

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	CSL ベーリング株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-③-13
	成分名 (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 P 静注用 500 (日本) Berinert® (欧州、米、豪、加)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	遺伝性血管性浮腫の急性発作及び処置前における短期予防 注) 要望内容は下線部
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	(追記) なお、短期予防の際には処置前の 6 時間以内に投与する。
	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)	約 2,400 人 <推定方法> 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema、以下 HAE と	

患者数、推定方法についても記載する。)	<p>する) はすべての人種に報告されており、その頻度は約 5 万人に 1 人で人種差は見られないとされている¹⁾。病態や症状は欧米の HAE とほぼ同じであることが明らかになっており²⁾、疫学についても同様だとすると本邦においては約 2,400 人の患者がいると推測される。</p> <p>尚、要望薬は 1994 年に希用医薬品 (現在の希少疾病用医薬品に相当する取り扱い) として承認されている。</p>
現在の国内の開発状況	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし)</p> <p>(特記事項等)</p>
企業としての開発の意思	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>本剤は HAE の急性発作を対象とした希用医薬品 (希少疾病用医薬品に相当する) である。その対象患者数は 2,400 人程度と推定され、更に今回の短期予防という効能・効果要望部分に関しては、手術や抜歯等の処置を行う患者を対象とするもので、その患者数は極めて限定的なことから臨床試験の実施は実質不可能に近いと考える。</p> <p>しかしながら、短期予防投与の使用実績に関しては幾つかの国内論文、海外論文があり、その有効性が示されていることから、公知申請が認められればその承認申請は可能であると考えます。</p>
「医療上の必要性に係る基準」	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>血管性浮腫とは、急に皮膚、のど、舌などがはれる病態である。また遺伝的に血管性浮腫を起こしやすい HAE では、症状が重くなりやすいとされている。特に、口周囲や口腔粘膜、咽頭、喉頭の腫脹が疑われる症状がみられる場合には、喉頭浮腫などの気道閉塞に進展する恐れがあり致命的症状を伴う頻度が高いとされ³⁾、死亡報告例も散見されている。</p> <p>以上より、本適応疾病については要望書の記載通り、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当するものと考えます。</p>

<p>への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>平成20年3月の厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル³⁾の記載によると、HAEの発作の要因として抜歯などの外科的処置等があげられている。このような発作リスクの高い患者に対する発作の予防を目的として、世界アレルギー機構ガイドライン⁴⁾では要望薬であるC1インヒビター製剤を使用する記載がされている。このような背景から要望薬においては、既に欧州各国で外科的処置前の発作予防に対して適応が承認されている。本邦においても、2014年に補体学会より発表された「遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン」⁵⁾中にも、短期予防の項に要望薬であるC1インヒビター補充療法についての記載があり有用性が示唆されている。</p> <p>以上より、要望薬の医療上の有用性については要望書の記載通り「ウ 欧米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」に該当するものと考え</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p><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</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	英国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>												
米国	販売名 (企業名)											
	効能・効果											
	用法・用量											
	備考											
英国	販売名 (企業名)											
	効能・効果											
	用法・用量											

		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、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。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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）	
	米国	ガイドライ ン名	WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema (WAO Journal 2012; 5:182-199) ⁴⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Short-term/Preprocedural Prophylaxis に記載
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	Short-term/Preprocedural Prophylaxis に以下記載あり For short-term/preprocedural prophylaxis, C1-INH concentrate should be used (dose yet to be fully investigated with recommendations varying from 10 to 20 U/kg body weight or 1000 U), 1 to 6 hours before procedure.
		ガイドラインの根拠論文	Bork K et. al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Jul;112(1):58-64. ⁶⁾ Maurer M et. al. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Sep;8(9):663-72. ⁷⁾
		備考	

	英国	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	
	独国	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	
	仏国	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	
	加国	ガイドライ ン名	WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema (WAO Journal 2012; 5:182–199) ⁴⁾
		効能・効果 (または効 能・効果に関連	Short-term/Preprocedural Prophylaxis に記載

