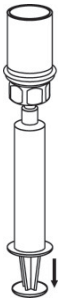


図 7

13. Mix2Vial トランスファーセットから充填済みシリンジを回して外す（図 8）。溶解した液は無色澄明であり、目に見える粒子がないこと。粒子や変色が認められる場合は使用しないこと。



図 8

14.溶解後直ちに又は 8 時間以内に使用すること。溶解した液は室温で保管すること。冷蔵しないこと。

15. 投与に複数のバイアルが必要な場合は、各製剤バイアルに対して別の未使用の Mix2Vial トランスファーセット及び希釈液バイアルを用いる。手順 10～12 を繰り返し、バイアルの内容物を 1 つのシリンジにプールする。

投与方法

皮下注射のみ。

- 患者又は介護者に HAEGARDA の自己投与方法を指導する。
- HAEGARDA を他の医薬品と混合しないこと。
- 投与前及びその他可能な限り粒子や変色がないか最終溶液を目視検査すること。粒子や変色が認められる場合は使用しないこと。
- 溶解した HAEGARDA 溶液の入ったシリンジを皮下注射針又は皮下注入セットに装着し、皮下注射により投与する。患者の状態に応じて投与速度を調節する。
- 腹部又は他の皮下注射部位に注射する。同じ部位を繰り返し使用しないように注射部位を変えること。
- 溶解後 8 時間以内に室温で投与する。投与後、未使用の溶液及びすべての投与器具は、現地の要件に従って適切な方法で廃棄すること。

3 剤形・含量

HAEGARDA は白色の凍結乾燥粉末として、2000 IU 又は 3000 IU の C1-INH を含有する単回投与バイアルで供給される。

- 2000 IU バイアルは、4 mL の滅菌注射用水（米国薬局方）で溶解しなければならない。
- 3000 IU バイアルは、6 mL の滅菌注射用水（米国薬局方）で溶解しなければならない。

4　禁忌

HAEGARDA は、アナフィラキシーなど、C1-INH 製剤又は添加物*［性状（11）参照］*に対して生命を脅かす過敏症反応を起こしたことがある人に禁忌である。

5　警告及び注意

医師は、本剤を患者に処方又は投与する前に、本剤のリスクとベネフィットについて患者と話し合うこと*［患者カウンセリング情報（17）*参照］。

急性 HAE 発作が発現した場合、個別の治療を開始すること。

5.1　過敏症

重度の過敏症反応が発現する可能性がある。過敏症反応の徴候及び症状には、HAEGARDA 注射中又は注射後の蕁麻疹（局所及び全身）、胸部絞扼感、呼吸困難、喘鳴、低血圧及び/又はアナフィラキシーなどがある。重度の過敏症の場合、HAEGARDA の投与を中止し、適切な治療を開始すること。重度の過敏症反応の治療には、エピネフリンを直ちに使用できるようにすること*［患者カウンセリング情報（17）*参照］。

5.2　血栓塞栓性事象

推奨皮下用量において、血栓塞栓性事象（TEE）と HAEGARDA の投与との因果関係は確立されていない*［患者カウンセリング情報（17）*参照］。心臓手術前、手術中又は手術後に、毛細血管漏出症候群の予防又は治療のために高用量の C1-INH を静脈内投与（IV）する治療（未承認の適応及び用量）を試みたとき、血栓症が発現している。

5.3　伝染性感染因子

HAEGARDA はヒトの血液から作られているため、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体、理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）病原体などの感染因子を伝播するリスクを伴う場合がある。このような製品が感染因子を伝播するリスクは、特定のウイルスへの過去の曝露に関して血漿ドナーをスクリーニングすること、特定の現在のウイルス感染の存在を検査すること、及び製造中に特定のウイルスを不活化/除去することが実証された工程により低減されている*［性状（11）及び患者カウンセリング情報（17）参照］*。これらの措置にもかかわらず、このような製品にはまだヒト病原体が含まれている可能性があり、これには未知又は特定されていないものも含まれる。したがって、感染因子の伝播リスクを完全に排除することはできない。

医師が HAEGARDA による感染である可能性があると考えたあらゆる感染については、医師又はその他の医療提供者がロット番号ごとに、CSL ベーリングのファーマコビジランス部門（1-866-915-6958）に報告する必要がある。

6　副作用

HAEGARDA の投与を受けた被験者の 4%超に発現した副作用は、注射部位反応、過敏症、上咽頭炎、浮動性めまいであった。

6.1　臨床試験の経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験（試験 1）*［臨床試験（14）参照］*では、無作為割付けした被験者 90 例のうち、86 例に HAEGARDA を 1 回以上投与し、86 例にプラセボを 1 回以上投与した（表 1）。HAEGARDA 及びプラセボの合計 5081 回の注射を 3～19 週間にわたり投与した（HAEGARDA の中央値は 16.6 週間、プラセボ群の中央値は 16.3 週間）。適格患者は最長 140 週間の無作為化、非盲検、実薬対照試験（試験 2）（n = 120）にも参加可能であった。

表 1.　HAEGARDA による治療を受けた被験者の 4%超に発現した副作用

		HAEGARDA			
		60 IU/kg（N = 43）	**40 IU/kg（N = 43）**	**全体*（N = 86）**	**プラセボ（N = 86）**
MedDRA 器官別大分類	**副作用**	**n（%）**	**n（%）**	**n（%）**	**n（%）**
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応†	15 (35)	12 (28)	27 (31)	21 (24)
免疫系障害	過敏症反応‡	3 (7)	2 (5)	5 (6)	1 (1)
感染症及び寄生虫症	上咽頭炎	8 (19)	1 (2)	9 (11)	6 (7)
神経系障害	浮動性めまい	0 (0)	4 (9)	4 (5)	1 (1)

N：投与を受けた被験者数、n：1 件以上の事象が発現した被験者数。

* HAEGARDA 40 IU/kg 又は 60 IU/kg の投与を受けた被験者を含む。

† 注射部位内出血、冷感、分泌、紅斑、血腫、出血、硬結、浮腫、疼痛、そう痒症、発疹、反応、瘢痕、腫脹、蕁麻疹、熱感など。

‡ 過敏症、そう痒症、発疹、蕁麻疹など。

HAEGARDA 投与後に発現した注射部位反応のうち、95%は軽度であり、83%は発現後 1 日以内に回復した。

全体として、試験 1 に参加した 59 例及び試験 1 に参加しなかった 61 例（n = 120）からなる非盲検試験（試験 2）から得られた安全性データは、無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー日常的予防試験（試験 1）から得られた安全性データと一致していた。

7 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの概要

妊婦への HAEGARDA 投与に関する前向き臨床データはない。C1-INH はヒト血漿の正常な成分である。動物における HAEGARDA の生殖発生毒性試験は実施されていない。米国の一般集団では、重大な先天性欠損の推定背景リスクは一般集団の 2～4%に発生し、臨床的に認識された妊娠の 15～20%が流産する。

データ

後向き症例収集試験では、20～38 歳の I 型 HAE を有する妊婦 22 例が、妊娠前、妊娠中及び/又は妊娠後の急性発作の治療のために静脈内投与当たり 500 又は 1000 IU の C1-INH 用量の投与を受けた（合計 35 件の妊娠）。妊娠前、妊娠中、妊娠後のいずれにおいても C1-INH 投与に関連する有害事象は認められなかった。[1]

観察レジストリ（全体 318 例）において、HAE 発作の治療又は予防のために最大 3000 IU C1-INH（静脈内投与）の投与を受けた 10 例（16～40 歳）の妊娠 11 件のデータが収集された。C1-INH 投与に伴う有害事象はなかった。[2]

無作為化、非盲検、実薬対照試験（試験 2）では、19～32 歳の I 型 HAE を有する妊婦 4 例に C1-INH（皮下投与）を投与した。妊娠初期に 40～60 IU/kg を 4～8 週間（9～15 回）皮下投与した。これらの女性は分娩中の合併症を報告せず、すべての女性が健康な新生児を出産した。

8.2 授乳

リスクの概要

ヒト乳汁中への HAEGARDA の排泄、母乳栄養児への影響及び乳汁産生への影響に関する情報はない。授乳の発達及び健康上のベネフィットは、母親の HAEGARDA に対する臨床的必要性、及び HAEGARDA 又は母体の基礎疾患による授乳児への有害な影響の可能性とともに考慮すべきである。

データ

後向き症例収集研究において、新生児 35 例中 21 例で授乳が記録されており、授乳期間中央値は 4.8 ヵ月（範囲 1～34 ヵ月）であった。出産後の母親には、HAE の急性発作の治療のために 1 回 1000 IU までの C1-INH を静脈内投与した。母親への有害事象は、妊娠後の C1-INH 投与に関連するものではなかった。母乳栄養児への影響に関する情報は報告されなかった。[1]

8.4 小児等への投与

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、日常的予防試験（試験 1）及び無作為化、非盲検、実薬対照試験（試験 2）において、8 歳以上 17 歳未満の患者 9 例のサブグループを対象に HAEGARDA の安全性及び有効性を評価した。年齢別のサブグループ解析の結果は、試験全体の結果と一致していた。

8.5 高齢者への投与

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、日常的予防試験（試験 1）及び無作為化、非盲検、実薬対照試験（試験 2）では、65～72 歳の被験者 9 例、高用量 60 IU/kg の投与を受けた被験者 8 例及び 40 IU/kg の投与を受けた被験者 1 例からなるサブグループを対象に、HAEGARDA の安全性及び有効性を評価した。HAEGARDA の臨床試験には、65 歳以上の被験者が若年被験者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な数の被験者が含まれていなかった。報告されたその他の臨床経験では、高齢患者と若年患者との間で反応に差は認められていない。一般に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行うべきであり、肝機能、腎機能又は心機能の低下、並びに併存疾患又は他の薬物療法の頻度が高いことを反映して、通常は用量範囲の下限から開始する。

10 過量投与

過量投与の症例は報告されていない。固定用量による臨床試験では、117 IU/kg までの用量を週 2 回皮下投与している。

11 性状

HAEGARDA は、皮下投与用に溶解する、精製、パスツリゼーションされたヒト血漿由来 C1-INH の凍結乾燥濃縮剤である。HAEGARDA は米国ドナーのヒト血漿の大規模プールから調製される。C1-INH の力価は国際単位（IU）で示され、これは C1-INH 製剤に関する現行の WHO 基準に準拠している。

溶解した HAEGARDA の濃度は、C1-INH 500 IU/mL、総蛋白 65 mg/mL、グリシン 10 mg/mL、塩化ナトリウム 8.5 mg/mL、クエン酸ナトリウム 2.7 mg/mL である。

C1 エステラーゼインヒビター

C1-INH は、セリンプロテアーゼインヒビター（セルピン）ファミリーに属する 478 個のアミノ酸残基を含有する、可溶性の高度グリコシル化一本鎖蛋白質である。

C1-INH の製造に使用される血漿はすべて、米国のドナーから入手され、B 型肝炎表面抗原並びに HIV-1/2 及び HCV に対する抗体の血清学的アッセイを用いて検査される。更に、HBV、HCV、HIV-1、及び HAV に対する核酸検査（NAT）を行い、非反応性（陰性）であることが確認されている。また、ヒトパルボウイルス B19 の NAT も実施している。製造に使用する血漿は、ウイルススクリーニング検査に合格した血漿のみであり、分画プール中のパルボウイルス B19 の限度値は、1 mL 当たりのパルボウイルス B19 DNA 10^4 IU を超えないように設定されている。

HAEGARDA の製造工程にはウイルス伝播リスクを低減する複数の段階が含まれる。ウイルス不活化/除去能は 3 段階で構成されている。

- 60℃ で 10 時間のパスツリゼーション
- 疎水性相互作用クロマトグラフィー
- 20 nm と 15 nm の 2 つのフィルターによるウイルスろ過（ナノフィルトレーションとも呼ばれる）を順次行う。

一連の *in vitro* 添加実験でウイルス不活化及びウイルス減少を評価した。ウイルス不活化/減少の平均累計値を表 2 に示す。

表 2.　　HAEGARDA のウイルス不活化/減少の平均値

検討したウイルス	パスツリゼーション［log_{10}］	疎水性相互作用クロマトグラフィー［log_{10}］	ウイルスろ過［log_{10}］	累計値［log_{10}］
エンベロープウイルス				
HIV-1	≥ 6.6	≥ 4.5	≥ 5.1	≥ 16.2
BVDV	≥ 9.2	≥ 4.7	≥ 5.3	≥ 19.2
PRV	6.3	≥ 6.5	≥ 7.1	≥ 19.9
WNV	≥ 7.0	ND	≥ 8.0	≥ 15.0
非エンベロープウイルス				
HAV	≥ 6.4	2.8	≥ 5.3	≥ 14.5
CPV	1.4	3.9	7.1	12.4
B19V	3.9	ND	ND	NA

HIV-1：ヒト免疫不全ウイルス 1 型、HIV-1 及び HIV-2 のモデル
BVDV：牛ウイルス性下痢ウイルス、HCV のモデル
PRV：仮性狂犬病ウイルス、大型エンベロープ DNA ウイルスのモデル
WNV：ウエストナイルウイルス
HAV：A 型肝炎ウイルス
CPV：イヌパルボウイルス
B19V：ヒトパルボウイルス
B19ND：測定せず
NA：該当せず

12　　臨床薬理

12.1　　作用機序

C1-INH はヒト血漿の正常な構成要素であり、アンチトロンビン III、α_1 プロテアーゼ阻害因子、α_2-アンチプラスミン及びヘパリンコファクターII を含むセリンプロテアーゼインヒビター（セルピン系）のグループに属している。このグループの他の阻害剤と同様に、C1-INH には補体系、線溶系及び凝固系を含むいくつかの主要なヒトカスケード系に対する重要な阻害能がある。これらの系統の調節は、プロテアーゼと阻害剤との複合体形成を通じて行われ、その結果、両者が不活化され、C1-INH が消費される。

C1-INH は通常、炎症過程で活性化されるが、反応部位に共有結合することにより基質を不活化する。C1-INH は、補体成分 1（C1）、凝固第 XIIa 因子及び血漿カリクレインの C1r 及び C1s サブ成分に対する唯一の既知の阻害剤である。更に、C1-INH は内因性凝固カスケードの凝固第 XIa 因子の主要阻害剤である。

HAE 患者には内因性又は機能的 C1-INH が存在しないか低値である。HAE 患者における血管浮腫発作の原因となる事象は十分に解明されていないが、血管透過性の亢進及び HAE 発作の臨床症状は主に接触系の活性化を介して発現すると想定されている。

血漿カリクレイン及び第 XIIa 因子の不活化を介した C1-INH による接触系活性化の抑制は、ブラジキニンの産生を阻害することによってこの血管透過性を調節すると考えられている。HAE 患者に HAEGARDA を投与すると、欠乏しているか機能不全である C1-INH 蛋白質が補充される。

12.2 薬力学

未治療の患者で機能的 C1-INH が不十分な場合、C1 の活性化が亢進し、その結果、補体成分 4（C4）の濃度が低下する。HAEGARDA の投与により C1-INH の血漿中濃度は用量依存的に上昇し、その後 C4 の血漿中濃度は上昇する。HAEGARDA を 60 IU/kg の用量で皮下投与したときの血漿中 C4 濃度は正常範囲（16～38 mg/dL）内であった。

