目次

2.2 緒言 2
参考文献 4

2.2 緒言

CSL830（以下、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-インアクチベーター（C1-INH）濃縮製剤である。

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）を上市している。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。

本剤と静注用ヒト血漿由来 C1-INH 製剤 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 の 10 倍となる。2021 年 8 月 4 日現在、本剤は、HAE 発作の長期予防を適応として、欧州連合、米国、カナダ、オーストラリアを含む 30 ヵ国以上で様々な販売名で承認されている。

本申請は、「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」を効能又は効果とする製造販売承認申請である。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。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］。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 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 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］。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たトラネキサム酸（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されていたが、これらはいずれもこの適応に対しては正式には承認されていない［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た。

本申請に際し、本剤を用いて、健康被験者及び HAE 被験者を対象として臨床試験 5 試験が実施されており、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データが得られた。

- CSL830_1001 試験（海外第 1 相試験）
- CSL830_2001 試験（海外第 1/2 相試験）
- CSL830_3001 試験（海外第 3 相試験）
- CSL830_3002 試験（海外第 3 相継続試験）
- CSL830_3003 試験（国内第 3 相試験）

これらの試験成績に基づき、「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」を効能又は効果とする製造販売承認申請を行うものである。

参考文献

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.

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.

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.

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.

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.

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).