		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)	Short-term/Preprocedural Prophylaxis に以下記載あり For short-term/preprocedural prophylaxis, C1-INH concentrate should be used (dose yet to be fully investigated with recommendations varying from 10 to 20 U/kg body weight or 1000 U), 1 to 6 hours before procedure.
		ガイドライ ンの根拠論 文	Bork K et. al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Jul;112(1):58-64. ⁶⁾ Maurer M et. al. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Sep;8(9):663-72. ⁷⁾
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema (WAO Journal 2012; 5:182-199) ⁴⁾
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	Short-term/Preprocedural Prophylaxis に記載
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	Short-term/Preprocedural Prophylaxis に以下記載あり For short-term/preprocedural prophylaxis, C1-INH concentrate should be used (dose yet to be fully investigated with recommendations varying from 10 to 20 U/kg body weight or 1000 U), 1 to 6 hours before procedure.
		ガイドライ ンの根拠論 文	Bork K et. al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Jul;112(1):58-64. ⁶⁾ Maurer M et. al. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Sep;8(9):663-72. ⁷⁾
		備考	

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>

エルゼビアサービスが運営する EMBASE を用いて検索を行った (2015 年 9 月 1 日現在)。検索期間は All Years とした。検索語を 'hereditary angioedema'/exp OR 'hereditary angioedema' AND 'c1' AND 'prophylaxis' とした結果 416 件がヒットした。代表的な論文を下記に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Gavigan et. al. The prophylactic use of C1 inhibitor in hereditary angioedema patients undergoing invasive surgical procedures: A retrospective study. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2014, 10:17.⁸⁾

レトロスペクティブに C1 インヒビター製剤投与による短期予防した 24 例についてレビューを行った。結果、全ての症例において処置後の HAE 発作は認められなかった。このことは HAE の患者における処置後の発作予防に C1 インヒビター製剤の投与が効果的であることを示唆しているとした。

<日本における臨床試験等^{*}>

1)

※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

1) Bowen T et. al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010, 6:24.⁹⁾

インターナショナルコンセンサスとして、侵襲の少ない処置の際は C1 インヒビター製剤を準備しておき、侵襲の大きな処置の際は処置の 1 から 6 時間前に C1 インヒビター製剤を投与することとしている。

(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>

1)

<日本における教科書等>

1)

(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>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1) 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン改訂 2014 年版 (一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン 作成委員会) ⁵⁾

5. 短期予防

1. 歯科治療 (侵襲性が弱い場合) など小ストレス時

C1 インヒビター補充療法の準備の上ならば予防は必要なし

2. 歯科治療 (侵襲性が強い場合) 外科手術など大ストレス時

術前 1 時間前の C1 インヒビター補充療法

(50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1,000~1,500 単位静注)

更に 2 度目の C1 インヒビター補充療法の準備をしておく。

と記載あり。

(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

医中誌を用いて検索を行った (2015 年 9 月 1 日現在)。検索期間は指定しなかった。検索語を ("遺伝性血管性浮腫"/TH or "hereditary angioedema"/AL) and (PT=会議録除く) とした結果、151 件がヒットした。代表的な結果を下記に示す。

1) Yazawa T et.al. Anesthesia management for emergency laparotomy in a pediatric patient with suspected hereditary angioedema, J Anesth. 2010 Feb;24(1):121-3. ¹⁰⁾

交通事故後に緊急開腹術を要した HAE の可能性が否定できない 8 歳男児に対し、開腹術前に C1 インヒビター製剤を投与した。開腹術は問題なく実施された。本症例は HAE の確定診断はされていないが、緊急手術であったことや、HAE 患者の気管挿管は高死亡率と関連していることから、C1 インヒビター製剤の予防的使用は正当化されると考えられた。

2) 濱田 正和ら, C1 インヒビター投与下に嚢胞摘出術を行った遺伝性血管浮腫の 1 例, 日本口腔外科学会雑誌 57 巻 2 号, p. 74-77(2011.02)¹¹⁾

HAE と診断されていた 41 歳女性で、左上顎第一大臼歯歯根嚢胞と診断し、嚢胞摘出術を行うこととした。浮腫予防のため、術前日に C1 インヒビター製剤 1,000 単位を静脈内投与した。術後、喉頭浮腫の徴候は認めなかった。

3) 寺西 理恵ら, C1 インヒビター補充療法を施行した遺伝性血管浮腫患者の麻酔経験, 麻酔 64 巻 4 号, p. 441-443(2015.04)¹²⁾

HAE と診断されている 64 歳女性で、今回、歯根嚢胞摘出術施行目的で入院した。過去には 46 歳時に、虫垂切除術周術期に C1 インヒビター製剤を投与 (入院後 1,000 単位、手術開始前後に 500 単位ずつ、術後 6 日間 500 単位ずつ静注) し、軽快退院となった。今回は術当日手術開始 1 時間前に病棟で C1 インヒビター製剤 500 単位静注した。術後、右頬部腫脹と咽頭部痛が軽度見られたが気道狭窄症状は認めなかった。