12.3 薬物動態

C1-INH の薬物動態（PK）は、母集団 PK 解析を用いて説明した。

60 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの C1-INH の PK パラメータを表 3 に示す。

表 3. 母集団薬物動態解析から得られた HAEGARDA（60 IU/kg）の薬物動態パラメータ

パラメータ	平均値	95% CI
CL（mL/hr/kg）*	1.03	0.90-1.17
Vd（L/kg）*	0.05	0.04-0.06
バイオアベイラビリティ%	42.7	35.2-50.2
C_{max}%	60.7†	31.8-128‡
C_{trough}%	48.0†	25.1-102‡
T_{max}（hr）	59§	23-134‡
半減期（hr）‖	69§	24-251‡

*母集団の体重の中央値 80.7 kg に基づき算出、†幾何平均、‡母集団の 2.5～97.5 パーセンタイル、§中央値、‖見かけの半減期。

HAE 被験者における C1-INH 皮下投与後の定常状態の PK は、20～80 IU/kg の用量に依存しない。

性別、人種、腎機能障害又は肝機能障害の有無で層別化した特定の患者集団において、C1-INH の PK を評価する試験は実施されていない。8～72 歳の年齢範囲における C1-INH の母集団 PK 解析では、体重を共変量として含めた一方で、年齢は統計的に有意な共変量ではなかった。小児（8 歳以上 12 歳未満）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）では、成人（18～72 歳）と比較して、体重補正クリアランスがそれぞれ 11%及び 10%高い。

13　非臨床毒性試験

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性、変異原性及び受胎能障害に対する C1-INH の影響を評価する動物試験は実施されていない。

13.2　動物における毒性及び/又は薬理

ウサギに HAEGARDA を最大約 670 IU/kg の用量で単回皮下投与したとき、毒性所見は認められなかった。

14　臨床成績

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験（試験 1）及び多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験（試験 2）において、HAE 発作を予防する日常的な予防薬としての HAEGARDA の有効性及び安全性が示された。

試験 1：
本試験では、症候性 1 型又は 2 型 HAE を有する成人及び青年被験者 90 例を評価した。被験者の年齢の中央値（範囲）は 40（12～72）歳であった。60 例が女性、30 例が男性であった。被験者を、HAEGARDA 60 IU/kg 又は 40 IU/kg のいずれかの 16 週間投与群とプラセボの 16 週間投与群に無作為に割り付けた。被験者は HAEGARDA 又はプラセボを週 2 回自己皮下投与した。各投与期間の最後の 14 週間について有効性を評価した。

適格患者は最長 140 週間の試験 2 にも参加可能であった。試験 2 に組み入れられた被験者の約半数（59/120 例、49.2%）は試験 1 にも参加していた。

HAEGARDA 60 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 2 回皮下投与では、プラセボと比較して期間で調整した HAE 発作頻度（発作率）に有意差が認められた（表 4）。期間で調整した HAE 発作頻度は、60 IU/kg を投与した被験者で月当たり 0.52 回であったのに対し、プラセボを投与した被験者で月当たり 4.03 回であった（$p < 0.001$）。期間で調整した HAE 発作頻度は、40 IU/kg を投与した被験者で月当たり 1.19 回であったのに対し、プラセボを投与した被験者で月当たり 3.61 回であった（$p < 0.001$）。

表 4.　　期間で調整した HAE 発作頻度（回/月）

	HAEGARDA 60 IU/kg 投与順序（N = 45）		**HAEGARDA 40 IU/kg 投与順序（N = 45）**	
	HAEGARDA	**プラセボ**	**HAEGARDA**	**プラセボ**
n	43	42	43	44
平均値（SD）	0.5 (0.8)	4.0 (2.3)	1.2 (2.3)	3.6 (2.1)
最小値、最大値	0.0, 3.1	0.6, 11.3	0.0, 12.5	0.0, 8.9
中央値	0.3	3.8	0.3	3.8
最小二乗平均値（SE）*	0.5 (0.3)	4.0 (0.3)	1.2 (0.3)	3.6 (0.3)
最小二乗平均値の 95% CI*	(0.0, 1.0)	(3.5, 4.6)	(0.5, 1.9)	(3, 4.3)
投与群間差（被験者内）	**HAEGARDA 60 IU/kg – プラセボ**		**HAEGARDA 40 IU/kg – プラセボ**	
最小二乗平均値（95% CI）*	-3.5 (-4.2, -2.8)		-2.4 (-3.4, -1.5)	
p 値*	< 0.001		< 0.001	

CI：信頼区間、HAE：遺伝性血管性浮腫、N：無作為化された被験者数、n：データのある被験者数。
* 混合モデルから算出。

両投与期間の評価可能データを有する被験者では、プラセボと比較して、期間で調整した HAE 発作頻度の減少率の中央値（25 パーセンタイル、75 パーセンタイル）は、HAEGARDA 60 IU/kg 群で 95%（79%、100%）、40 IU/kg 群で 89%（70%、100%）であった。

HAEGARDA 群では、プラセボ群と比較して、期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上減少した奏効例（95% CI）の割合は 83%（73%、90%）であった。60 IU/kg 群の 90%が治療効果を示し、40 IU/kg 群の 76%が治療効果を示した。

HAEGARDA 群では、プラセボ群と比較して、期間で調整した HAE 発作頻度が 70%以上及び 90%以上減少した奏効例（95% CI）の割合はそれぞれ、74%（64%、83%）及び 50%（39%、61%）であった。プラセボ群と比較して、期間で調整した HAE 発作頻度が 70%以上及び 90%以上減少した被験者の割合は、60 IU/kg 群で 83%及び 58%、40 IU/kg 群で 67%及び 43%であった。60 IU/kg 群の 71%及び 40 IU/kg 群の 53%に、プラセボ群では 4 週間当たり 1 回以上、HAEGARDA 群では 4 週間当たり 1 回未満の HAE 発作が発現した。

60 IU/kg 群の被験者の 40%及び 40 IU/kg 群の被験者の 38%に発作は認められず、1 ヵ月当たりの HAE 発作回数の中央値はいずれの用量でも 0.3 回であった。

HAEGARDA 群では、プラセボ群と比較して、期間で調整したレスキュー薬の使用頻度（レスキュー薬の使用率）に有意差が認められた。60 IU/kg の用量では、レスキュー薬の平均使用回数が月 0.3 回であったのに対し、プラセボでは月 3.9 回であった。

40 IU/kg の用量では、レスキュー薬の平均使用回数が月 1.1 回であったのに対し、プラセボでは月 5.6 回であった。

試験 2：
本試験では、症候性 1 型又は 2 型 HAE を有する成人及び小児被験者 120 例を評価した。被験者の年齢の中央値（範囲）は 41.0（8～72）歳であった。試験登録前 3 ヵ月間の月間発作率が 4.3 の患者を登録し、平均 1.4 年間治療した。41 例（34.2%）は曝露期間が 2 年を超えていた。平均定常状態の C1-INH 機能活性は、40 IU/kg 群で 52.0%、60 IU/kg 群で 66.6%に上昇した。有害事象の発現率は両投与群で同程度であった（40 IU/kg 群 12.0 件/患者年、60 IU/kg 群 8.6 件/患者年）。HAEGARDA 群では、期間で調整したベースライン時の HAE 発作頻度と比較して、期間で調整した HAE 発作頻度が 50%以上減少した被験者の割合はそれぞれ、40 IU/kg 群で 93.1%、60 IU/kg 群で 93.1%であった。期間で調整した HAE 発作頻度が 4 週間当たり 1 回未満であった被験者の割合は、40 IU/kg で 79.7%、60 IU/kg で 86.9%であった。40 IU/kg 群及び 60 IU/kg 群では、年間発作率の中央値はそれぞれ 1.0 及び 1.0 であり、レスキュー薬使用回数の中央値はそれぞれ 0.0 回/年及び 0.0 回/年であった。最長曝露期間が 2.5 年を超える試験期間全体を通じて HAE 発作がなかった被験者の割合は、40 IU/kg 群で 35.6%、60 IU/kg 群で 44.3%であった。

15 主要文献

1. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, et al. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:131.e1-7.
2. Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(3):216-221

16 供給形態/保管及び取扱い

HAEGARDA は単回投与バイアルに凍結乾燥粉末を含有したキットとして供給される。

HAEGARDA は滅菌注射用水（米国薬局方）（2000 IU の溶解用に 4 mL 又は 3000 IU の溶解用に 6 mL）と Mix2Vial フィルタートランスファーセット 1 セットと共に包装されている。天然ゴムラテックスは含まれていない。

表 5. 供給形態

含量	充填サイズの識別表示の色	キット NDC
2000 IU	赤紫色	63833-828-02
3000 IU	黄色	63833-829-02

保管及び取扱い

- 30°C（86°F）以下の温度で保管する場合、HAEGARDA は外箱及びバイアルラベルに表示されている使用期限まで安定した状態である。
- HAEGARDA は、使用するまで元の箱に入れて保管すること。
- 凍結させないこと。
- 遮光すること。
- 未使用の製品及び使用済みの使い捨て備品はすべて廃棄すること。

17　患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け製品情報）を参照のこと。

HAEGARDA を患者に処方又は投与する前に、リスクとベネフィットについて患者/介護者と話し合うこと。

患者/介護者に、以下について直ちに担当医に報告するよう伝えること。

- 蕁麻疹、胸部絞扼感、呼吸困難、喘鳴、低血圧及び/又はアナフィラキシーなど、アレルギー過敏症反応の徴候及び症状は、HAEGARDA の注射中又は注射後に発現した*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 血栓塞栓症事象の徴候及び症状として、罹患部位への熱感を伴う腕又は脚の疼痛及び/又は腫脹、腕又は脚の変色、原因不明の息切れ、深呼吸時に悪化する胸痛又は不快感、原因不明の頻脈、半身のしびれ又は脱力などが挙げられる*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

すべての患者/介護者に伝えること。

- HAEGARDA は HAE 予防に使用し、急性 HAE 発作の治療には使用しないこと。HAEGARDA 投与中に HAE のブレークスルー発作が発現した場合について、以下をはじめとする適切な措置を患者/介護者に助言する必要がある。
  - 急性 HAE 発作に対する個別のレスキュー治療。
  - 急性喉頭 HAE 発作など、直ちに医療機関を受診する必要がある状況。
- 患者/介護者は、旅行時に HAEGARDA が十分に供給されていることを確認しなければならない。
- HAEGARDA はヒトの血液から作られているため、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体、理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）病原体などの感染因子を伝播するリスクを伴う場合がある*［警告及び使用上の注意（5.3）及び性状（11）参照］*。
- 血栓塞栓性事象の既知のリスク因子を有する患者では、これらの事象のリスクが上昇する［*警告及び使用上の注意（5.2）*参照］。
- 患者/介護者が急性アナフィラキシー反応又は重度の過敏症反応の治療に対して、皮下エピネフリン及び/又はその他の適切な支持療法を利用でき、それらの投与に関するトレーニングを受けていることを確認する*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

女性患者への助言

- HAEGARDA の投与中に妊娠した場合、あるいは妊娠を希望する場合、患者は担当医に連絡すること*［特別な患者集団への投与（8.1）参照］*。
- HAEGARDA の投与中に授乳している場合、あるいは母乳による授乳を予定している場合、患者は担当医に連絡すること*［特別な患者集団への投与（8.2）参照］*。

自己投与－患者/介護者が自宅又はその他の適切な環境で皮下投与について明確な指示及びトレーニングを受け、皮下投与を実施できることが証明されていることを確認する。

- 患者（又は介護者）に、自己投与のトレーニングを受けるために必要な技能及び理解があることを確認する。
- 患者/介護者に対して、HAEGARDA を使用するたびに HAEGARDA バイアルのラベルに記載されているロット番号を記録するように指示すること。

添付の HAEGARDA「患者向け製品情報（PPI）」には、HAEGARDA を自己投与する患者/介護者向けのより詳しい指示事項が記載されている。

製造元：
CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Germany
米国ライセンス番号 1765

販売元：
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

Mix2Vial®は West Pharmaceuticals Services, Inc.の子会社である West Pharma. Services IL, Ltd.社の登録商標である。

Confidentiality Statement

This document is for internal use only and contains confidential and proprietary information of CSL Behring. It should not be copied, distributed or published in whole, in part, or be referred to in any publication without written authorisation from the company.

COMPANY CORE DATA SHEET – CCDS

(INVENTED NAME = BERINERT 2000 / BERINERT 3000 / HAEGARDA)

INN NAME: C1-esterase inhibitor (human) for subcutaneous administration

VERSION: [redacted]
REVISION DATE: [redacted]
REASON FOR CHANGE: [redacted]

Text Convention:

Normal font:	Mandatory text in terms of content, emphasis and meaning
Italics:	Optional text
Grey-shaded text:	Contains explanatory notes, instructions or definition not to be implemented into any labelling

For Internal Use Only

＊：P.2-16は非公表のため削除

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

1.7 同種同効品一覧表

販売名	ベリナート皮下注用 2000	タクザイロ皮下注 300mg シリンジ	オラデオカプセル 150mg	フィラジル皮下注 30mg シリンジ	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	ラナデルマブ（遺伝子組換え）	ベロトラルスタット塩酸塩	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター
会社名	CSL ベーリング株式会社	武田薬品工業株式会社	株式会社オーファンパシフィック	武田薬品工業株式会社	CSL ベーリング株式会社
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作	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
添付文書改訂日	－	2022 年 5 月改訂（第 2 版）	2022 年 5 月改訂（第 3 版）	2020 年 10 月改訂（第 4 版）	2019 年 10 月改訂（第 22 版）

＊2022年5月改訂（第2版）
2022年3月作成

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87449

遺伝性血管性浮腫発作抑制用 血漿カリクレイン阻害剤
完全ヒト型抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体
ラナデルマブ（遺伝子組換え）皮下注

タクザイロ®皮下注300mgシリンジ

TAKHZYRO®subcutaneous injection 300mg syringes

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

＊	承認番号	30400AMX00179
	販売開始	2022年5月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	タクザイロ皮下注300mgシリンジ
有効成分	1シリンジ（2mL）中 ラナデルマブ（遺伝子組換え）[注)] 300mg
添加剤	1シリンジ（2mL）中 リン酸水素二ナトリウム二水和物 10.6mg クエン酸水和物 8.2mg L-ヒスチジン 15.6mg 塩化ナトリウム 10.6mg ポリソルベート80 0.2mg

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	タクザイロ皮下注300mgシリンジ
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
性状	澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5．効能又は効果に関連する注意

臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

6．用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを2週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1回300mgを4週間隔で皮下注射することもできる。

8．重要な基本的注意

8.1 急性発作の治療を目的に本剤を使用しないことを患者又はその家族に十分に説明し、理解を得た上で使用すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はサルにおいて胎盤通過が認められている[1)]。ヒトにおける胎盤通過性は不明であるが、本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、妊娠中に胎盤を通過すると考えられる。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、サルで本剤の乳汁移行が認められている[2)]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	1～5%未満
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血、不快感、血腫、出血、そう痒感、腫脹、硬結、異常感覚、反応、熱感、浮腫、発疹）（52.4%）		
過敏症			そう痒症、不快感、舌のピリピリ感
臨床検査			ALT増加、AST増加
筋・骨格系			筋肉痛
神経系		浮動性めまい	
皮膚			斑状丘疹状皮疹

