

再審査報告書

平成 23 年 4 月 4 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	ベリナート P 静注用 500
有効成分名	人 C1-インアクチベーター
申請者名	CSL ベーリング株式会社
承認の 効能・効果	遺伝性血管神経性浮腫の急性発作
承認の 用法・用量	用法：本剤を添付の日局注射用水全量で徐々に溶解し、直接静注するか、点滴静注する。直接静注の場合は、緩徐に行う。 用量：通常、成人には 1,000～1,500 倍を投与する。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 倍を追加投与する。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。
承認年月日	平成 2 年 6 月 29 日
再審査期間**	10 年
備考	*「ベリナート P」は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、「ベリナート P 静注用 500」に変更された（平成 21 年 1 月 8 日）。 **「再審査期間の延長について」（平成 6 年 12 月 7 日付薬発第 1058 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 10 年に延長された。

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、ベリナート P 静注用 500（以下「本剤」という。）の市販後における副作用発現頻度（安全性）の調査を目的として、平成 2 年 7 月 10 日から平成 12 年 6 月 28 日までの 10 年間実施された。調査予定症例数は設定されず、承認時までの臨床試験における 7 例及び新規の症例を可能な限り調査することとされ、国内 19 施設からレトロスペクティブに 77 例が収集された。

なお、本剤の適応症では症状の発現及び消退が繰り返されることから、同一患者であっても症状毎に異なる症例として取り扱われたため、実患者数は 25 名であった。

特別調査及び市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

使用成績調査では、収集された 77 例全例が安全性解析対象症例とされた。

副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 2.6%（2/77 例）であり、発現した副作用は、アルカリホスファターゼ増加、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ増加が各 2 件、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ増加、 γ グルタミルトランスペプチダーゼ増加、好酸球増加（症）が各 1 件の計 7 件であった。いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、区分（入院、外来）、診断名、罹病期間、投与前重症度、合併症の有無、合併症の種類、輸血・血液製剤投与歴の有無、肝疾患既往歴の有無、本人アレルギー歴の有無、本人アレルギーの種類、1 回投与量、投与回数、1 日投与量、総投与期間、総投与量、投与経路、併用薬剤の有無、併用薬剤の種類、併用療法の有無及び併用療法の種類について検討された結果、総投与期間 2～3 日における副作用発現率が 100%（2/2 例）であり、総投与期間 1～2 日（0/74 例）及び 3 日以上（0/1 例）と比較して有意に高かった。これについて申請者は、副作用発現症例数が少ないことから、現時点では安全性に影響を及ぼすとは判断できないと説明している。

重点調査項目として、「HCV の調査」が設定された。投与前に HBs 抗原、抗 HBs 抗体、抗 HBc 抗体、抗 HCV 抗体又は抗 HIV-1 抗体のうちいずれかのウイルス検査が実施された症例は

77 例中 18 例であったが、そのうち投与後にも実施された症例は 3 例であり、投与後のみウイルス検査が実施された 2 例を含め、投与後の検査結果はいずれも陰性であった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、本調査がレトロスペクティブな調査であることを踏まえ、以上の申請者の説明を了承した。

2-2 有効性及び有用性

安全性解析対象症例（77 例）のうち、適応外使用症例 7 例（後天性血管浮腫 3 例、造影剤使用時・冠動脈バイパス術時の発作予防 2 例、手術時の使用 1 例、抜歯時の発作予防 1 例）を除いた 70 例が有効性及び有用性解析対象症例とされた。

有効性については、浮腫（顔面、咽頭、四肢）及び腹痛の重症度スコアの推移から評価した単回投与の効果（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）、累積効果（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）並びに自・他覚所見を踏まえ、担当医師により「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価された。「改善」以上を示した症例の割合（以下「改善率」という。）は 87.1%（61/70 例）であった。また、有用性について、担当医師により「極めて有用、有用、やや有用、どちらとも言えない、有用でない、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「有用」以上を示した症例の割合（以下「有用率」という。）は 92.9%（65/70 例）であった。なお、承認時まで実施された国内臨床試験における有効性及び有用性の評価方法の詳細は不明であるが、急性発作症例 3 例における有効性は「著効」2 例及び「有効」1 例で、有用率は 100%（3/3 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、区分（入院、外来）、罹病期間、投与前重症度、合併症の有無、輸血・血液製剤投与歴の有無、肝疾患既往歴の有無、本人アレルギー歴の有無、1 回投与量、投与回数、1 日投与量、総投与期間、総投与量、投与経路、併用薬剤の有無及び併用療法の有無について検討されたが、改善率に有意差は認められなかった。また、有用性に影響を及ぼす背景因子として、有効性と同一の項目について検討されたが、有用率に有意差は認められなかった。

機構は、国内臨床試験における症例数が極めて少ないこと及び評価方法の詳細が不明であることから、有効性及び有用性を承認時までと比較することは困難であるものの、本剤の有効性及び有用性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

