

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

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-③-53
	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
要望内容	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 checked="" 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 checked="" 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 type="checkbox"/> 上記以外のもの
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	
用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当とされた患者については、自己投与も可能である。	
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)	

<p>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。)</p>	<p>約 <u>2400人</u>          &lt;推定方法&gt;本疾患は、海外文献では約 50,000 人に 1 人の頻度で          みられ、人種差や男女差は無いと報告されている。本邦では 5 年前          に約 30 人の患者数であったが、2015 年 4 月には、171 の日本人患          者の臨床データの集計が報告された<sup>1)</sup>。この調査におけるアンケート          対象範囲と医師の回答率を勘案すると、欧米における疾患有病率          を我が国の人口に外挿して得られた 2400 人という患者数は妥当な          概数と考えられる。</p>
<p>現在の国 内の開発 状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明          (特記事項等)</p>
<p>「医療上 の必要性 に係る基 準」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>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  <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない          (上記に分類した根拠)          遺伝性血管性浮腫 (以下、HAE と略す) の急性発作は気道浮腫を生じ、          その症状はときに致死的である。気道閉塞を来し適切な処置が行えな          かった場合の死亡率は 31.4%との報告もある<sup>8)</sup>。          夜間や休日、出張先などで舌や喉頭などの局所に浮腫を起こし、医療          機関に到達する前に死に至った症例は国内外で報告されている。</p> <p>2. 医療上の有用性  <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない  <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  <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  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない          (上記に分類した根拠)          HAE の急性発作はときに致死的な経過を辿る。C1 インヒビター          (C1-INH)製剤をより早期に補充した結果、より早期に緩和し重症度が低          下することが示されている<sup>3),9)</sup>。          医師によって C1 インヒビター製剤を投与する際は、発作の出現から医          療機関まで到達するまでに時間を要するだけでなく、HAE 患者が喉頭浮          腫を呈した場合、発語困難で致死状況が理解されることなく処置が遅</p>

	<p>れ、患者に大きな不利益を与えてしまう<sup>10)</sup>。</p> <p>世界各国の状況をみると、血友病の静注製剤自己投与はすでに40年以上前に確立されており<sup>15)</sup>、自己投与で早期に凝固因子を補充することで出血リスクを抑えることが、すでに証明されている。</p> <p>一方、HAEの静注製剤自己投与によりC1インヒビターの早期補充が行われれば、発作から早期に離脱することが可能となり、生命の危機を回避することができる。</p> <p>国際的なHAE専門家は、「HAEの管理に関するWAO/世界アレルギー機構ガイドライン(2012年)<sup>5)</sup>」において、HAE患者は家庭内投与と自己投与のトレーニングを考慮すべきと勧告している。また、「HAE診療と管理に関する国際コンセンサスアルゴリズム(2010年)<sup>8)</sup>」では、血友病において長年の経験を持つ家庭内自己注射モデルに則り、HAE患者が家庭内自己注射を行うことで患者自身が発作を早期にコントロール出来ることは、安全性の確保と健康で生産的な生活への影響を最小化すると示されている。</p> <p>これら国際的な推奨事項を反映し、2012年1月に米国で、2012年8月にEU32ヶ国でC1インヒビター製剤の自己投与が認められた。</p> <p>本剤は我が国では20年にわたり遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する使用経験があり、その有効性と安全性は確立している。</p> <p>これらの事由より、HAE急性発作における本剤の自己投与は、患者の生命を守り、健康で生産的な生活への影響を最小化する意味で、その有用性が期待できる。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州						
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>						
	<p>欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)</p>						
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="510 1733 756 1771">販売名(企業名)</td> <td data-bbox="762 1733 1377 1771">Berinert® (CSL Behring)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 1771 756 1912">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1771 1377 1912">成人および青年期の遺伝性血管性浮腫(HAE)患者の腹部、顔面、咽頭部の急性発作の治療</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 1912 756 2002">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1912 1377 2002">20国際単位/kgを静脈注射</td> </tr> </table>	販売名(企業名)	Berinert® (CSL Behring)	効能・効果	成人および青年期の遺伝性血管性浮腫(HAE)患者の腹部、顔面、咽頭部の急性発作の治療	用法・用量
販売名(企業名)	Berinert® (CSL Behring)						
効能・効果	成人および青年期の遺伝性血管性浮腫(HAE)患者の腹部、顔面、咽頭部の急性発作の治療						
用法・用量	20国際単位/kgを静脈注射						