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

14.1.3 腹部、大腿部又は上腕部に、1回の投与でシリンジ内の全量を皮下投与すること。

14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。抗体産生を認めた患者の例数は少なく、抗体産生による、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性への影響は明らかではない[3)]（外国人データ）。

15.1.2 海外臨床試験において、本剤投与群220例中10例（4.5%）で基準値上限の1.5倍を上回る活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長が認められた。aPTT延長がみられた10例のうち、出血に関連する有害事象は2例に認められた。また、基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長は4例（1.8%）に認められた。プロトロンビン時間（国際標準比）の延長がみられた4例のうち、出血に関連する有害事象は1例に認められた[3)]。国内臨床試験では本剤投与群12例中基準値上限の1.5

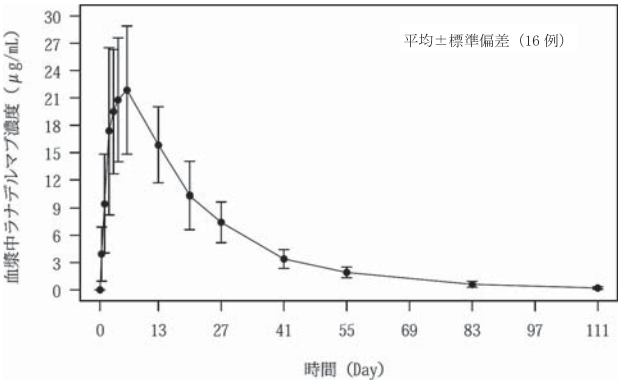
倍を上回るaPTTの延長又は基準値上限の2倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長はいずれも認められなかった[4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（16例）に本剤300mgを単回皮下投与したときの本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[5]。



日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のラナデルマブの血漿中濃度推移

日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のラナデルマブの薬物動態パラメータ

C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{last} (μg·day/mL)	AUC_{∞} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (L/day)	Vz/F (L)
21.91 (38)	5.67 [2.00, 6.11]	510.6 (30)	515.0 (30)	15.51 (9)	0.5826 (30)	13.03 (29)

幾何平均（幾何CV%）、t_{max}は中央値［最小値，最大値］

16.1.2 反復投与

日本人のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者（12例）にラナデルマブを2週間に1回300mg皮下投与したときの8～26週の本剤の血漿中トラフ濃度は以下のとおりであった。母集団薬物動態解析の結果、本剤反復投与したとき、約70日で定常状態に達すると予測された[6]。

日本人のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者における本剤反復皮下投与時のラナデルマブの血漿中トラフ濃度

	8週	14週	20週	26週
例数	12	12	11	12
血漿中トラフ濃度 (μg/mL)	23.63± 8.67	24.14± 9.58	24.61± 9.32	23.68± 6.79

算術平均値±標準偏差

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

成人及び12歳以上の小児のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者12例を対象として、52週間の非盲検非対照試験を実施した。本剤300mgを26週まで2週間に1回皮下投与し、26週間連続無発作であった被験者は26週以降52週まで4週に1回皮下投与することが可能とされた。主要評価項目である、有効性評価期間（26週間）に治験責任医師により確認されたHAE[注1]発作を発現しなかった（無発作状態を達成した）被験者の割合は41.7%（5/12例）であった[4]。副作用発現頻度は、66.7%（8/12例）であった。主な副作用は、注射部位反応50.0%（6/12例）であった[4]。

注1）HAE：Hereditary AngioEdema（遺伝性血管性浮腫）

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

成人及び12歳以上の小児のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫患者97例（本剤300mg 2週に1回投与群27例、本剤300mg 4週に1回投与群29例、プラセボ群41例）を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを2週間又は4週間に1回26週間皮下投与した。主要評価項目である、有効性評価期間（26週間）における、28日間あたりの治験責任医師により確認されたHAE発作の発現回数は下表のとおりであり、本剤各投与群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた[3]。

HAE発作の発現頻度（ITT集団）

	本剤300mg 4週に1回投与群 (29例)	本剤300mg 2週に1回投与群 (27例)	プラセボ群 (41例)
導入期におけるHAE発作発現頻度（回/28日）	3.71±2.51 3.00［1.0，10.5］	3.52±2.33 3.11［1.0，9.0］	4.02±3.27 3.00［1.0，14.7］
治療期におけるHAE発作発現頻度（回/28日）	0.60±0.80 0.45［0.0，2.9］	0.31±0.51 0.15［0.0，1.8］	2.46±2.08 1.69［0.0，8.3］
プラセボに対するHAE発作発現頻度の変化率（%）[注1)，注2)] ［95%CI］ 調整済みp値[注3)]	-73.27 ［-82.38，-59.46］ <0.001	-86.92 ［-92.83，-76.15］ <0.001	

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値［最小値，最大値］

注1）プラセボに対するHAE発作発現頻度の変化率（%）＝［本剤各投与群とプラセボ群の発作発現頻度（回/28日）の比-1］×100

注2）投与群及びベースライン時の発作発現率（回/日）を固定効果とし、投与期間中に観察された各被験者の投与期の観察日数の対数をオフセット変数としたPoisson回帰モデル

注3）有意水準両側5%、Bonferroniの方法により仮説検定の多重性を調整

本剤300mg 2週に1回投与群の副作用発現頻度は、70.4%〔19/27例〕であった。主な副作用は、注射部位疼痛（51.9%）であった。本剤300mg 4週に1回投与群の副作用発現頻度は、48.3%〔14/29例〕であった。主な副作用は、注射部位疼痛（31.0%）であった[3]（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は活性化された血漿カリクレインの基質切断活性に対する阻害薬であり、遺伝性血管性浮腫の急性発作の原因となるブラジキニンの過剰な放出を抑制する[7]。

18.2 薬理作用

18.2.1 *In vitro*薬理試験において、ラナデルマブのヒト血漿カリクレインによる合成ペプチド基質の加水分解反応に対する阻害定数（Ki）は0.125nMであった[7,8]。

18.2.2 *In vivo*ラット浮腫モデルにおいて、ラナデルマブは足蹠浮腫の誘導を用量依存的に阻害した[7,8]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラナデルマブ（遺伝子組換え）
（Lanadelumab（Genetical Recombination））〔JAN〕

分子式：$C_{6468}H_{10016}N_{1728}O_{2012}S_{48}$

本質：ラナデルマブは、ヒト血漿カリクレインに対する遺伝子組換え完全ヒトIgG1モノクローナル抗体であり、H鎖C末端のLysは除去されている。ラナデルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラナデルマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本と、213個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は遮光する必要があるため、外箱に入れて保存すること。

20.2 凍結を避けて、冷蔵庫（2～8℃）で保存すること。冷蔵庫から出した後は25℃以下で保存し14日以内に使用すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから､製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

1シリンジ

23．主要文献

1）ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績①（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.6）（社内資料）
2）ラナデルマブの非臨床薬物動態試験成績②（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.3）（社内資料）
3）ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.5.3.3、2.7.4.2、2.7.4.3、2.7.6.4）（社内資料）
4）ラナデルマブの遺伝性血管性浮腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.6）（社内資料）
5）ラナデルマブの薬物動態試験成績①（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.3）（社内資料）
6）ラナデルマブの薬物動態試験成績②（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2）（社内資料）
7）ラナデルマブの非臨床薬理試験成績（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）（社内資料）
8）Kenniston JA．et al．J Biol Chem．2014；289 (34)：23596-23608.

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊＊2022年5月改訂（第3版）
＊2021年4月改訂（第2版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87449

遺伝性血管性浮腫発作抑制用　血漿カリクレイン阻害剤
ベロトラルスタット塩酸塩カプセル

承認番号	30300AMX00031000
販売開始	2021年4月

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

処方箋医薬品注)

オラデオカプセル150mg

ORLADEYO Capsules 150mg

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2.　**禁忌（次の患者には投与しないこと）**
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.　組成・性状

3.1 組成

販売名	オラデオカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 ベロトラルスタット塩酸塩172.5mg （ベロトラルスタットとして150mg）
添加剤	部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、青色2号

3.2 製剤の性状

販売名	オラデオカプセル150mg	
剤形	硬カプセル	
色	キャップ：青 ボディ：白	
外形・大きさ	表面 	号数：1号 総重量：約322 mg 内容物：約246 mg
識別コード	BCX150	

4.　効能又は効果
遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5.　効能又は効果に関連する注意
臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

6.　用法及び用量
通常、成人及び12歳以上の小児には、ベロトラルスタットとして150mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。

8.　重要な基本的注意
8.1 患者又はその家族に以下の内容を十分に説明し、理解を得た上で使用すること。
（1）急性発作の治療を目的に本剤を服用しないこと。
（2）本剤にはQT延長を含めた安全性の懸念があること。
8.2 QT延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与前及び投与中は、心電図検査を行うなど患者の状態を十分に確認すること。また、QT延長を起こしやすい患者や、本剤の血中濃度が上昇する可能性のある患者では、QT延長等の副作用があらわれやすくなるので特に注意すること。［9.1.1、9.3.1、10.2、16.6.3参照］

9.　特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 QT延長又はその既往歴のある患者、QT延長を起こしやすい患者（不整脈、虚血性心疾患、低カリウム血症等の患者）
QT延長が悪化する又はあらわれるおそれがある。［8.2、10.2参照］

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B、C）のある患者
本剤の血中濃度が上昇し、QT延長があらわれやすくなるおそれがある。［8.2、10.2、11.1.2、16.6.2、17.3.1参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
ラット及びウサギで胎盤を通過することが確認されている。ラットの胚・胎児発生に関する試験で妊娠6～17日に本剤の臨床曝露量（150mgを1日1回投与）の8.6倍の曝露がみられた用量を投与したとき、妊娠の維持や分娩、胚・胎児発生、生存又は成長には影響を及ぼさなかった。ウサギの胚・胎児発生に関する試験で妊娠7～19日に本剤の臨床曝露量（150mgを1日1回投与）の1.5倍の曝露がみられた用量を投与したとき、胚・胎児発生、生存、成長には影響を及ぼさなかった[1]。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
授乳14日目の仔ラットの血漿中にベロトラルスタットが母体血漿中の約5%の濃度で検出された[2]。

9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

10.　相互作用
本剤は主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される（*in vitro*）。［16.4参照］
また、本剤はP-糖蛋白質及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり、P-糖蛋白質、CYP2D6及びCYP3A4の阻害作用を有する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン［16.7.1参照］	シクロスポリンの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	シクロスポリンがP-糖蛋白質、BCRP、及びCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP3A4で代謝される薬剤 ミダゾラム、アムロジピン等［16.7.2、16.7.3参照］	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はCYP3A4を中程度に阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度を上昇させると考えられる。
CYP2D6で代謝される薬剤 デキストロメトルファン等［16.7.4参照］	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はCYP2D6を阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度が上昇すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン［16.7.5参照］	本剤の併用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はP-糖蛋白質を阻害するため、P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇すると考えられる。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈薬等［8.2、9.1.1、9.3.1参照］	QT延長があらわれるおそれがある。	併用によりQT延長作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（3.8%）

11.1.2 QT延長（頻度不明）［9.3.1、16.6.2、17.3.1参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上10%未満	1%以上5%未満
消化器	腹痛、下痢、鼓腸	上腹部痛、胃食道逆流性疾患、嘔吐
皮膚および皮下組織障害		発疹
肝臓		ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、アンドロゲン製剤の投与歴のある患者に基準範囲上限の3倍を超えるALTの上昇が認められている[3]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬理試験において、Kチャネル遮断作用、Naチャネル遮断作用及びCaチャネル遮断作用が認められた[4]。

15.2.2 ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験において、本剤投与後に、複数の器官・組織にリン脂質症に関連する所見（マクロファージ及び組織球系細胞の空胞化／泡沫化）が認められた[5]。

16. 薬物動態

＊16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人6例に本剤87mg[注3)]を単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6]。

単回投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[注1)] (時間)	$AUC_{0\text{-}96h}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (時間)
幾何平均値（変動係数%）[a]	37.9 (24)	4.99 (2.00-5.00)	553 (23)	55.6 (26)

注1）T_{max}は中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

外国人健康成人14例に本剤150mgを14日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]（外国人データ）。

反復投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[注2)] (時間)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (時間)
幾何平均値（変動係数%）[a]	158 (24.4)	2.50 (1.0-8.1)	2770 (24.0)	40 (32)

注2）T_{max}は中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人22例を対象に、高脂肪食摂取後に本剤300mg[注3)]を投与したとき、空腹時と比較してT_{max}（中央値）は空腹時が2時間であったのに対し、食後に5時間となり、3時間の遅延がみられたが、C_{max}及びAUCに変化はみられなかった[8]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人に本剤150mgを経口投与したときの本剤の血漿蛋白結合率は99%であった[9]（平衡透析法及びLC-MS/MS、外国人データ）。

16.4 代謝

本剤は主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される（*in vitro*）。［10.参照］

16.5 排泄

本剤300mg[注3)]を単回投与したとき、投与1,176時間までに尿中に8.1%、糞便中に77.4%排泄された。投与120時間までの検体で代謝物の検討が行われ、主な成分は未変化体であった（尿中に4.1%排泄されたうち未変化体は2.79%、糞便中に45.5%排泄されたうち未変化体は17.2%）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min未満）を有する被験者を対象に、本剤200mg[注3)]を単回投与したときの薬物動態を検討した。腎機能が正常（eGFR 80mL/min超）の被験者と比較して、C_{max}が39%増加したが、$AUC_{0\text{-}120h}$には差はみられなかった[10]（外国人データ）。血液透析を必要とする末期腎不全患者での薬物動態は検討されていない。

＊16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度、重度の肝機能障害（それぞれChild-Pugh分類A、B、C）を有する被験者に本剤150mgを単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、投与6時間後の各群の血漿中本薬非結合分率は、正常な肝機能の患者で1.10%、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者で1.24、1.57及び2.38%であった[9]（外国人データ）。［9.3.1、11.1.2、17.3.1参照］

本剤150mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}240h}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (時間)
正常	6	55.1±35	858±428	96.3±41.9
軽度	6	56.3±37.6	878±367	102±49.1
中等度	6	90.1±45	1,320±442	125±15.6
重度	6	64.5±36.3	730±261	125±41.8

平均値±標準偏差

本剤150mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ（続き）

肝機能障害の程度	例数	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害/正常肝機能)	
		C_{max}	$AUC_{0\text{-}240h}$
正常	6		
軽度	6	1.01 [0.54, 1.88]	1.04 [0.62,1.77]
中等度	6	1.77 [0.95, 3.29]	1.70 [1.00, 2.87]
重度	6	1.27 [0.68, 2.37]	0.95 [0.56, 1.61]