4) 近藤 恵美ら, 遺伝性血管性浮腫合併妊娠の一例, 日本周産期・新生児医学会雑誌 51 巻 1 号, p. 293-296(2015.05)¹³⁾

HAE と診断されていた 34 歳 (3 経妊 0 経産) の妊婦。妊娠経過は順調で浮腫発作は認めなかったが、妊娠 36 週 4 日に前期破水となった。翌日誘導分娩を開始したところ、変動一過性徐脈が頻発したため、胎児機能不全と診断して C1 インヒビター製剤静注後に緊急帝王切開を行った。術中、術後および産褥期まで母親に浮腫発作を認めず、新生児にも浮腫発作は認めなかった。

5) 中安 靖代ら, 直腸カルチノイドに対し低位前方切除術を施行した遺伝性血管性浮腫の 1 例, 日本消化器外科学会雑誌 47 巻 12 号, p. 826-831(2014.12)¹⁴⁾

血便を主訴に受診した 60 歳の男性で直腸カルチノイドを認め手術適応と判断した。また原因不明の腹痛での入院歴および HAE の家族歴があり、さらに C1 インヒビター活性低値であったことから HAE と確定診断した。浮腫発作の予防として、手術 2 時間前に C1 インヒビター製剤 1,000 単位およびトラネキサム酸 750 mg を投与した。術中術後とも浮腫発作なく良好に経過した。

(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 >

既承認国での適応や国内外のガイドラインに記載されている内容に準拠している
と考える。

よって本要望効能・効果については妥当であると考ええる。

< 要望用法・用量について >

既承認国での適応や国内外のガイドラインに記載されている内容に準拠している
と考える。

よって本要望効能・効果については妥当であると考ええる。

< 臨床的位置づけについて >

要望書にあるように、本剤の使用は国内外のガイドラインに記載がされており、欧
州を中心に既に承認されていること、さらに国内でも使用実績があることから標準的
な治療薬剤になると考える。

厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアルやガイドライン等の記載にもあるよ
うに、抜歯などの外科的処置等は発作リスクが高く、ときに気道閉塞に進展する恐れ
があり致命的症状を呈することも示唆されている。このことから本疾患における要
望薬の予防投与の有用性は高いものであると考ええる。

以上より、本要望の臨床的位置づけは妥当であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望薬の有効性と安全性は、既に国内外のガイドラインに記載があること、欧州を中心に既に承認されていること、さらに国内でも使用実績があることから公知であると考え。また、疾患が重篤かつ希少であることから臨床試験の実施は困難である。よって公知申請が妥当であると考え。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Ohsawa I et. al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Jun;114(6):492-8.
- 2) 堀内孝彦ら, C1 インヒビター欠損と遺伝性血管性浮腫(HAE). 大井洋之, 木下タロウ, 松下 操編. 補体への招待. 東京: メジカルビュー社; 2011. p.139-47.
- 3) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血管性浮腫(血管神経性浮腫), 厚生労働省, 平成20年3月
- 4) Craig T et. al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012 Dec;5(12):182-99.
- 5) 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン 改訂2014年版, 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会, 2014年12月
- 6) Bork K et. al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Jul;112(1):58-64.
- 7) Maurer M et. al. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010 Sep;8(9):663-72.
- 8) Gavigan G et. al. The prophylactic use of C1 inhibitor in hereditary angioedema patients undergoing invasive surgical procedures: a retrospective study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014 Apr 23;10(1):17.
- 9) Bowen T et. al. International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 Jul 28;6(1):24. 2010
- 10) Yazawa T et. al. Anesthesia management for emergency laparotomy in a pediatric patient with suspected hereditary angioedema. *J Anesth.* 2010 Feb;24(1):121-3.
- 11) 濱田 正和ら, C1 インヒビター投与下に嚢胞摘出術を行った遺伝性血管浮腫の1例, 日本口腔外科学会雑誌 57 巻 2 号, p. 74-77(2011.02)

- 12) 寺西 理恵ら, C1 インヒビター補充療法を施行した遺伝性血管浮腫患者の麻酔経験, 麻酔 64 巻 4 号, p. 441-443(2015.04)
- 13) 近藤 恵美ら, 遺伝性血管性浮腫合併妊娠の一例, 日本周産期・新生児医学会雑誌 51 巻 1 号, p. 293-296(2015.05)
- 14) 中安 靖代ら, 直腸カルチノイドに対し低位前方切除術を施行した遺伝性血管性浮腫の 1 例, 日本消化器外科学会雑誌 47 巻 12 号, p. 826-831(2014.12)