

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; NPO 法人血管性浮腫情報センター)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>人 C1-インアクチベータ</p>
	<p>販売名</p>	<p>ベリナートP</p>
	<p>会社名</p>	<p>CSL ベーリング</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>補体研究会 (選定理由) わが国唯一で最初の HAE 診療ガイドラインを「補体研究会」が作成、発表したため (Horiuchi et al. <i>Allergol Int</i> 2012)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p>要望薬の静注用製剤は、既に CSL ベーリング</p>

		社より発売されている。
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	遺伝性血管性浮腫の急性発作の治療及び予防
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	急性発作時ならびに発作予防時に皮下注にて投与を行う (用法用量については現在実施されている治験の結果を見て設定するべきであると考える。)
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 100～150 人 <推定方法> 遺伝性血管性浮腫 (HAE) 患者の本邦における患者数は、十数家系 100 から 150 例と推定される。(CSL ベーリング社ベリナート静注用製剤のインタビューフォームに記載あり)	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 本剤の静注用製剤については、既に CSL ベーリング社より本邦にて販売されている。 【効能又は効果】 遺伝性血管神経性浮腫の急性発作 【用法及び用量】 1. 用法 本剤を添付の日局注射用水全量で徐々に溶解し、直接静注するか、点滴静注する。直接静注の場合は、緩徐に行う。 2. 用量 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。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; 以下 HAE) は、体の様々な場所に浮腫が起こる稀な病気である。

HAE の浮腫の原因は、補体第 1 成分阻害因子(C1 インヒビター: 以下 C1-INH、又は C1 インアクチベーターとも言われる)の遺伝子異常による C1-INH の減少あるいは機能異常である。突然まぶたやくちびる、顔、手足などに、突然浮腫が出現する。激しい腹痛や窒息に陥ることもあるため、発作の管理がきわめて大切である。特に咽頭部の浮腫は気道がふさがれてしまうため、生命にかかわる可能性がある。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

HAE による浮腫は、週単位で起こる人もいれば、月単位あるいは年単位で起こる人など様々で、腫れる場所も常に同じとは限らない。また、特にのどに腫れが起こると、気道がふさがれてしまうため、命に関わることもある。

HAE の発作のほとんどは、若年期からの身体各所に繰り返し生じる。発作の引き金になるのは、身体的、精神的ストレスと言われるが、何ら誘因なく生じることもある。

発作の回数は、年ごとに異なり、また同じ遺伝子変異の人でもそれぞれ異なるとされる。発作が全く起きない無症候性の人もいるが、半数の患者が 1 ヶ月に 1 回かそれ以上の回数で発作を生じ、多い場合には週に 1-2 回生じることもあるとされる。

本剤の皮下製剤は、静脈アクセスが困難な患者や小児だけでなく、予防的にも投与できることが期待され、米国、ドイツ等の国で治験が行われている。

このように、欧米においては発作の予防投与も含めた新しい治療法が開発されている状況にある。

HAE の患者の延命及び QOL の向上を図り、発作の不安から少しでも逃れられるような希望のある生活を送れるよう、本試験への早急な参加を強く要望する。

備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	静注用製剤は既に発売されている。
英国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	静注用製剤は既に発売されている。
独国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	静注用製剤は既に発売されている。
仏国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	静注用製剤は既に発売されている。
加国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	静注用製剤は既に発売されている。
豪州	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	静注用製剤は既に発売されている。
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	

<p>に関する承認がない適応外薬についての、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	米国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	皮下用製剤については現在グローバル治験実施中のため、ガイドラインへの記載はない。2012年に World Allergy Organization より発表された WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema 中には HAE 発作抑制のための治療薬の予防的投与や在宅自己投与についての記載あり。
	英国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	皮下用製剤については現在グローバル治験実施中のため、ガイドラインへの記載はない。2012年に World Allergy Organization より発表された WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema 中には HAE 発作抑制のための治療薬の予防的投与や在宅自己投与についての記載あり。
	独国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	皮下用製剤については現在グローバル治験実施 中のため、ガイドラインへの記載はない。2012 年に World Allergy Organization より発表された WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema 中には HAE 発作抑制のための治療 薬の予防的投与や在宅自己投与についての記載 あり。
仏国		ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	皮下用製剤については現在グローバル治験実施 中のため、ガイドラインへの記載はない。2012 年に World Allergy Organization より発表された WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema 中には HAE 発作抑制のための治療 薬の予防的投与や在宅自己投与についての記載 あり。
	加国		ガイドライ ン名
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	皮下用製剤については現在グローバル治験実施 中のため、ガイドラインへの記載はない。2012