16.6.3 低体重の患者

ベロトラルスタットの母集団薬物動態解析において、体重が共変量として選択され、低体重の患者ではベロトラルスタットの血中濃度が上昇することが示唆された。［8.2参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人17例にシクロスポリン600mgを投与し、1時間後に本剤300mg[注3)]（臨床用量の約2倍）を投与したところ、非併用時と比較してベロトラルスタットのC_{max}が25%、$AUC_{0\text{-}72h}$が55%上昇した[11)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 ミダゾラム

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A4基質）4mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してミダゾラムのC_{max}が45%、$AUC_{0\text{-}48h}$が124%上昇した[12)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 アムロジピン

健康成人13例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回12日間反復経口投与し、アムロジピン（CYP3A基質）5mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してアムロジピンのC_{max}が45%、$AUC_{0\text{-}144h}$が77%上昇した[13)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 デキストロメトルファン

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、デキストロメトルファン（CYP2D6基質）30mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してデキストロメトルファンのC_{max}が196%、$AUC_{0\text{-}48h}$が178%上昇した[12)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 ジゴキシン

健康成人17例に本剤300mg[注3)]（臨床用量の約2倍）を定常状態になるまで1日1回8日間投与し、本剤300mg[注3)]投与1時間後にジゴキシン0.25mgを投与したところ、ジゴキシンのC_{max}が58%、$AUC_{0\text{-}72h}$が48%上昇した[11)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 トルブタミド

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、トルブタミド（CYP2C9基質）500mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してトルブタミドのC_{max}が19%、$AUC_{0\text{-}48h}$が73%上昇した[12)]（外国人データ）。

注3）本剤の承認された用法用量は「ベロトラルスタットとして150mgを1日1回経口投与する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第3相試験（APeX-J試験）

12歳以上のI型又はII型遺伝性血管性浮腫（HAE）患者19例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（本剤110mg[注)]、150mg、又はプラセボを1日1回経口投与）において、主要評価項目である投与24週時におけるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）は、本剤150mg投与群で1.11回、プラセボ群で2.18回であり、本剤150mg群でプラセボ群と比較して49%減少した（p=0.003）。

副作用は、本剤150mg投与群の33.3%（3/9例）に認められ、発現した副作用は上腹部痛、胃炎、傾眠、発熱、肝酵素上昇が各1例であった[14)]。

17.1.2 海外第3相試験（APeX-2試験）

12歳以上のI型又はII型遺伝性血管性浮腫（HAE）患者121例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（本剤110mg[注)]、150mg、又はプラセボを1日1回経口投与）において、主要評価項目である投与24週時におけるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）は、本剤150mg投与群で1.31回、プラセボ群で2.35回であり、本剤150mg投与群でプラセボ群と比較して44%減少した（p<0.001）。

副作用は、本剤150mg投与群の37.5%（15/40例）に認められ、主な副作用は、下痢（4例、10%）、消化不良（3例、7.5%）、鼓腸（3例、7.5%）、腹痛（2例、5.0%）、上腹部痛（2例、5.0%）であった[15)]（外国人データ）。

17.3 その他

17.3.1 Thorough QT試験

健康被験者40例を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験において、本剤治療用量（150mg、n=14）、高用量（450mg[注)]、n=14）、又はプラセボ（n=12）を14日間投与した際の最高血中濃度（C_{max}）及びプラセボ補正したQTcF（Fridericia法）は、本剤150mgを投与したとき158 ng/mL及び3.4msec（両側90%信頼区間：0.0, 6.8msec）であり、本剤450mg[注)]を投与したとき577ng/mL及び21.9msec（両側90%信頼区間：14.4, 29.4msec）であった[7)]（外国人データ）。［9.3.1、11.1.2、16.6.2参照］

注）本剤の承認された用法用量は「ベロトラルスタットとして150mgを1日1回経口投与する」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベロトラルスタットは経口投与可能な血漿カリクレイン阻害剤である。血漿カリクレインは、高分子量キニノーゲンを切断するセリンプロテアーゼであり、血管透過性を亢進させる強力な血管拡張物質であるブラジキニンを放出する。ベロトラルスタットは血漿カリクレイン活性を低下させ、遺伝性血管性浮腫患者における過剰なブラジキニン生成を制御する。

18.2 血漿カリクレイン選択的阻害作用

ベロトラルスタットの血漿カリクレインに対するIC_{50}は0.88 nmol/Lであった（*in vitro*）[16)]。

18.3 カリクレイン依存性ブラジキニン産生阻害作用

ベロトラルスタットはヒト臍帯静脈内皮細胞におけるカリクレイン依存性ブラジキニンの産生を阻害した［EC_{50}：5.56 nmol/L（平均）］（*in vitro*）[16)]。

18.4 ヒト血漿中のカリクレイン活性阻害作用

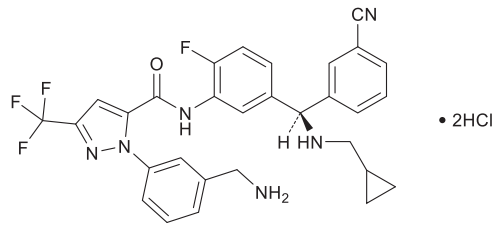
正常ヒト血漿中の血漿カリクレイン活性に対するベロトラルスタットの平均EC_{50}は5.4 nmol/Lであり、遺伝性血管性浮腫患者から採取した血漿では15.9 nmol/L（平均）であった（*ex vivo*）[16)]。

＊19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベロトラルスタット塩酸塩
（Berotralstat Hydrochloride）（JAN）

化学名：1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-(5-{(1*R*)-(3-cyanophenyl)[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-2-fluorophenyl)-3- (trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride

構造式：



分子式：$C_{30}H_{26}F_4N_6O$•2HCl

分子量：635.48

性　状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

PTP：（7カプセル×1）

＊23. 主要文献

1) 社内資料：妊娠ラット・ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.6.1）
2) 社内資料：授乳中ラットにおけるトキシコキネティクス試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.4.3.2.4）
3) 社内資料：アンドロゲン使用歴（2021年1月22日承認、CTD 2.7.4.5.1.3）
4) 社内資料：*In vitro*安全性薬理試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.4.1）
5) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.3）
6) 社内資料：薬物動態試験（101試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.3）
7) 社内資料：海外第1相試験（106試験，Thorough QT/QTc試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.11）
8) 社内資料：薬物動態試験（103試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.1）
9) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験（108試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.6）
10) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験（107試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.5）
11) 社内資料：薬物相互作用試験（105試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.8）
12) 社内資料：薬物相互作用試験（115試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）
13) 社内資料：薬物相互作用試験（112試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.9）
14) 社内資料：国内第3相試験（301試験，APeX-J試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.15）
15) 社内資料：海外第3相試験（302試験，APeX-2試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.16）
16) 社内資料：薬理試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439　東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社オーファンパシフィック
東京都港区芝浦1-1-1

26.2 販売元

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

**2020年10月改訂（第4版）
*2018年11月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87449

遺伝性血管性浮腫（HAE）治療用　選択的ブラジキニンB2受容体ブロッカー

処方箋医薬品[注)]

フィラジル®皮下注30mgシリンジ

FIRAZYR® subcutaneous injection 30mg syringe

イカチバント製剤

	承認番号	23000AMX00825000
*	薬価収載	2018年11月
*	**販売開始**	**2018年11月**
	国際誕生	2008年 7月

貯　　法：2～25℃で保存すること
使用期限：包装に表示されている期限内に使用すること
[注)] 注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

1シリンジ中（3.0mL）	成分	含量
有効成分	イカチバント酢酸塩（イカチバントとして）	34.14（30.00）mg
添加物	氷酢酸	3.96mg
	水酸化ナトリウム	1.92mg
	塩化ナトリウム	22.35mg
	注射用水	適量
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	
性状	無色～淡黄色澄明の液	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	0.9～1.2	

【効能・効果】

遺伝性血管性浮腫の急性発作

【用法・用量】

通常、成人にはイカチバントとして1回30mgを皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔をおいて1回30mgを追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

*【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 急性虚血性心疾患及び不安定狭心症の患者［虚血状態下ではブラジキニンB2受容体拮抗作用により、心機能低下と冠血流量減少が生じる可能性がある］

(2) 脳卒中後数週間以内の患者［本剤がブラジキニンの後期神経保護作用を弱める可能性がある］

2.重要な基本的注意

(1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

(2) シリンジの安全な廃棄方法について指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。

(3) 本剤の自己投与の適用が可能と判断された患者に対しては、遺伝性血管性浮腫の発作が喉頭に発現した場合、本剤の投与を行った後、直ちに医療機関に受診するよう患者に指導すること。

3.副作用

国内臨床試験において、総投与例8例中、7例（87.5%）に注射部位反応が認められた。本剤に起因すると思われる臨床検査値異常は認められなかった。

HAE患者を対象とした海外第Ⅲ相比較臨床試験において、総投与例113例中、110例（97.3%）に注射部位反応が認められた。

(1) **重大な副作用**

重篤な過敏症（頻度不明[注)]）：アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため、頻度不明。

**(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
消化器		悪心	
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	蕁麻疹
精神神経系		浮動性めまい、頭痛	
全身障害		発熱	
臨床検査		トランスアミナーゼ上昇	
投与部位	注射部位反応（内出血、血腫、灼熱感、紅斑、知覚低下、刺激感、しびれ感、浮腫、疼痛、不快感、そう痒感、腫脹、蕁麻疹及び熱感）（96.7%）		

4.高齢者への投与

高齢患者（65歳以上）では、非高齢患者（18～45歳）と比較して本剤の全身曝露量が増加する可能性があるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5.妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験では、着床前死亡率、着床後死亡率及び胚・胎児死亡率の上昇、出産遅延が認められた］

(2) 本剤投与中の授乳婦は授乳を避けること。［ヒト母乳中への移行は明らかではないが、3H-イカチバント酢酸塩を用いた動物試験（ラット）で、放射能の乳汁中への移行が確認されている。］

6.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。幼若ラットにイカチバントを連日投与した試

験では、雄で包皮分離遅延及び精巣毒性が、イカチバントを投与した雄と交配した非投与の雌で着床前死亡率の高値が認められている。

7.過量投与

海外臨床試験において、本剤90mg投与で認められた有害事象は、30mgの投与の有害事象と類似していた。また、3.2mg/kg（臨床用量の約8倍）を健康な被験者に静脈内投与した臨床試験では、一過性の紅斑、そう痒、潮紅及び低血圧が認められたが、処置は必要としなかった。

8.適用上の注意

(1) 本剤の投与は皮下投与のみとすること。

(2) 投与前：

投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色～淡黄色澄明の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

(3) 投与時：

①腹部に注射する。

②本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9.その他の注意

ラット及びイヌにイカチバントを連日皮下投与した試験において、精巣及び前立腺の萎縮、精子数の減少、テストステロン濃度の低下、卵巣の小型化、黄体の変性、前立腺分泌の低下、発育卵胞数の減少、乳腺の男性化、子宮萎縮が認められた。

これらの所見は、イカチバントを1日3回、週2回反復皮下投与したイヌでは認められなかった。

【薬物動態】[1-7]

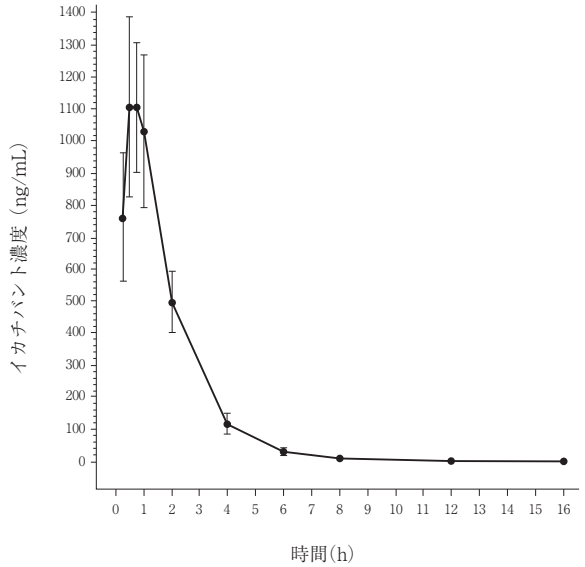
1.血中濃度

1) 単回投与

健康成人（12例）に本剤30mgを単回皮下投与したときの血中本薬濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)
1,190±261	0.63 [0.53, 1.03]	2,320±403	1.77±0.36	220±31.5	33.3±6.77

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［最小値、最大値］



また、本剤30mg皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、約97%であった（外国人データ）。

2) 反復投与（外国人データ）

健康成人（21例）に本剤30mgを6時間間隔で3回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、明らかな蓄積性は認められなかった。

測定時期	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{6h} (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
1回目	957±342	0.75 [0.50, 1.00]	2,001±568	2,073±584	1.16±0.19	259±69.3	26.0±8.72
2回目	1,117±295	0.51 [0.50, 1.00]	2,125±522	−	1.06±0.13	−	−
3回目	992±245	0.51 [0.50, 0.81]	2,046±530	−	1.07±0.13	−	−

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［最小値、最大値］、−：未算出

2.血漿タンパク結合率

*In vitro*試験において、本剤のヒト血漿タンパク結合率は44%であった。

3.代謝及び排泄

本剤は、ペプチド分解酵素によって代謝されると考えられる。本剤の静脈内投与後、未変化体として排泄される割合は投与量の10%未満であった（外国人データ）。

4.薬物相互作用

*In vitro*試験において、本剤は、主要チトクロームP450アイソザイム（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4）を阻害せず、CYP1A2及び3A4を誘導しなかった。

5.特別な集団

1) 肝機能障害患者（外国人データ）

肝機能障害（Child-Pugh 5～12）を有する被験者及び肝機能障害を有していない被験者で、イカチバント0.15mg/kg/日を3日間持続点滴静注したときの曝露量に差異は認められなかった。

2) 性別及び年齢の影響（外国人データ）

本剤を女性被験者に投与したとき、平均$AUC_{0\text{-}6}$及び平均C_{max}は男性被験者と比較し、約26%増加した。本剤を高齢者（65～82歳）に投与したとき、$AUC_{0\text{-}6}$及びC_{max}は非高齢者（18～64歳）と比較し、それぞれ約59%及び36%増加した。

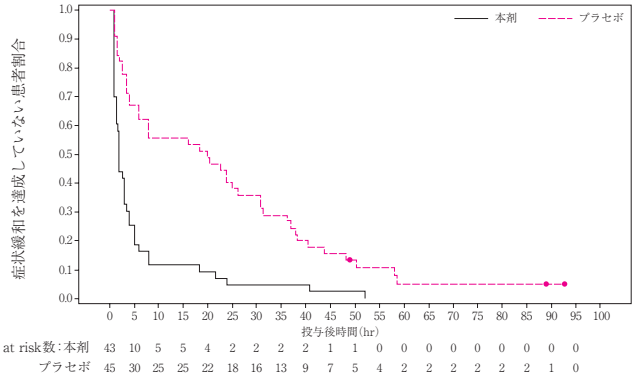
【臨床成績】[8,9]

1.海外第Ⅲ相試験（HGT-FIR-054試験）

18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に、遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する本薬の有効性及び安全性の検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。主要評価項目である、喉頭浮腫以外のITT集団［皮膚・腹部の発作］における患者のVASスコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）は下表、症状緩和をイベントとしたKaplan-Meierプロットは下図のとおりであり、プラセボに対する本剤の有効性が検証された。