使用成績調査として収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝疾患の既往を有する患者、妊産婦）について、それぞれ安全性及び有効性が検討された。

小児（15 歳未満）：安全性及び有効性解析対象症例として 6 例が収集された（うち 5 例は同一患者）。副作用の発現は認められず、有効性は「著明改善」1 例及び「改善」5 例、有用性は「極めて有用」1 例及び「有用」5 例であった。

高齢者（65 歳以上）：安全性及び有効性解析対象症例として 1 例が収集された。副作用の発現は認められず、有効性は「著明改善」、有用性は「極めて有用」であった。

肝疾患の既往を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 1 例が収集された。副作用の発現は認められず、有効性及び有用性はいずれも「判定不能」であった。

妊産婦：安全性及び有効性解析対象症例として 4 例が収集された。これらは同一患者であり、副作用の発現は認められず、有効性は「著明改善」2 例、「改善」1 例及び「やや改善」1 例、有用性は「極めて有用」2 例、「有用」1 例及び「やや有用」1 例であった。なお、当該患者は妊娠 37 週で男児を出産し、出生児に異常はなかったと報告されている。

機構は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝疾患の既往を有する患者、妊産婦）について、症例数が極めて少ないことから安全性及び有効性に関する十分な情報を集積したとは判断できないものの、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に国内で重篤な副作用は報告されなかった。また、使用上の注意から予測できない副作用は、使用成績調査で発現した 2 例 7 件であり（「2-1 安全性」の項参照）、これらは再審査申請後の平成 15 年 5 月に使用上の注意の「副作用」の項に追記された。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなく、再審査期間満了日から平成 22 年 12 月 31 日までに、国内で新たな副作用及び感染症の報告はなかった。

また、本邦における再審査期間中の副作用報告が極めて少なかったことから、再審査申請時には海外における副作用情報（調査期間：平成 6 年 1 月 1 日～平成 11 年 12 月 31 日）が提出された。当該期間に報告された副作用は 20 例 65 件であり（1 例は文献報告）、うち 13 例は、新生児先天性心疾患の手術時に毛細血管漏出症候群の予防や治療を目的として本剤を高用量投与した際に発現した重篤な血栓症であった（適応外使用）。本副作用については、再審査申請後の平成 14 年 3 月に企業中核安全性情報（以下「CCDS」という。）が改訂されたことを踏まえ、平成 15 年 5 月に使用上の注意の「その他の注意」の項に追記された。その他の 7 例の内訳は、アレルギー／アナフィラキシー反応が 2 例、アセノクマロールとの薬物相互作用（「4. 相互作用」の項参照）、肺出血、遺伝性血管浮腫の増悪、注射部位発赤及び薬効欠如が各 1 例であった。これらのうち使用上の注意から予測できない副作用は、アセノクマロールとの薬物相互作用、肺出血及び遺伝性血管浮腫の増悪であった。肺出血は、生後 4 週間の女児において先天性心疾患の手術後に本剤を投与した際に発現したが、申請者は、報告症例数が 1 例のみであることから現時点では対応の必要はないと考えると説明した。なお、遺伝性血管浮腫の増悪は文献報告であることから、「6. 研究報告」の項で後述する。

機構は、再審査申請後の海外における副作用及び感染症の発現状況について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

再審査申請後、平成 22 年 12 月 31 日までに海外で報告された重篤な副作用は、蕁麻疹、紅斑、遺伝性血管浮腫、熱感、血圧低下が各 2 件、リンパ節症、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アシドーシス、傾眠、浮動性めまい、回転性めまい、心不全、頻脈、ショック、大静脈血栓症、潮紅、肺微小塞栓、呼吸困難、肺塞栓症、扁桃障害、咽喉刺激感、喘鳴、悪心、腹部膨満、腹痛、口唇腫脹、水疱、紅斑性皮疹、斑状皮疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、顔面腫脹、湿潤性湿疹、頸部痛、腫脹、状態悪化、悪寒、多臓器不全、疲労、末梢性浮腫、血圧測定不能、心拍数増加及び体温上昇が各 1 件の 13 例 48 件であった。また、2 件以上報告された使用上の注意から予測できない副作用は、頭痛、浮動性めまい、遺伝性血管浮腫が各 5 件、悪心、状態悪化、疲労が各 4 件、注射部位疼痛が 3 件、回転性めまい、顔面腫脹、熱感、C1 エステラーゼインヒビター検査が各 2 件であった。以下に申請者の見解を示す。

- ・ 大静脈血栓症、肺微小塞栓、肺塞栓症：因果関係が明らかではないこと、いずれも発現件数が少ないこと、本邦で報告がないことから、現時点では特に対応の必要はないと考える。
- ・ アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、ショック：「5. 重大な措置、海外からの情報」の項で後述する。
- ・ その他の副作用：「5. 重大な措置、海外からの情報」の項で後述する。