			自己投与にあたっては、該当患者に対し教育と医療機関外での環境を想定した静脈注射のトレーニングを行うこと。
		備考	
英国	販売名（企業名）	Berinert® (CSL Behring)	
	効能・効果	遺伝性血管性浮腫(HAE)の1型と2型における急性発作の治療および処置前の急性発作予防	
	用法・用量	<b>成人</b> 急性発作の治療：20 国際単位/kg 処置前予防：医療処置、歯科処置または外科的処置の6時間前以内に1,000 国際単位 <b>小児</b> 急性発作の治療：20 国際単位/kg 処置前予防：医療処置、歯科処置または外科的処置の6時間前以内に15~30 国際単位。臨床症状に応じて投与量を選択する（例、処置法と重症度など）  患者もしくは介助者は、主治医が当該患者もしくは介助者を在宅投与に相当と判断し、詳細な教育と適切なトレーニングを受けた後に自己投与を行う事ができる。	
	備考		
独国	販売名（企業名）	同上	
	効能・効果	同上	
	用法・用量	同上	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	同上	
	効能・効果	同上	
	用法・用量	同上	
	備考		
加国	販売名（企業名）	同上	
	効能・効果	同上	
	用法・用量	同上	
	備考		
豪国	販売名（企業名）	同上	
	効能・効果	同上	
	用法・用量	同上	

		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 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)		
	米国	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		
	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	
		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	
	豪州	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	

### 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>

1) オランダの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。（検索日 2015年9月30日）

“self administration” AND “Hereditary angioedema”

Result 143

“self administration” AND “Hereditary angioedema” AND “Berinert”

Result 66

“self administration” AND “Hereditary angioedema” AND “Berinert” AND ‘guideline’

Result 12

以上の中から、特に本件に関連性の高い最近の文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) Busse P, 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;3:213-9

EU、USにおける大規模のC1インヒビター製剤の使用実態調査である。135名の患者のうち54名（40%）、合計3196回の投与回数のうち2763回（90.1%）が家庭内自己注射を行った。家庭内療法の場合と、医療機関での治療において、副作用の頻度に差は認められなかった。C1インヒビター製剤の自己注射は、各国の推奨事項に従い安全に実施されている事が確認された。

2) Petraroli A, et al. Home Therapy with Plasma-Derived C1 Inhibitor: A Strategy to Improve Clinical Outcomes and Costs in Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166:259-66

2010年～2013年にイタリアのHAE患者に対し、C1INH製剤の自己注射へ切替えた際の、診療と医療費について比較した。60人のうち36人が自己注射のトレーニングを行い、そのうち17人が家庭内自己注射療法に移行した。入院日数、休職、休学の日数が有意に減少し、医療費はEUR 2,800/1人につき（約10%）節減された。発作から治療までの時間、および治療から改善までの時間は、短縮する傾向にあった。

3) Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment

paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2014;94:436-41

11年間に渡り80人のHAE患者を前向き観察研究した(合計7809回のHAE発作)。2012年12月までに自己注射(家庭内治療)を行った患者は39人であった。急性発作で救急受診する回数は3.8回/年から0.6回/年へ減少した。家庭内治療を導入したことでの重篤な有害事象は認めなかった。

4) Tourangeau LM, et al. Safety and efficacy of physician-supervised self-managed C1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:417-24