	本剤群（43例）	プラセボ群（45例）
TOSRの中央値［95%CI］（時間）	2.0 [1.5, 3.0]	19.8 [6.1, 26.3]
p値[a)]	＜0.001	

a）Peto-Peto Wilcoxon検定、有意水準両側5%



2.国内臨床試験（SHP-FIR-301試験）

18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者（8例）を対象に、遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。主要評価項目である、TOSRの中央値［95％信頼区間］は、1.75時間［1.00, 2.50］であった。

【薬効薬理】

1.作用機序

遺伝性血管性浮腫では、C1エステラーゼインヒビター（C1-INH）の欠損や機能低下によりブラジキニンの濃度が上昇する。ブラジキニンはブラジキニン2（B2）受容体と結合し、血管拡張や血管透過性の亢進を引き起こし、血管性浮腫が発症すると考えられている。本剤はB2受容体に対する選択的な競合的拮抗薬であり、そのB2受容体親和性（Ki=2nM）はブラジキニン1（B1）受容体に対する親和性（Ki=1.2μM）の600倍である[10]。

2.薬理作用

⑴ 本剤の静脈内投与により、C1-INH欠損マウスにおいて亢進した血管透過性は抑制された[11]。

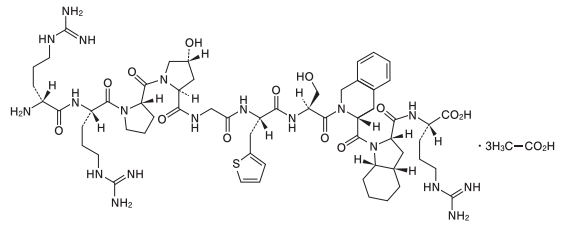
⑵ 本剤の静脈内投与により、ブラジキニンを負荷投与した健康成人において認められた、血圧低下、血管拡張及び反射性頻脈は阻害された（海外データ）[12]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イカチバント酢酸塩（Icatibant Acetate）（JAN）

化学名：D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-(R)-4-hydroxy-L-prolylglycyl-3-(thiophen-2-yl)-L-alanyl-L-seryl-(R)-[(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)carbonyl]-(2S,3aS,7aS)-[(hexahydroindolin-2-yl)carbonyl]-L-arginine triacetate

構造式：



分子式：$C_{59}H_{89}N_{19}O_{13}S \cdot 3C_2H_4O_2$

分子量：1,484.68

性　状：本品は白色の粉末である。

*【承認条件】

1.医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2.遺伝性血管性浮腫の急性発作について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

フィラジル皮下注30mgシリンジ：3.0mL×1シリンジ、3.0mL×3シリンジ

【主要文献】

1）SHP-FIR-101試験（社内資料）

2）JE049-1102試験（社内資料）

3）HGT-FIR-065試験（社内資料）

4）JE049-0310試験（社内資料）

5）JE049-9103試験（社内資料）

6）JE049-0331試験（社内資料）

7）JE049-2001試験（社内資料）

8）William R. Lumry et al.：Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, Vol. 107：529-537

9）秀道広　他：アレルギー, 67(2), 139-147, 2018

10）非臨床試験報告書（社内資料）

11）E. D. Han Lee et al.：Immunology Letters, 2003, Vol. 89：155-160.

12）JE049-1001試験（社内資料）

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

**【製造販売元】

武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

D1

CSL Behring

**2019年10月改訂（第22版）
*2019年８月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
８７６３４３

血漿分画製剤（乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤）

特定生物由来製品
処方箋医薬品注)

ベリナート® P 静注用500

パスツリゼーション（液状加熱）――60℃、10時間処理――

Berinert® P I.V.Injection 500

承認番号	22100AMX00056
薬価収載	2009年３月
販売開始	1990年９月
再審査結果	2011年７月
効能追加	2017年３月

0719　　BT615

*貯　　法：凍結を避けて30℃以下で保存
*使用期限：36箇月、使用の期限は外箱に表示
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【 禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組成・性状 】

1. 組成

成　分		1バイアル中の分量	備　考
		10mL	
有効成分	人C１-インアクチベーター	500国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、オーストリア 採血の区分注)：非献血
添加物	グリシン	100mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	30mg	
	塩化ナトリウム	85mg	

本剤には溶解液として日局注射用水10mLが添付されている。
注）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

本剤は、白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日局注射用水10mL）全量で溶解した場合、１mL中にヒトC１-インアクチベーター50国際単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤となる。
pH：6.5～7.5
浸透圧比：約１（生理食塩液に対する比）

【 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

【 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。

○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。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴溶血性・失血性貧血の患者［ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。］
⑵免疫不全患者・免疫抑制状態の患者［ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。］

2. 重要な基本的注意

［患者への説明］
本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。
⑴本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV及びHAVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルスB19についてもNATによるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。
その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

⑵現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト･ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
⑶肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
⑷頻回輸注した場合、患者の血清中にC１-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。
⑸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を投与する場合、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、発作に備え適切な対応がとれるよう体制を整えておくこと。

3. 副作用

遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした国内での臨床試験において、総投与例７例中、本剤との因果関係が疑われる副作用は認められなかった。また、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常も認められなかった。[1,2]なお､国外では過敏症が２例報告されている。（承認時）

遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした市販後の使用成績調査において、77例中２例にALT（GPT）、Al-Pの上昇各２件、AST（GOT）、γ-GTPの上昇、好酸球増多各１件が報告された。（再審査終了時）

⑴重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)…ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、蕁麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。

⑵その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、発熱、発赤等
投与部位	注射部位反応

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

調製時：
⑴溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。
⑵他剤との混合注射は避けることが望ましい。
⑶本剤は溶解後ただちに使用すること。
⑷一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

8. その他の注意

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後でのCapillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために本剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用法・用量）

【 薬物動態 】[3)]

遺伝性血管性浮腫患者に本剤を投与したときの最高血中濃度到達時間、血中半減期、回収率、上昇率は以下のとおりである（外国人データ）。

		18歳未満（６例）	18歳以上(19例)
投与量（国際単位/kg）	平均±標準偏差	16.2±4.9	15.2±3.3
最高血中濃度到達時間(hr)	中央値（範囲）	0.6(0.1－2.0)	1.0(0.3－32.0)
血中半減期（hr）		32.9(7.3－70.5)	39.1(19.4－90.4)
回収率（%）[注1)]		98.2(69.2－106.8)	74.8(57.2－195.9)
上昇率(%/国際単位/kg)[注2)]		2.2(1.7－2.6)	2.0(1.5－5.1)

注１）理論的上昇期待値に対する実測上昇値の百分率
注２）投与後のC１-インアクチベーター活性が最高に達した時点の上昇率

【 臨床成績 】[1,2)]

遺伝性血管性浮腫患者のうち急性発作を発症した患者３例に1,000～2,500国際単位を投与した臨床試験において、全症例とも有効以上であった。

【 薬効薬理 】[4～6)]

C１-インアクチベーターの作用
C１-インアクチベーターは分子量105kDaの糖蛋白で、補体成分C１r及びC１sの他、血液凝固･線溶系の第XIIa因子、第XIa因子、プラスミン及びカリクレインに対して阻止作用を有する。C１-インアクチベーターは、１対１のモル比で前述の活性物質と複合体を形成することによって、その活性を阻害する。

【 取扱い上の注意 】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【 包　装 】

500国際単位１バイアル
（日局注射用水　10mL×１バイアル、薬液用両刃針添付）

【 主要文献 】

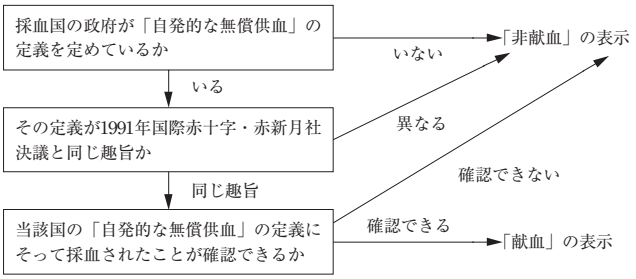
１）児玉順三　他：診療と新薬，**24**(10)，2041，1987
２）笹田昌孝　他：産婦人科の進歩，**42**(１)，124，1990
３）Martinez-Saguer, I., et al.：Transfusion，**50**(２)，354，2010
４）Agostoni, A., et al.：J. Allergy Clin. Immunol.，**114**(３)，S51，2004
５）Cicardi, M., et al.：Springer Semin. Immun.，**27**(３)，286，2005
６）Davis III, A.E., et al.：Mol. Immunol.，**45**(16)，4057，2008

【 文献請求先 】

CSLベーリング株式会社
くすり相談窓口
** 〒107-0061　東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号
☎0120-534-587

【 献血又は非献血の区別の考え方 】

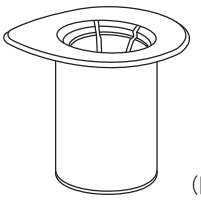
献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



［ベリナートP静注用500の使用方法］

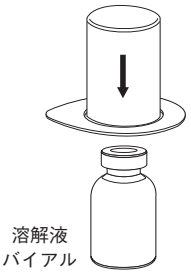
1. 薬剤バイアル及び溶解液バイアルを室温に戻す。両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

2. 溶解器（薬液用両刃針）のシールを完全にはがして開封する。ブリスター包装から取り出さないこと。（図1）



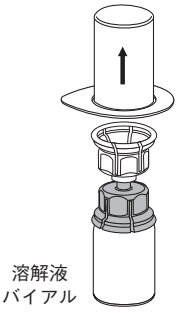
（図1）

3. 溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器をブリスター包装に入れたままの状態で取り、青色側アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺しこむ。（図2）



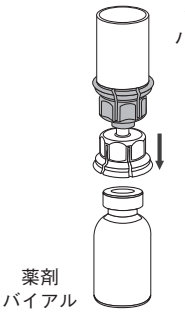
（図2）

4. ブリスター包装の縁をつかみ、ブリスター包装のみを垂直に引き上げ、溶解器から慎重に取り外す。このとき、溶解器を一緒に引き上げないよう注意する。（図3）



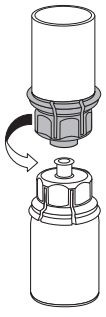
（図3）

5. 薬剤バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器を付けた溶解液バイアルを逆さまにして、バイアル全体をしっかりと握り、溶解器の透明側アダプターの穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む。このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行します。（図4）



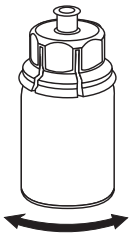
（図4）

6. 片手で青色の部分をつかみ、もう片方の手で透明な部分をつかみ、慎重に回して二つに分ける。（図5）



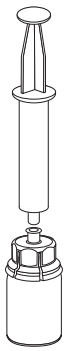
（図5）

7. 透明な部分を付けたまま、薬剤バイアルを泡立てないように緩やかに揺り動かして完全に溶解する。バイアルを振らないこと。（図6）



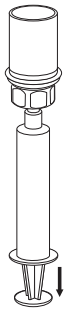
（図6）

8. 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器を溶解器のルアーロックに接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。（図7）



（図7）

9. 注射器のプランジャーを押したまま、薬剤バイアルごと全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。（図8）



（図8）

10. 薬液が注射器の中に移行したら、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態で、溶解器を注射器から取り外す。（図9）



（図9）

**製造販売（輸入）：
CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目2番3号

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：凍結を避けて 30℃以下で保存
有効期間：製造日から 12 箇月

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤（乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤）
特定生物由来製品、処方箋医薬品注）

ベリナート®皮下注用 2000

Berinert® S.C. Injection 2000

承認番号	
販売開始	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1 バイアル中の分量	備考
有効成分	人 C1-インアクチベーター	2000 国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国 採血の区分注）：非献血 及び 採血国：ドイツ 採血の区分注）：献血
添加剤	グリシン	40mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	10mg	
	塩化ナトリウム	34mg	
添付溶解液（日局注射用水）		4mL	

注）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.2 製剤の性状

性状	本剤は、白色～淡黄色の粉末であり、表示量に従い添付の注射用水で溶解した場合、無色澄明～僅かに白濁した液剤となる。
pH	6.5～7.5
浸透圧比	約 1.7（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。
通常、1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

投与間隔は原則 3～4 日間隔とすること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。
その後の製造工程である 60℃、10 時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV 等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しない HAV、ヒトパルボウイルス B19 をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。
血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.1、9.1.2、9.5 参照］

8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしな

がら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.4 肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.5 頻回輸注した場合、患者の血清中に C1-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。

8.6 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。

8.6.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。［8.2 参照］

9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。［8.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。［8.2 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

8 歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、じん麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑［18.7%］、疼痛［16.8%］、内出血［9.3%］、反応［8.4%］、硬結［6.5%］、腫脹［4.7%］、出血［3.7%］、血腫［3.7%］、そう痒感［1.9%］、発疹［1.9%］、分泌物［0.9%］、熱感［0.9%］、冷感［0.9%］、浮腫、じん麻疹）（43.0%）		
免疫系障害		じん麻疹	過敏症、そう痒症、発疹
感染症及び寄生虫症			上咽頭炎
神経系障害			浮動性めまい

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 本剤の溶解及び注射器への吸引は衛生的な環境で行うこと。

14.1.3 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.4 他剤と混合しないこと。

14.1.5 本剤は溶解後速やかに使用することが望ましいが、すぐに投与しない場合は、バイアル内で室温保存（30℃以下）し、8 時間以内に使用しない場合は廃棄すること。本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射器に吸引後、投与前に微粒子又は変色の有無を目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。

14.2.2 本剤は腹部等に皮下投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後での Capillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために静注用 C1-インアクチベーター製剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用法・用量）

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人遺伝性血管性浮腫（HAE）患者 9 例における本剤 60 国際単位（IU）/kg 週 2 回 16 週間皮下投与後の実測値に基づく定常状態での C1-インアクチベーター活性の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）
C_{trough} (%) 注 1)	59.8 (19.5)
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (%･hr)	5317 (1348)

C_{trough}= 血漿中 C1-インアクチベーター活性トラフ値、$AUC_{0\text{-}\tau}$= 投与後 0 時間から投与期間終了時までの血漿中 C1-インアクチベーター活性―時間曲線下面積
注 1）最終投与前の濃度

本剤の薬物動態は母集団薬物動態解析を用いて検討した（外国人データ）。母集団薬物動態解析に基づく本剤 60 IU/kg 週 2 回皮下投与後の C1-インアクチベーター活性の薬物動態パラメータを以下に示す。
日本人 HAE 患者の薬物動態は外国人と同様であり、人種は統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

薬物動態パラメータ	平均値	95% CI
CL (mL/hr/kg) 注 2)	1.03	0.90-1.17
Vd (L/kg) 注 2)	0.05	0.04-0.06
Bioavailability (%)	42.7	35.2-50.2
C_{max} (%) 注 3)	60.7 注 4)	31.8-128 注 5)
C_{trough} (%) 注 3)	48.0 注 4)	25.1-102 注 5)
T_{max} (hr) 注 3)	58.7 注 6)	23-134 注 5)
Half-life (hr) 注 7)	68.7 注 6)	24.0-251 注 5)
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (%･hr) 注 3)	2540 注 4)	837-7670 注 5)