また、再審査申請後に感染症として、サイトメガロウイルス感染、B 型肝炎、抗 HCV 抗体陽性が各 1 例報告された。申請者はこれらの感染症について以下のように説明した。

サイトメガロウイルス感染は、毛細血管漏出症候群に対して本剤を投与した生後 1 か月の低出生体重児において認められたが、本剤投与前にサイトメガロウイルス感染の症状が発現していたことから、母親からの感染が疑われた。B 型肝炎は本剤投与の数か月後に認められたが、海外安全性部門が非重篤と評価したため投与状況の詳細は不明である。抗 HCV 抗体陽性は、遺伝性血管神経性浮腫の急性発作に対して本剤を数年間、複数回にわたって投与された症例において認められた。本症例で同時に検査された HCV RNA が陰性であったことから過去に C 型肝炎に感染したことが示唆されたものの、感染時期を明らかにすることはできず、使用されたロットで他に同様のウイルス感染の報告はなかった。以上の感染症報告について、他に同様の報告がないこと、原料血漿において生物由来原料基準に定められる HIV、HBV 及び HCV に対する検査（血清学的検査及び核酸増幅検査）が実施され、陰性であることが確認されているこ

と並びに本剤の製造工程において一定のウイルス除去・不活化能が認められていることから、現時点で特に対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

海外にて、本剤とアセノクマロール（本邦未承認）の併用により、アセノクマロールの効果が得られなかったとの報告があった。これについて申請者は、本症例はリファンピシンを併用しており、リファンピシンはアセノクマロールと同様の作用機序を有するワルファリンの作用を減弱することから、本剤が原因ではないと考えられること、報告症例数も1例のみであることから、現時点で対応の必要はないと考えると説明した。なお、再審査期間満了日から平成22年12月31日までに、相互作用に関する新たな報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成22年12月31日時点で米国、英国、ドイツ、フランス等29か国で承認され、25か国で販売されている。再審査期間中及び再審査期間満了日から平成22年12月31日までに、本邦をはじめ回収、販売中止等の重大な措置がとられた国はなかった。

機構は、再審査申請後にドイツ及び米国の添付文書において「C1 エステラーゼインヒビタータンパク質や Berinert のその他の成分に対して過敏症（アレルギー）を有する場合」及び「C1 エステラーゼインヒビター製剤に対し、アナフィラキシー等の生命を脅かす過敏症反応の既往歴のある患者」がそれぞれ禁忌に設定されたことから、設定された経緯及び本邦における対応の必要性について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

これらは、欧州医薬品庁の Quality Review of Documents テンプレート及び米国食品医薬品局から指示されている一般的な注意事項の記載に基づいて設定された。本邦で関連する症例が報告されたことはないが、本邦においても海外と同様に注意喚起することが妥当と考え、使用上の注意に「禁忌」の項を設定した上で、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を追記することとする。

また、機構は、本邦における本剤の使用例及び副作用の報告例が極めて少ないことから、海外の添付文書に記載されている副作用それぞれについて、本邦の使用上の注意の「副作用」の項にも追記する必要があるか申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外の添付文書及び CCDS の記載を検討した結果、「ショック、アナフィラキシー様症状」については、海外で関連すると思われる副作用が報告されており、本邦でも発現する可能性が否定できないことから、使用上の注意の「副作用」の項に「重大な副作用」の項を設定した上で、追記することとする。また、「注射部位反応」についても、海外で関連する副作用が報告されていることから、使用上の注意の「副作用」の項に「その他の副作用」として追記することとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に有効性及び安全性に関する1報の研究報告がなされた（*Vox Sang.* 69: 85, 1995）。

本報告は、遺伝性血管神経性浮腫及び混合性結合組織病を基礎疾患にもつ58歳の女性患者に対し、咽頭浮腫の治療のために本剤を投与したところ、呼吸不全は改善したものの、投与11日後より皮膚の浮腫及び腹痛の発作が頻回に起こるようになり、16か月後に消退したとの報告であり、担当医により本剤投与によるリバウンド現象の可能性が示唆されている。申請者は本報告について、①本症例は自己免疫疾患である混合性結合組織病を有しており、このような患

者ではしばしば血液凝固第 XII 因子（以下「FXII」という。）の活性化が報告されているため、FXII がカリクレイン、ブラジキニンの産生による血管浮腫を引き起こしたと考えられること、②本剤の半減期は約 6 時間であり、頻回の発作は本剤投与 11 日後に発現していることから、本剤との因果関係はないものと考えたと説明した。なお、再審査期間満了日から平成 22 年 12 月 31 日までに、厚生労働省又は機構に報告すべき新たな研究報告はなかった。

機構は、他に同様の報告がないことから、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上