2012年にTrangeauらにより報告されたHAE患者に対するC1インヒビター製剤の自己注射による有益性についての前向き観察試験では、39名のHAE患者をC1インヒビター製剤によるオンデマンド補充療法を医療機関で医師により行われた群と、医師による十分なトレーニングのもと在宅で自己投与により行った群に分け、発作の継続時間、鎮痛剤の使用量、発作の重症度について検証されている。その結果、在宅で自己投与によるC1インヒビター補充療法を行った群では、発作の継続時間、鎮痛剤の使用量、発作の重症度が有意に低下する事が明らかとなった。在宅自己注射群では、注射回数の増加に伴う注射部位からの出血等の副作用が多く認められたが、医療機関でC1インヒビター補充療法を受けた群では、C1インヒビターによるより重篤な副作用が多く認められた。これらの結果から、著者らは、医師による十分な指導を受けた患者によるC1インヒビターの在宅自己注射は、安全な治療法であり、HAEの発作の継続時間を短くし、重症度を減らすことでHAE患者に有益であると結論づけている。

<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

1) Longhurst HJ, et al. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: A viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol*. 2007; 147(1):11-7.

方法; HAE に対する C1INH 製剤の家庭内療法に関連する論文を検索した(1985年～2006年) 結果; 6報のうち2報において合計45症例が報告され、発作時の治療群(オンデマンド療法)と比較して家庭内療法群では、発作の完解までの時間を減少した。2報では家庭内注射に言及しており、残る2報は抄録のみであった。発作の予兆から医療機関で治療を受けるまでに要する時間を鑑み、より早期に治療を受けられる体制が必要であることが結論付けられた。



2) Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: Causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006;67:654-7

**C1 インヒビター製剤による HAE の在宅療法** HAE 発作の頻度が低い患者の過半数は C1-INH 投与を医療機関で行うことが通常であり、救急外来で処置される。しかし発作が頻発する患者は少なからず存在し、なかには医療機関への受診が困難な患者がおり、家庭内治療への関心が高まるなか、欧州の各地域で成功を収めている(1999年、2004年に報告) 家庭内治療の利点は明らかであり、入院を伴う治療の多くは遅れがちであること、緊急処置に従事する医師が本病態になじみが無いこと、病院が C1-INH 製剤を日常的に確保していない可能性があることがその理由である。HAE 患者の治療が遅れると重度有害事象のリスクが高まり、これには死亡も含まれる。英国およびカナダの専門委員会は HAE の処置に関する合意文書を公表し、在宅療法のオプションを患者に提供することを推奨している。院内と院外のどちらで投与するかを問わず C1-INH 製剤を緊急で入手することは困難と考えられるため、担当医は患者が在宅で使用できるよう製剤を確保することが強く推奨される。

### (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>

検索し得た限りでは該当なし

<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>

1) Cicardi M, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: Consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012;67:147-57.

HAE の国際ワーキンググループメンバーによる合意文書である。早期に家庭内のオンデマンドによる積極的治療[別名:個別補充療法]の導入により、標準的なオンデマンド療法では十分な効果を得られなかった患者に対し、その効果が期待できるかどうかについては、さらなる研究が必要とされた。

2) Craig T, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2012;5:182-99

WAO;世界アレルギー機構により、世界17か国のHAE 専門医らによるコンセンサス会議の結果から推奨ガイドラインが作成された。20項目中1項目に「家庭内療法および自己投与」が示されている。(推奨;自己投与用として認可された HAE 治療薬(オンデマンド療法薬)を渡した全患者に対して、自己投与法について指導を行うことを推奨する。エビデンスグレード:D、推奨度:強い)

3) Betschel S, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:50

カナダHAE ネットワーク傘下のガイドラインワーキング委員会によって、HAE 患者の急性発作に対する治療、短期および長期予防、個人療法、QOL を含む統合的な治療指 針として作成された。推奨事項として 20 項目に「全ての適任と考えられる HAE 患者が、HAE 治療薬の自己投 与のトレーニングを受けるべきである」とされている。