			年に World Allergy Organization より発表された WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema 中には HAE 発作抑制のための治療薬の予防的投与や在宅自己投与についての記載あり。
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	皮下用製剤については現在グローバル治験実施中のため、ガイドラインへの記載はない。2012年に World Allergy Organization より発表された WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema 中には HAE 発作抑制のための治療薬の予防的投与や在宅自己投与についての記載あり。

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

EMBASE 及び Pubmed を用いて検索した（2013年12月17日）。

加えて、本剤は海外にて治験進行中であるため、米国国立衛生研究所（NIH）が運営し、米国医学図書館（NLM）が支援する ClinicalTrials.gov の情報も参考にした。

<海外における臨床試験等>

- 1) Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. Martinez-Saguer I. et al. Transfusion. Article first published online: 24 NOV 2013.

C1 インヒビター製剤であるベリナートについて、皮下投与における薬物動態と安全性について検討した。

前向き無作為化非盲検クロスオーバー試験により、軽度から中等症の HAE 患者 24 名に対しベリナート 1,000 IU を発作の起こっていない時期に静注または皮下注にて投与した。血清中の C1-INH 活性及び抗原量等を測定した。

結果、皮下投与においても血中濃度は安定し、安全性についても十分忍容性があった。

2) まだ結果が示されていない Study (ClinicalTrials.gov より)

A Study to Evaluate the Clinical Pharmacology and Safety of C1-esterase Inhibitor Administered by the Subcutaneous Route.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01576523?term=berinert+CSL+prophylaxis&rank=2&view=record>

HAE の患者においてベリナートを皮下投与した際の評価を目的とした試験。静注投与したのち、皮下にて低用量、中用量、高用量と 3 つの異なる投与方法の内 2 つの容量を、4 週間ずつ 2 週に一度投与されるよう割り付け、血中 C1-INH 濃度について測定する。皮下での至適用量についても評価している。

3) 予定されている Study (ClinicalTrials.gov より)

A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01912456?term=berinert+CSL+prophylaxis&rank=1>

ベリナートの皮下投与によって HAE の発作予防に対する有効性の評価を目的とする試験。安全性も評価する。「高用量プラセボ投与の後、低用量のベリナート投与群」、「低用量ベリナート投与の後、高用量のプラセボ投与群」、「低用量のプラセボ投与の後、高用量のベリナート投与群」、「高用量のベリナート投与の後、低用量プラセボ投与群」の 4 つに割り付ける。それぞれの投与方法における HAE 発作の回数を測定する。

<日本における臨床試験等*>

該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

該当なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

該当なし

<日本における教科書等>

該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

該当なし

<日本におけるガイドライン等>

該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

該当なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

<要望用法・用量について>

<臨床的位置づけについて>

上記3点については、現在海外で治験が進行中であることから、それらの結果も踏まえて考慮すべきであると考え。また、本邦でも直ちに治験を実施し、日本人に対する有効性と安全性の評価及び使用経験を得るべきであると考え。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

現在、海外にて治験が進行中であることから、本邦においても直ちに本試験に参加し、日本人に対する有効性と安全性の評価と使用経験を得るべきであると考え。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<海外における臨床試験等>

1) Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. Martinez-Saguer I. et al. Transfusion. Article first published online: 24 NOV 2013.

2) まだ結果が示されていない Study (ClinicalTrials.gov より)

A Study to Evaluate the Clinical Pharmacology and Safety of C1-esterase Inhibitor Administered by the Subcutaneous Route.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01576523?term=berinert+CSL+prophylaxis&rank=2&view=record>

3) 予定されている Study (ClinicalTrials.gov より)

A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01912456?term=berinert+CSL+prophylaxis&rank=1>