CI= 信頼区間、CL= クリアランス、Vd= 分布容積、C_{max}= 最高血漿中 C1-インアクチベーター活性、C_{trough}= 最低（トラフ）血漿中 C1-インアクチベーター活性、T_{max}=C_{max} 到達時間、$AUC_{0\text{-}\tau}$= 投与後 0 時間から投与期間終了時までの血漿中 C1-インアクチベーター活性―時間曲線下面積
注 2）体重の中央値 80.7kg に基づき算出
注 3）定常状態での薬物動態パラメータ
注 4）幾何平均値
注 5）2.5～97.5 パーセンタイル
注 6）中央値
注 7）見かけの半減期

性別、人種又は腎機能障害や肝機能障害を有する特定の患者集団を対象とした薬物動態試験は実施していない。母集団薬物動態解析（年齢範囲：8～72 歳）において体重は統計的に有意な共変量であったが、年齢及び人種は有意な共変量ではなかった [1]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

遺伝性血管性浮腫（HAE）1 型又は 2 型の患者 9 例を対象とした多施設共同非ランダム化非盲検単一群試験において、主要評価項目の 1 つである期間で調整した HAE 発作頻度（1 ヵ月あたりの HAE 発作回数）の平均（標準偏差）は、導入期の 3.69（1.091）回／月から治療期（本剤 60 国際単位/kg 週 2 回 16 週間皮下投与）において 0.30（0.482）回／月に減少した [2]。
副作用は、計 3 例に認められ、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位疼痛及び倦怠感各 1 例であった [3]。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

遺伝性血管性浮腫（HAE）1 型又は 2 型の患者 90 例を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験（4 通りの投与群注 1) のいずれか 1 つに従い、連続する治療期 1 及び治療期 2 で本剤［40 国際単位（IU）/kg 注 2) 又は 60 IU/kg］又はプラセボ注 3) を週 2 回 16 週間皮下投与）において、主要評価項目である期間で調整した HAE 発作頻度の最小二乗平均（標準誤差）は、プラセボ投与の 4.03（0.263）回／月から本剤 60 IU/kg 投与で 0.52（0.261）回／月に減少し、その差は統計的に有意であった（p<0.001）。本剤 40 IU/kg 注 2) 投与では、プラセボ投与の 3.61（0.327）回／月から 1.19（0.327）回／月に減少した（p<0.001）[2, 4]。
副作用は、本剤投与期において 86 例中 29 例（33.7%）（40 IU/kg 及び 60 IU/kg 投与期においてそれぞれ 43 例中 14 例［32.6%］及び 43 例中 15 例［34.9%］）に発現し、プラセボ投与期において 86 例中 22 例（25.6%）に発現した。主な副作用は、注射部位紅斑（本剤 40 IU/kg［43 例］、60 IU/kg［43 例］、プラセボ投与［86 例］でそれぞれ 7 例［16.3%］、8 例［18.6%］、12 例［14.0%］）、注射部位疼痛（7 例［16.3%］、7 例［16.3%］、9 例［10.5%］）、注射部位硬結（3 例［7.0%］、4 例［9.3%］、2 例［2.3%］）、注射部位内出血（2 例［4.7%］、3 例［7.0%］、5 例［5.8%］）、注射部位腫脹（1 例［2.3%］、4 例［9.3%］、4 例［4.7%］）、注射部位浮腫（5 例［11.6%］、0 例、3 例［3.5%］）であった [5]。

注 1）・プラセボ（0.12 mL/kg）→本剤 40 IU/kg（0.08 mL/kg）
・本剤 40 IU/kg（0.08 mL/kg）→プラセボ（0.12 mL/kg）
・プラセボ（0.08 mL/kg）→本剤 60 IU/kg（0.12 mL/kg）
・本剤 60 IU/kg（0.12 mL/kg）→プラセボ（0.08 mL/kg）
注 2）本剤の承認された用量は 60 IU/kg である。
注 3）本剤の添加剤及びアルブミンを注射用水で溶解（0.12 mL/kg 又は 0.08 mL/kg)

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）

遺伝性血管性浮腫（HAE）1 型又は 2 型の患者 126 例を対象とした多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験（本剤 40 国際単位［IU］/kg 注 4) 又は 60 IU/kg を週 2 回最長 52 週間又は最長 140 週間［米国の被験者のみ］皮下投与注 5)）において、副作用は 60 IU/kg 投与で 70 例中 32 例（45.7%）に認められ、主な副作用は、注射部位紅斑 12 例（17.1%）、注射部位疼痛 10 例（14.3%）、注射部位反応 8

例（11.4%）及び注射部位内出血 7 例（10.0%）であった[6,7]。

注 4）本剤の承認された用量は 60 IU/kg である。
注 5）治療期 1（固定用量期）：24 週間
治療期 2（用量調整期）：28 週間
継続投与期（米国の被験者のみ）：最長 88 週間

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

C1-インアクチベーターは分子量 105kDa の糖蛋白であり、プロテアーゼ C1r 及び C1s を不活化することで補体活性化経路を阻害する。また、血液凝固第 XIIa 因子、血漿カリクレインに対して阻害作用を有する。本剤は遺伝性血管性浮腫において欠如している C1-インアクチベーターを補充することにより治療効果を示す[8,9]。

18.2 血漿中補体活性への影響

ヒト又はラット血漿を用い、両受容体で被覆したヒツジ赤血球の溶解を指標とした *in vitro* 試験において、本剤の補体阻害活性が認められた[10]。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

22. 包装

1 バイアル（日局注射用水 4mL×1 バイアル付）

23. 主要文献

1) 社内資料：臨床薬理試験（yyyy 年 mm 月 dd 日承認、CTD2.7.2.3）
2) 社内資料:臨床概要(yyyy 年 mm 月 dd 日承認、CTD2.7.3.2 及び 2.7.3.3）
3) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（CSL830_3003）（yyyy 年 mm 月 dd 日承認、CTD2.7.6.5）
4) Longhurst, H., et al.：New Engl. J. Med., 376(12), 1131, 2017
5) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（CSL830_3001）（yyyy 年 mm 月 dd 日承認、CTD2.7.6.3）
6) Craig, T., et al.：J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 7(6), 1793, 2019
7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（CSL830_3002）（yyyy 年 mm 月 dd 日承認、CTD2.7.6.4）
8) Agostoni, A., et al.：J. Allergy Clin. Immunol., 114(3), S51, 2004
9) Davis III, A.E., et al.：Mol. Immunol., 45(16), 4057, 2008
10) 社内資料：薬理試験の概要（yyyy 年 mm 月 dd 日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

CSL ベーリング株式会社
くすり相談窓口
〒107-0061 東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号
電話：0120-534-587

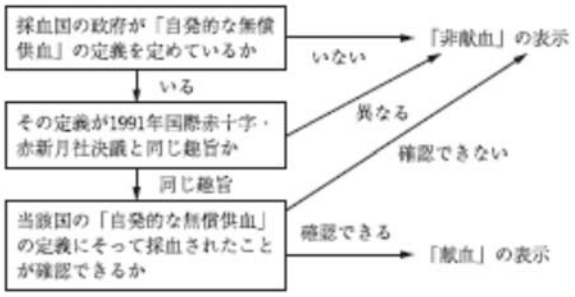
26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

CSL ベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号

[献血又は非献血の区別の考え方]

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



目次

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.2.1 効能又は効果（案） 2
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 2
1.8.2.3 参考文献 3

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、C1-インアクチベーター（C1-INH）タンパクの産生に影響を及ぼす常染色体顕性の疾患である［Gower et al, 2011］。HAE は、顔面、体幹若しくは四肢の皮下組織、又は呼吸器、消化管若しくは尿生殖器の粘膜下組織に発現する予測不能で再発性の浮腫発作を臨床的特徴とし［Bork et al, 2006；Zuraw et al, 2013］、発作は、疼痛、外観の損傷及び身体の機能不全を伴う可能性があり、時には死に至ることもある［Davis, 2008］。HAE の病型は主に 2 つあり、HAE 1 型（患者の約 85%）は正常に機能する C1-INH タンパク濃度が低く、HAE 2 型（患者の約 15%）では C1-INH タンパク濃度は「正常」であるものの機能異常を呈する。血清中の補体第 4 成分（C4）タンパク量が低く、C1-INH タンパク量又は C1-INH 活性が認められない、若しくは著しく減少している場合に HAE と確定診断される［Gompels et al, 2005］。

HAE の急性発作の発症抑制に関し、本剤の皮下投与による C1-INH 補充療法の有効性及び安全性は、以下の第 3 相試験 3 試験で評価されている。

CSL830_3001 試験

海外で実施した CSL830_3001 試験（以下、3001 試験）は、青少年期（12 歳以上）及び成人 HAE 被験者の発作予防を目的として本剤を皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験である。スクリーニング期、導入期、治療期 1 及び治療期 2 の 4 パートで構成され、各治療期に本剤（40 IU/kg 及び 60 IU/kg）又はプラセボを週 2 回 16 週間皮下投与した。主要評価項目は期間で調整した HAE 発作頻度とした。

期間で調整した HAE 発作頻度は、40 IU/kg で 1.19 回／月（プラセボ：3.61 回／月）、60 IU/kg で 0.52 回／月（プラセボ：4.03 回／月）に減少した。有効性の主要な解析では、プラセボ投与と比較して本剤 40 IU/kg 又は 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により期間で調整した HAE 発作頻度が統計的に有意に減少することが示された。本剤 40 IU/kg と 60 IU/kg の HAE 発作頻度の差は統計的に有意ではなかった。

安全性において、有害事象が発現した被験者の割合は 40 IU/kg 投与（67.4%）、60 IU/kg 投与（69.8%）及びプラセボ投与（66.3%）で同程度であった。主な有害事象は注射部位反応であった。有害事象の大部分は非重篤、軽度で、転帰は回復であった。

CSL830_3002 試験

海外で実施した CSL830_3002 試験（以下、3002 試験）は、3001 試験の継続試験として長期の安全性及び有効性評価を目的とした非盲検試験である。3002 試験の結果、HAE 発作の長期予防

における本剤皮下投与の有効性を支持しており、この有効性は 2 年を超えて維持されることが示された。また、年齢群別の部分集団解析において、8 歳以上の小児被験者及び高齢被験者で認められた有効性は、試験対象集団全体の結果と同等であった。

3002 試験での安全性評価の結果は 3001 試験で認められた結果と概ね一致していた。4 ヵ月ごとの期間による有害事象の解析では、各期間に報告された有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度及び重症度に大きな差はなかった。本剤の長期使用に伴う安全性の懸念はないことが示された。また、8 歳以上の小児被験者及び高齢被験者で認められた安全性は、試験対象集団全体の結果と概ね一致していた。

CSL830_3003 試験

国内で実施した CSL830_3003 試験（以下、3003 試験）は、HAE 日本人被験者（青少年期［12 歳以上］及び成人）を対象として、HAE 発作予防を目的として本剤 60 IU/kg を週 2 回皮下投与したときの有効性、薬物動態／薬力学及び安全性を検討する第 3 相、多施設共同、非盲検、非ランダム化、単一群試験である。本試験の試験デザイン（用法及び用量、投与期間、導入期の設定、ベースラインの HAE 発作頻度の設定、自己投与など）は 3001 試験に基づいている。有効性の主要評価項目は期間で調整した HAE 発作頻度とした。3003 試験では 60 IU/kg 投与のみを検討した。この用量は、3001 試験で 40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で高い有効性が示され、他の国・地域で承認されている用量であることに基づき決定された。

3003 試験の有効性の結果は、ピボタル試験である 3001 試験の有効性の結果と同等であり、期間で調整した HAE 発作頻度は導入期の 3.69 回／月から本剤治療期には 0.30 回／月に減少した。本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、導入期と比較して本剤治療期に日本人被験者の期間で調整した HAE 発作頻度が、探索的に実施した統計解析結果からも有意に減少したことが示された。3003 試験の主要評価項目は、薬物動態を含む複数の副次評価項目により支持され、3001 試験で得られた結果とも同等であった。

3003 試験の安全性の結果は、海外試験の結果と一致していた。日本人被験者と外国人被験者で本剤の安全性プロファイルの差異は認められず、本剤投与に対する日本人集団に特有の安全性の懸念は特定されなかった。

結論

日本人及び外国人の HAE 被験者（HAE 1 型及び 2 型）において、本剤投与により HAE 発作の発症が抑制され、一貫した安全性も示された。よって、本剤の効能又は効果（案）を「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」と設定した。

1.8.2.3　参考文献

Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med. 2006;119(3):267-74.

Davis AE, 3rd. New treatments addressing the pathophysiology of hereditary angioedema. Clin Mol Allergy. 2008;6:2.

Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clin Exp Immunol. 2005;139(3):379-94.

Gower R, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, et al. Hereditary angioedema caused by C1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. World Allergy Organ J. 2011;4(2 Suppl):S9-S21.

Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(6):1491-3.

目次

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.3.1 用法及び用量（案） 2
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 2
1.8.3.3 参考文献 3

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。
通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

CSL830_2001 試験（以下、2001 試験）では、遺伝性血管性浮腫（HAE）被験者に本剤の 3 用量（固定用量）を皮下投与（1,500 IU、3,000 IU 又は 6,000 IU を週 2 回 4 週間）したときの薬物動態、薬力学及び安全性を評価した。主要評価項目は、モデリング&シミュレーションに基づく本剤の各用量の 4 週時点（定常状態）での C1-インアクチベーター（C1-INH）活性トラフ値であった。

2001 試験において、4 週時点での C1-INH 活性トラフ値は、モデルから算出された値と実測値は同様であった。3,000 IU 投与（体重 75 kg で換算した体重調整用量で 40 IU/kg）により、定常状態での C1-INH 活性トラフ値が HAE 発作予防の閾値とされる約 40%［Späth et al, 1984］を超えた［Zuraw et al, 2015］。60 IU/kg（体重 75 kg で 4,500 IU に相当）週 2 回の投与法では、定常状態での C1-INH 活性トラフ値の平均値は正常値の約 60%を達成できると考えられた。また、体重域全体で適切な曝露量が得られたため、体重調整用量による本剤投与は適切であると考えられた。以上より、CSL830_3001 試験（以下、3001 試験）で検討する本剤の用量を 40 IU/kg 及び 60 IU/kg 週 2 回皮下投与に設定した。

3001 試験では、60 IU/kg を投与後、定常状態で C1-INH タンパク量の実測値の平均値は正常範囲に近づき、補体第 4 成分（C4）タンパク量の実測値の平均値は正常範囲内で安定したが、同様の結果は 40 IU/kg 投与でみられなかった。母集団薬物動態解析法による曝露－反応モデルを用いたシミュレーションでは、C1-INH 活性が高いほど HAE 発作のリスクがより低くなることが示され、40 IU/kg 投与（70%減少）よりも 60 IU/kg 投与（81%減少）で HAE 発作の相対リスクがより大きく減少することが予測された。3001 試験で得られた結果は CSL830_3002 試験でも同様であった。

CSL830_3003 試験（以下、3003 試験）では 60 IU/kg 投与のみを検討した。この用量は、3001 試験で 40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与で高い有効性が示され、他の国・地域で承認されている用量であることに基づき決定された。本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与により、日本人被験者でも外国人被験者同様に定常状態での C1-INH 活性トラフ値が維持された。

3001 試験で評価した 2 用量では、40 IU/kg 投与よりも 60 IU/kg 投与でより良好な有効性及び曝露－反応の結果が得られ、用量依存的又は年齢依存的な安全性の懸念は示されなかった。本剤の長期投与では、有効性は 2 年を超えて維持されており、一貫した安全性が示された。さらに 8 歳以上の小児被験者及び高齢被験者の薬物動態は全体集団と同等であり、また安全かつ有効であることが示された。日本人被験者を対象とした 3003 試験では 3001 試験と同様に 60 IU/kg 投与の安全性及び有効性が認められた。

以上より、本剤 60 IU/kg の週 2 回皮下投与は、青少年及び成人患者の HAE 発作の長期予防において安全かつ有効であり、現在使用可能な予防法の選択肢よりも優れたリスク・ベネフィットプロファイルを有していることが示された。

結論

本剤の用法及び用量（案）を「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。」と設定した。

1.8.3.3 参考文献

Späth P.J., Wuthrich B., Butler R. Quantification of C1-inhibitor functional activities by immunodiffusion assay in plasma of patients with hereditary angioedema - evidence of a functionally critical level of C1-inhibitor concentration. Complement. 1984;1(3):147-59.

Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. Allergy. 2015;70(10):1319-28.

目次

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 2
1.8.4.1　禁忌 2
1.8.4.1.1　禁忌（案） 2
1.8.4.1.2　禁忌の設定根拠 2
1.8.4.2　効能又は効果に関連する注意 2
1.8.4.2.1　効能又は効果に関連する注意（案） 2
1.8.4.2.2　効能又は効果に関連する注意の設定根拠 2
1.8.4.3　用法及び用量に関連する注意 2
1.8.4.3.1　用法及び用量に関連する注意（案） 2
1.8.4.3.2　用法及び用量に関連する注意の設定根拠 2
1.8.4.4　重要な基本的注意 3
1.8.4.4.1　重要な基本的注意（案） 3
1.8.4.4.2　重要な基本的注意の設定根拠 4
1.8.4.5　特定の背景を有する患者に関する注意 4
1.8.4.5.1　特定の背景を有する患者に関する注意（案） 4
1.8.4.5.2　特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠 5
1.8.4.6　副作用 5
1.8.4.6.1　副作用（案） 5
1.8.4.6.2　副作用の設定根拠 6
1.8.4.7　適用上の注意 6
1.8.4.7.1　適用上の注意（案） 6
1.8.4.7.2　適用上の注意の設定根拠 6
1.8.4.8　その他の注意 7
1.8.4.8.1　その他の注意（案） 7
1.8.4.8.2　その他の注意の設定根拠 7

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

本剤の有効成分及び添加物に対し過敏症の既往歴がある場合には、アナフィラキシー等の重篤な有害事象を発現する可能性があるため、同一有効成分であるベリナート P 静注用 500 の添付文書を参考に設定した。

1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. 効能又は効果に関連する注意
臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

1.8.4.2.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤の臨床試験は、遺伝性血管性浮腫患者の急性発作の長期的な発症抑制に対する本剤の有効性及び安全性を確認する目的で実施されており、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討していないことから設定した。

1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意
投与間隔は原則 3～4 日間隔とすること。

1.8.4.3.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

本剤の企業中核データシート（CCDS）及び国内臨床試験の治験実施計画書に従い、投与間隔に関する注意事項を記載した。

1.8.4.4　重要な基本的注意

1.8.4.4.1　重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程である 60°C、10 時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV 等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しない HAV、ヒトパルボウイルス B19 をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.1、9.1.2、9.5 参照］

8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.4 肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.5 頻回輸注した場合、患者の血清中に C1-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。

8.6 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。

8.6.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。

1.8.4.4.2　重要な基本的注意の設定根拠

8.1 本剤は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い、他の血漿分画製剤と同様に本項目を記載した。

8.2 本剤は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）及び平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤と同様に本項目を記載した。

8.3 製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないことから、他の血漿分画製剤の添付文書を参考に記載した。

8.4～8.5 同一有効成分であるベリナート P 静注用 500 の添付文書に準じて設定した。

8.6 自己投与の適用に関する妥当性の判断や患者教育に関する事項は十分に留意すべき事項であることから、他剤の添付文書を参考に記載した。

1.8.4.5　特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.5.1　特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。［8.2 参照］

9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。［8.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。［8.2 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

8 歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

1.8.4.5.2　特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に記載した。

9.5 本剤の非臨床試験では生殖発生毒性試験を実施していないことから、注意事項を設定した。また、本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に記載した。

9.6 本剤の乳汁移行性、哺乳中の児への影響又は母乳分泌への影響が不明であるため、注意事項を設定した。

9.7 8 歳未満を対象とした臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する有効性及び安全性は確立していないため設定した。

1.8.4.6　副作用

1.8.4.6.1　副作用（案）

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、じん麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑［18.7%］、疼痛［16.8%］、内出血［9.3%］、反応［8.4%］、硬結［6.5%］、腫脹［4.7%］、出血［3.7%］、血腫［3.7%］、そう痒感［1.9%］、発疹［1.9%］、分泌物［0.9%］、熱感［0.9%］、冷感［0.9%］、浮腫、じん麻疹）（43.0%）		
免疫系障害		じん麻疹	過敏症、そう痒症、発疹
感染症及び寄生虫症			上咽頭炎
神経系障害			浮動性めまい

1.8.4.6.2　副作用の設定根拠

11.1 同一有効成分であるベリナート P 静注用 500 の添付文書に準じて設定した。

11.2 副作用は本剤の CCDS に基づき記載した。なお、発現頻度は、国内第Ⅲ相臨床試験（CSL830_3003 試験）で本剤が投与された 9 例及び海外第Ⅲ相臨床試験（CSL830_3001 試験及び CSL830_3002 試験）で本剤 60 IU/kg が投与された 98 例の副作用を合算して算出した。

1.8.4.7　適用上の注意

1.8.4.7.1　適用上の注意（案）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 本剤の溶解及び注射器への吸引は衛生的な環境で行うこと。

14.1.3 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.4 他剤と混合しないこと。

14.1.5 本剤は溶解後速やかに使用することが望ましいが、すぐに投与しない場合は、バイアル内で室温保存（30°C 以下）し、8 時間以内に使用しない場合は廃棄すること。本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射器に吸引後、投与前に微粒子又は変色の有無を目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。

14.2.2 本剤は腹部等に皮下投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

1.8.4.7.2　適用上の注意の設定根拠

14.1.1～14.1.3 本剤の CCDS 及び他剤の添付文書を参考に、用時溶解注射剤を使用する際の一般的な注意事項として設定した。

14.1.4 他剤との配合変化等の検討は実施していないことから、本剤の CCDS を参考に他剤と混合しないよう注意事項を記載した。

14.1.5 溶解後の細菌汚染のリスクを減らすため、本剤の CCDS 及び安定性試験成績に基づき、注意事項を記載した。

14.2.1 本剤の CCDS に基づき、注射剤における一般的な注意事項として設定した。

14.2.2 本剤の CCDS 及び実施された国内外の臨床試験を踏まえ、本剤投与時の注意事項を設定した。

14.3 他剤の添付文書を参考に注意事項として設定した。

1.8.4.8 その他の注意

1.8.4.8.1 その他の注意（案）

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後での Capillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために静注用 C1-インアクチベーター製剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用法・用量）

1.8.4.8.2 その他の注意の設定根拠

本剤の CCDS 及び同一有効成分であるベリナート P 静注用 500 の添付文書に準じて設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書..... 2

1.9　一般的名称に係る文書

本申請は既承認の「ベリナート P 静注用 500（承認番号：22100AMX00056000）」の新投与経路医薬品としての申請であるため、一般的名称を「乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター」とする。

目次

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>乾燥濃縮人Ｃ１－インアクチベーター</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>人Ｃ１－インアクチベーター</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。
通常、1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：人Ｃ１－インアクチベーター
製剤：ベリナート皮下注用 2000（1 バイアル中人Ｃ１－インアクチベーター 2000 国際単位含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>静注</td><td>1500、3000、6000 IU/kg</td><td>6000 IU/kg</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静注</td><td>1000、2000、3000 IU/kg</td><td>3000 IU/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与期間</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>静注</td><td>14 日間</td><td>20、60、200 IU/kg/day</td><td>200 IU/kg/day</td><td>全試験期間中に死亡はなく、毒性徴候も観察されなかった。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td><国内第 3 相試験>
副作用発現率 3/9 例=33.3%
注射部位紅斑　1 例
注射部位反応　1 例
注射部位疼痛　1 例
倦怠感　1 例
国内試験において、臨床検査に関連した特筆すべき所見はなかった。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>CSL ベーリング株式会社（製剤：輸入）</td></tr>
</table>

1.10.2　**生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ**

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	乾燥濃縮人Ｃ１－インアクチベーター
販売名：	ベリナート皮下注用 2000
申請者：	CSL ベーリング株式会社
効能・効果：	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
用法・用量：	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。 通常、1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→□使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、■ヒト由来成分（血液、尿、その他）、□動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；ヒトの血液（血漿）
生物由来原料等の使用目的	□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	人Ｃ１－インアクチベーターは、人の血液（血漿）に由来する。原材料である血液（血漿）は、健康な人に由来し、生物由来原料基準　第 2「血液製剤総則」2　血漿分画製剤総則に従って適格性が確認されている。 個々の供血は、[redacted]により、HBsAg、抗 HIV1 型/2 型抗体及び抗 HCV 抗体が陰性であることを確認する。また、[redacted]ことを確認する。さらに、プール血漿は、[redacted]であること、核酸増幅検査により HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1 RNA 及び HAV-[redacted]であり、B19V-DNA が 10^4 IU/mL を超えないことを確認する。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 1 のとおり
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ヒトの血液（血漿）
使用した生物由来原料等の分類	■ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	■有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	人Ｃ１－インアクチベーターは、人の血液（血漿）に由来する。原材料である血液（血漿）は、健康な人に由来し、生物由来原料基準　第２「血液製剤総則」２　血漿分画製剤総則に従って適格性が確認されている。 個々の供血は、[redacted]により、HBsAg、抗 HIV1 型/2 型抗体及び抗 HCV 抗体が陰性であることを確認する。また、[redacted]ことを確認する。さらに、プール血漿は、[redacted]であること、核酸増幅検査により HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1 RNA 及び HAV-[redacted]であり、B19V-DNA が 10^4 IU/mL を超えないことを確認する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	生物由来原料には、不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

別紙１

ウイルスクリアランス試験結果の概要

表 1- 1：各ウイルス除去工程におけるウイルスクリアランス試験結果

	ウイルスクリアランス指数（log_{10}）			
モデルウイルス	パスツリゼーション処理	フェニルセファロースクロマトグラフィー	ナノフィルトレーション	総ウイルスクリアランス指数
エンベロープ型ウイルス				
HIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 13.7
BVDV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 13.6
PRV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 18.3
WNV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 13.3
非エンベロープ型ウイルス				
HAV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 12.8
CPV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9.8[4)]
B19V	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥3.5

1) [redacted]：[redacted]°C、[redacted]：[redacted]%
2) [redacted]：[redacted]°C、[redacted]：[redacted]%
3) [redacted]：[redacted]°C、[redacted]：[redacted]%
4) [redacted]。[redacted]

[redacted]

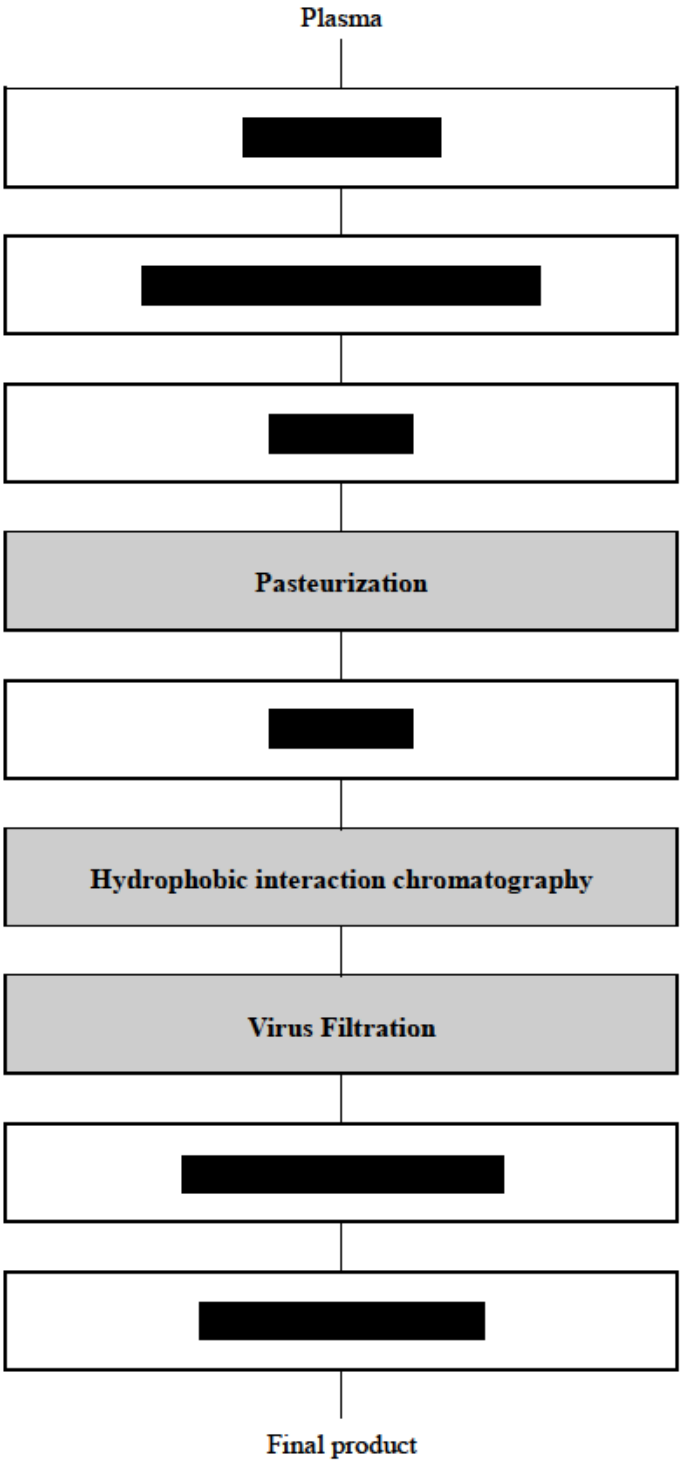
表 1- 2：バリデーション試験に使用したモデルウイルス

ウイルス名	略語	関連ウイルス
Human Immuno- deficiency Virus	HIV	HIV 1, HIV 2 and HTLV
Bovine Viral Diarrhea Virus	BVDV	Hepatitis C Virus, West Nile Virus
Pseudorabies Virus	PRV	Large, enveloped DNA viruses (e.g. herpes viruses)
West Nile Virus	WNV	West Nile Virus, Hepatitis B Virus
Hepatitis A Virus	HAV	Hepatitis A Virus
Canine Parvovirus	CPV	Small, non-enveloped DNA viruses (e.g. Human Parvovirus B19)
Human Parvovirus B19	B19V	Human Parvovirus B19