<日本におけるガイドライン等>

日本補体学会、日本皮膚科学会、日本アレルギー学会から、HAE もしくは蕁麻疹・血管性浮腫の治療についてのガイドラインが発表されているが、本薬自己投与についての言及はなされていない。なお、現在、上記 WAO の HAE ガイドラインの邦訳が、日本アレルギー学会の学会誌であるアレルギーに印刷中である。

(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>

（承認済み）

<要望用法・用量について>

世界主要国において、HAE 治療のための C1-INH 製剤注射の有用性は広く認められている。近年、然るべき訓練と認証を受けたのちにその自己投与（家族による注射を含む）が推奨され、その効果と安全性も多く確認されている。我が国の医療水準と国民の教育水準を勘案すると、我が国においてもしかるべき患者教育と薬剤管理のもとに自己投与を行うことは十分妥当性があり、要望は妥当なものと考えられる。ただし、要望にある、「本剤による治療開始後、医師により適用が妥当とされた患者については、自己投与も可能である。」については、安全性と有効性の担保、適切な医療資源の使用の視点から、海外での実施状況も参考にし、我が国における実施に向けた具体的な体制作りが必要である。

<臨床的位置づけについて>

本剤は、HAE の急性発作に対して高い有効性を示すことが証明されているが、より早いタイミングでの投与が有効であることが報告されている<sup>5)</sup>。また、HAE は投与タイミングの遅れが死をもたらす可能性のある疾患であるため、特に気道浮腫については発作出現後速やかに有効な治療を行うことが肝要で

ある<sup>5)</sup>。一方、我が国における臨床医の HAE 認知度は低く、すべての医療機関が C1-INH 製剤を常備していない。そのため、HAE 患者が旅行などで普段通院している病院から遠隔地に移動した際に発作が起こると致命的となるか、致命的とならない場合でも著しい ADL および QOL の低下を生じる可能性が高い。また、C1-INH 製剤の自己注射が、急性発作への対応として十分とは限らない。よって、気道浮腫を生じた場合は、速やかな自己注射を行った後、適当な医療機関において医師の管理下に適宜加療または経過を観察されることが必要である。以上より、臨床的には、本剤は然るべき医療機関への定期的通院、管理の下で、患者またはその家族による、HAE 発作初期治療のために使用される自己投与薬として位置づけられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当なし

#### 5. 備考

<その他>

HAE の自己治療薬としては、海外ではベリナート P 静注用(ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH)製剤の他に、Cynryze(ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH ; 静注)、ルコネスト (リコンビナントヒト C1-INH)、イカチバント (ブラジキニン受容体 2 拮抗薬 ; 皮下注)、エカラнтаイト(カリクレイン阻害薬 ; 皮下注)の自己注射が承認されている。我が国では、これらの薬剤のうち、唯一ベリナート P が保険収載されており、また 20 年以上の使用実績があることから、本剤の用法・用量において自己投与を可能とすることは蓋然性が高いと考えられる。

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 114: 492-98
- 2) Wang A, Fouche A, Craig TJ. Patients perception of self-administrated medication in the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 120-5
- 3) Petraroli A, Squeglia V, Di Paola N, et al. Home Therapy with Plasma-Derived C1 Inhibitor: A Strategy to Improve Clinical Outcomes and Costs in Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166: 259-66
- 4) Busse P, Bygum A, Edelman J, 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: 213-9

- 5) Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 436-41
- 6) Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 182-99
- 7) Tourangeau LM, Castaldo AJ, Davis DK, et al. Safety and efficacy of physician-supervised self-managed C1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 417-24.
- 8) Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:692-7
- 9) Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: Consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; 67: 147-57
- 10) Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6:22
- 11) Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, et al. C1-Inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion* 2009; 49: 1987-95
- 12) Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol*. 2007; 147: 11-7
- 13) Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: Causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med* 2006; 67: 654-657
- 14) Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005; 45: 1774-84
- 15) Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 379-94
- 16) Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 629-37
- 17) Levine PH. Efficacy of self-therapy in hemophilia. A study of 72 patients with hemophilia A and B. *N Engl J Med* 1974; 291: 1381-4