別紙２

製造工程の概要（製造方法の流れ図、ウイルス除去及び不活化工程を網掛けで示す）

flow chart



第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	表 題	報種類	評価／ 参考の別
3	QUALITY	海外	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別
4.2　試験報告書			
4.2.1　薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	COM 01/04	Influence of Berinert® P on Complement Activity in Human- or Rat-Plasma	評価
4.2.1.1.2	COM 02/10	Influence of Berinert P or Berinert P/N on Complement Activity in Human- or Rat-Plasma	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.1.3 安全性薬理試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2　薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	MEV-25r	[redacted]	評価
4.2.2.1.2	MEV-29r		評価
4.2.2.1.3	040200014r		評価
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1	V-626 (1-3)	Kinetics of C1-Inactivator in Rats following intravenous injection	評価
4.2.2.2.2	PSK 02/05	A Study of the Bioavailability and Pharmacokinetics of subcutaneously administered Berinert P® in rabbits	評価
4.2.2.2.3	PSK 12/05	Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Berinert® P and Ten-fold concentrated C1-Esterase Inhibitor to Rabbits	評価
4.2.2.2.4	PSR 08/10	Berinert P® and Berinert® P/N (nanofiltered): Bioequivalence Study after single intravenous administration in rats	評価
4.2.2.2.5	PSK 09/11	Pharmacokinetic Investigations Assessing the Bioequivalence of Berinert® and CSL830 Following Intravenous Administration	評価
4.2.2.3 分布			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.4 代謝			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.5 排泄			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3　毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	856351	C1 Esterase Inhibitor (Berinert® P): 14-Day Intravenous Toxicity (Bolus) Study in the Wistar Rat	評価

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 In Vitro試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.3.2 In Vivo試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4.3 その他の試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	265.143.905	Local tolerance testing of Berinert® P vs. saline 0.9% in the rabbit	評価
4.2.3.6.2	37872 TAL	Local tolerance study in the rabbits following one intravenous, intra-arterial, subcutaneous or intramuscular injection	評価
4.2.3.6.3	38060 TAL	Local tolerance study in the rabbits following one subcutaneous injection	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.4 依存性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
該当資料なし	-	-	-

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	ZNA 35361.001	Neoantigenicity Studies with Berinert® P and Berinert® P/N in Rabbits	評価
4.2.3.7.7.2	VTK 03/09	Evaluation of prothrombotic effects of Berinert® P	評価
4.2.3.7.7.3	VTK 12/11	Evaluation of prothrombotic effects of CSL830 (C1 Esterase Inhibitor (Human)) following IV administration	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-1	Buerke M, Murohara T, Lefer AM	Cardioprotective effects of a C1 esterase inhibitor in myocardial ischemia and reperfusion.	Circulation. 1995 Jan 15;91(2):393-402.
4.3-2	Caspritz G	The blocking by human Cl-inactivator of both carrageenin paw edema and its potentiation by the angiotensin converting enzyme-inhibitor ramipril	IRCS Med. Sci. 1986, 14.568-569.
4.3-3	Dickneite G	Influence of C1-inhibitor on inflammation, edema and shock	Behring Inst Mitt . 1993 Dec;(93):299-305.
4.3-4	Dickneite G and Seiffge D	Efficacy of C1-Inhibitor on Capillary Leakage and Septic Shock in the Rat	The Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis - Mechanisms and Therapeutic Approches. 1996. pp. 44-50
4.3-5	Doyle JW, Johnson GL, Eshhar N, Hammond D	The use of rabbit polyclonal antibodies to assess neoantigenicity following viral reduction of an alpha-1-proteinase inhibitor preparation	Biologicals. 2006 Sep;34(3):199-207.
4.3-6	Giebler R, Schmidt U, Koch S, Peters J, Scherer R	Combined antithrombin III and C1-esterase inhibitor treatment decreases intravascular fibrin deposition and attenuates cardiorespiratory impairment in rabbits exposed to Escherichia coli endotoxin	Crit Care Med. 1999 Mar;27(3):597-604.
4.3-7	Giles AR, Johnston M, Hoogendoorn H, Blajchman M, Hirsh J	The thrombogenicity of prothrombin complex concentrates: I. The relationship between in vitro characteristics and in vivo thrombogenicity in rabbits	Thromb Res. 1980 Feb 1-15;17(3-4):353-66.
4.3-8	Heimann A, Takeshima T, Horstick G, Kempski O	C1-esterase inhibitor reduces infarct volume after cortical vein occlusion	Brain Res. 1999 Aug 14;838(1-2):210-3.
4.3-9	Heydenreich N, Nolte MW, Göb E, Langhauser F, Hofmeister M, Kraft P, et al.	C1-inhibitor protects from brain ischemia-reperfusion injury by combined antiinflammatory and antithrombotic mechanisms	Stroke. 2012 Sep;43(9):2457-67.
4.3-10	Sonntag J, Wagner MH, Liu G, Vogel M, Walka MM, Maier RF.	Effect of C1-inhibitor in a rat model of necrotizing enterocolitis	Biol Neonate. 1999 Oct;76(4):235-41.
4.3-11	Wessler S, Ward K, Ho C	Studies in intravascular coagulation. III. The pathogenesis of serum-induced venous thrombosis	J Clin Invest. 1955 Apr;34(4):647-51.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別	申請電子データ提出有無
5.2　全臨床試験一覧表				
5.2	-	Tabular Listing of all Clinical Studies	-	無
5.3　臨床試験報告書				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書				
該当資料なし	-	-	-	-
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
該当資料なし	-	-	-	-
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書				
該当資料なし	-	-	-	-
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.2	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.3	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.4	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.5	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.6	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.7	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.8	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.9	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.10	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.11	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.12	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.13	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.14	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.15	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.1.4.16	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.17	Statistical Report 08[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.18	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.19	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.20	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.21	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.22	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.23	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.24	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.25	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.26	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.27	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.1.4.28	REP-00[redacted]	[redacted]	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
該当資料なし	-	-	-	-
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
該当資料なし	-	-	-	-
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
該当資料なし	-	-	-	-

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1.1	CSL830_1001	CLINICAL STUDY REPORT A randomized, double-blind, single-center, cross-over study to evaluate the safety, bioavailability and pharmacokinetics of two formulations of C1-esterase inhibitor administered intravenously	評価	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.2.1	CSL830_2001	An Open-label, Cross-over, Dose-ranging Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of the Subcutaneous Administration of a Human Plasma-derived C1-esterase Inhibitor in Subjects with Hereditary Angioedema	評価	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				
該当資料なし	-	-	–	–
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
該当資料なし	-	-	–	–
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5.1	PK-CSL830-2001	Population pharmacokinetic analysis of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in subjects with hereditary angioedema participating in study CSL830_2001	参考	無
5.3.3.5.2	CSL-001	Population Pharmacokinetic Analysis of CSL830 in Patients with Hereditary Angioedema	参考	無
5.3.3.5.3	CSL-003	Exposure-Response Analysis of CSL830 in Patients with Hereditary Angioedema	参考	無
5.3.3.5.4	CSL-033	Population Pharmacokinetic Analysis and Model Update of CSL830 in Subjects with Hereditary Angioedema in Extension Study CSL830_3002	参考	無
5.3.3.5.5	CSL-040	Population Pharmacokinetic Analysis of HAEGARDA in Japanese Subjects with Hereditary Angioedema in Study CSL830_3003	評価	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書				
該当資料なし	-	-	–	–
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書				
該当資料なし	-	-	–	–

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別	申請電子データ提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1	CSL830_3001	A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1	CSL830_3002	An open-label, randomized study to evaluate the long-term clinical safety and efficacy of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema	評価	有
5.3.5.2.2	CSL830_3003	An open-label, single-arm, non-randomized phase 3 study to evaluate clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema in Japanese subjects	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3.1	CSL830_3001 and CSL830_3002	Statistical Analyses Plan for Integrated Summary of Safety CSL830_3003 JNDA Submission, version 1.0	参考	無
5.3.5.3.2	-	Justification Document for Identification of Adverse Drug Reactions in the Summary of Product Characteristics (SmPC)	参考	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書				
該当資料なし	-	-	-	-
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6.1	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance(s): C1-Esterase Inhibitor, human ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted])	参考	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7	-	Patient Data Listings	-	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-1	Agostoni A, Aygören‐Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al.	Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond.	J Allergy Clin Immunol. 2004;114(3 Suppl):S51‐131.
5.4-2	Bernstein JA, Manning ME, Li H, White MV, Baker J, Lumry WR, et al.	Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema.	J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(1):77‐84.
5.4-3	Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N.	Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency.	Arch Intern Med. 2003;163(10):1229‐35.
5.4-4	Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J.	Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course.	Am J Med. 2006;119(3):267‐74.
5.4-5	Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al.	2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema.	Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6(1):24.
5.4-6	Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez‐Saguer I, et al.	Safety of C1‐esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry.	J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(2):213‐9.
5.4-7	Caliezi C, Wuillemin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE.	C1‐Esterase inhibitor: an anti‐inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema.	Pharmacol Rev. 2000;52(1):91‐112.
5.4-8	Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A.	Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases.	Am J Med Sci. 1982;284(1):2-9.
5.4-9	Constantino G, Casazza G, Bossi I, Duca P, Cicardi M.	Long‐term prophylaxis in hereditary angio‐oedema: a systematic review.	BMJ Open. 2012;2(4):e000524.
5.4-10	Craig T, Aygören Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al.	WAO guideline for the management of hereditary angioedema.	World Allergy Organ J. 2012;5(12):182‐99.
5.4-11	Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al.	Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks.	J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1793-802
5.4-12	Csuka D, Veszeli N, Imreh É, Zotter Z, Skopál J, Prohászka Z, et al.	Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1‐inhibitor deficiency.	Orphanet J Rare Dis. 2015;10:132.
5.4-13	Davis AE, 3rd.	New treatments addressing the pathophysiology of hereditary angioedema.	Clin Mol Allergy. 2008;6:2.
5.4-14	Dychter SS, Gold DA, Carson D, Haller M.	Intravenous therapy: a review of complications and economic considerations of peripheral access.	J Infus Nurs. 2012;35(2):84‐91.
5.4-15	Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al.	International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency.	Allergy. 2017;72(2):300-13.
5.4-16	Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al.	C1 inhibitor deficiency: consensus document.	Clin Exp Immunol. 2005;139(3):379‐94.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-17	Gower R, Busse PJ, Aygören‐Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis‐Lorton M, et al.	Hereditary angioedema caused by C1‐esterase inhibitor deficiency: a literature‐based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies.	World Allergy Organ J. 2011;4(2 Suppl):S9‐S21.
5.4-18	Hofstra JJ, Kleine Budde I, van Twuyver E, Choi G, Levi M, Leebeek FWG, et al.	Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor®): multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety.	Clin Immunol. 2012;142(3):280-90.
5.4-19	Kaplan AP, Joseph K.	The bradykinin‐forming cascade and its role in hereditary angioedema.	Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104(3):193‐204.
5.4-20	Keizer RJ, Kleine Budde I, Sprengers PFW, Levi M, Beijnen JH, Huitema ADR.	Model-based evaluation of similarity in pharmacokinetics of two formulations of the blood derived plasma product C1 esterase inhibitor.	J Clin Pharmacol. 2012;52:204-13.
5.4-21	Kelemen Z, Moldovan D, Mihály E, Visy B, Széplaki G, Csuka D, et al.	Baseline level of functional C1‐inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema.	Clin Immunol. 2010;134(3):354‐8.
5.4-22	Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Baker J, Li HH, et al.	Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor.	N Engl J Med 2017;376:1131-40.
5.4-23	Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT.	The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health‐related quality of life, productivity, and depression.	Allergy Asthma Proc. 2010;31(5):407‐14.
5.4-24	Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, von Hentig N, Klingebiel T, Kre	Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study.	Transfusion. 2010;50(2):354-60.
5.4-25	Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C, Rusicke E, AygörenPürsün E, Stoll H, et al.	Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study.	Transfusion. 2014;54(6):1552-61.
5.4-26	Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al.	The international WAO / EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Allergy. 2018;73(8):1575-96.
5.4-27	Newcombe RG.	Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods.	Statist. Med. 1998; 17:873-90.
5.4-28	Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, Fukuda T, Kohga K, Morita E, et al.	Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial.	Allergy. 2020;00:1-11.
5.4-29	Späth PJ, Wüthrich B, Bütler R.	Quantification of C1-inhibitor functional activities by immunodiffusion assay in plasma of patients with hereditary angioedema - evidence of a functionally critical level of C1-inhibitor concentration.	Complement. 1984;1(3):147-59.
5.4-30	Späth PJ, Wüthrich B.	Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans. In: Rother K, Till GO, Hänsch GM (Eds.) The Complement system. 2nd ed.	Berlin Heidelberg New York: Springer‐Verlag; 1998. 353‐410.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-31	Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA.	Intravenous versus subcutaneous drug administration. Which do patients prefer? A systematic review.	Patient. 2015;8(2):145‐53.
5.4-32	Varga L, Füst G, Csuka D, Farkas H.	Treatment with C1-inhibitor concentrate does not induce IgM type anti-C1-inhibitor antibodies in patients with hereditary angioedema.	Mol Immunol. 2011;48(4):572-6.
5.4-33	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al.	Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics.	J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.
5.4-34	Wagenaar‐Bos IG, Drouet C, Aygören‐Pürsün E, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al.	Functional C1‐inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations.	J Immunol Methods. 2008;338(1‐2):14‐20.
5.4-35	Walser EM.	Venous access ports: indications, implantation technique, follow-up, and complications.	Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(4):751-64.
5.4-36	Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M.	The angioedema quality of life questionnaire (AEQoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference.	Allergy. 2016;71:1203-9.
5.4-37	Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al.	Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema.	N Engl J Med. 2010;363(6):513‐22.
5.4-38	Zuraw BL, Kalfus I.	Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1‐inhibitor in hereditary angioedema.	Am J Med. 2012;125(9):938.e1‐7.
5.4-39	Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al.	A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin‐converting enzyme inhibitor‐associated angioedema.	J Allergy Clin Immunol. 2013a;131(6):1491‐3.
5.4-40	Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis‐Lorton M, et al.	US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency.	J Allergy Clin Immunol Pract. 2013b;1(5):458‐67.
5.4-41	Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al.	Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1‐inhibitor concentrate.	Allergy. 2015;70(10):1319‐28.
5.4-42	Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al.	Oral once daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A ranodmized, double blind, placebo controlled phase 3 trial.	J Allergy Clin Immunol. 2021;148(1): 164-72.
5.4-43	大澤勲.	難病：遺伝性血管性浮腫（HAE）.	医薬ジャーナル、2016；13-9.
5.4-44	堀内孝彦.	遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン改訂2019年版.	補体. 2020;57(1).