

(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		
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 (日本) Berinert® (欧州、米、豪、加)
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 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 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。)	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 国際単位を投与する。
	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)

		<p>重要な基本的注意 (5) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常の認められた場合や効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。</p>
<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>2,500</u> 人 &lt;推定方法&gt;</p>	<p>確定診断が下されていない潜在的な症例が多く存在しているが、諸外国からの報告では人口1～5万人に1人の有病率と推定されている1)。人種差はないと考えられていることから、わが国の総人口(126,689,000人)を考慮すると少なくとも2,536人程度の患者が存在すると推測される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中   <input 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) 遺伝性血管浮腫の急性発作によって上気道閉塞をきたした場合、適切な治療がなされなければ窒息による致死率は30～40%にのぼることが報告されている2)。上気道閉塞はあらゆる年齢層の患者にも発生しうるため、患者は生涯にわたって生命危機の潜在的リスクを背負って生活することが強いられている3)。 上気道閉塞が出現した場合に急速に進行することで、救急車を要請しても医療機関に到着する前に窒息から心停止に陥った症例の報</p>	

	<p>告もわが国で散見 4)、5)、6) されており、緊急度も重症度も非常に高いことが知られている。</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</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>遺伝性血管浮腫の急性発作によって上気道閉塞から窒息を来して心停止に陥った症例や腸管浮腫と大量腹水貯留によって不必要な開腹術を受けた症例の報告は少なくない 7)。</p> <p>C1-インアクチベーター製剤は欧州、米国、カナダにおいて数十年にわたって、遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する第一選択薬として使用されてきた実績がある 8)。しかも、投与された場合にはプラセボと比較しても症状寛解や消失までの時間が有意に短縮されることが証明されている。さらに、ウイルス感染や有害事象が発生した報告は認められておらず、安全性も担保されている 9)。そのため、本疾患の急性発作が疑われた場合は躊躇せずを使用することは救命のために重要であることは間違いない。</p> <p>しかしながら、いまだに医療従事者の間では本疾患が十分に理解されておらず、C1-インアクチベーター製剤を保有している医療機関も限られている 4) のが現状である。2012 年に発表されたアレルギー疾患の専門家によるガイドラインでは「本疾患が確定している患者については、自宅で、あるいは自分自身で C1-インアクチベーター製剤を投与する訓練を受ける」ことが推奨されている 10)。自宅での自己注射（静脈内投与）が実現した場合、医療従事者の疾患に対する知識不足による治療遅延を防止することができるほか、医療機関における製剤のデッドストックを防ぐもあり、患者の生活の質を維持したままの治療が可能となる 11)。</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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</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>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></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を下線)		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		豪州	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考
	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)																																																									
	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																																																									
豪州	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>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。)</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>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			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・																																															
	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. 米国国立医学図書館の国立生物工学情報センターが運営する PubMed を用いて検索を行った。検索期間は 2014 年以降とした。

“Hereditary angioedema”and “home therapy”

<海外における臨床試験等>

1. 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.

2015年に報告された観察研究。2010年から2013年にかけて南イタリアにおいて遺伝性血管浮腫の診断がついた患者に対して、C1-インアクチベーター製剤の自己注射に切り替えた場合に1年後の入院診療と医療費について比較検討が行われた。60人の患者のうち、36人が自己注射のためのトレーニングに参加して、そのうち17人が自己注射療法に移行した。これらの患者については入院日数や休職・休学日数は有意に減少したほか、医療費に関しては約10%の節減を達成した。なお、自己注射によって急性発作発症から薬剤投与までの時間と薬剤投与から症状改善までの時間は短縮傾向が認められたが、統計学有意差は認められなかった。

<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) Bygum A: Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 436-41.

方法 ; デンマークにおけるコホート研究。80人の遺伝性血管浮腫患者を11年に渡って前向きに観察したところ、合計7,809回の急性発作を記録した。

結果 ; 2012年12月までに39人の患者が急性発作に対して自宅療法を実施した。病院への救急受診は3.8回/年から0.6回/年に減少した。自宅療法に変更したことで薬物療法の回数は3倍に増加したが、重篤な有害事象は認められなかった。静脈路確保できなかった女性患者のみが救急車を要請した。また、自宅療法の導入によって、心理的負担や窒息に対する恐怖を感じる患者は減少したことが報告されている。

## (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)

#### (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

1)

#### (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>

1) 遺伝性血管浮腫の急性発作に対する C1-インアクチベーター製剤の自己注射については、欧米の多くの国で認められており、その有効性も証明されている。また、投与に伴う薬理的副作用の報告もなく、静脈路確保に伴う重篤な有害事象も認められていない。それだけではなく、本疾患に対する医療従事者の知識不足を補完すること、医療機関における製剤のデッドストックを防ぐ面でも効果は計り知れないと判断する。さらに、患者の生活の質を向上させることから、積極的に推進する社会的意義が大きいことは間違いない。

<要望用法・用量について>

1. 静脈路確保の上で自己注射を行うことは世界の標準的治療として位置づけられていることから、用法・用量の追加記載は妥当であると判断する。投与量は 2010 年の国際コンセンサスに則って、体重 50kg 以下の患者に 500 国際単位、50kg 以上の患者に 1,000 国際単位をじ静脈内投与とすることが望ましい 8)。

<臨床的位置づけについて>

1) 患者が遺伝性血管浮腫について十分な知識を持ち合わせていない医療従事者や C1-インアクチベーター製剤を保有していない医療機関の地域を訪問することが自由にできることになるほか、急性発作時に救急車を要請しても医療機関までの到達時間が長い地域に居住する患者の救命率の向上が期待される。また、急性発作を発症する生産年齢にある患者を救命することは社会経済的にも

大きな利益を生むことは疑いようがない。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 他疾患や他領域事業との整合性を持たせることと、安全性の担保のためには臨床試験の実施が望ましい。南イタリアの研究では、少なくとも2時間の座学による研修と3時間の実技実習が行われている(12)。また、わが国で先行して自己注射が認められた血友病患者の場合、定期的な医療機関の受診、知識や技術の確認、輸注記録表の作成が求められている(13)。また、救急救命士による心肺機能停止前の重度傷病者に対する静脈路確保及び輸液の標準プロトコールを参考にして、患者が実施に迷った場合や有害事象が起きた時にオンラインによる指示要請をすることと具体的な指示を得るための体制構築が不可欠である(14)。

対象：既に遺伝性血管性浮腫の診断が確定している患者。

方法：自宅療法を希望する患者に対して座学と実技による教育を実施する。ペーパー試験と実技試験を合格した患者のうち、実際に薬剤を携行することを決断した患者について、トライアル開始前後の各1年について a. 入院・通院日数の変化、b. 症状発現から薬剤投与までの時間、c. 薬剤投与から症状寛解と消失までの時間を比較検討する。また、同時に静脈路確保成功までの穿刺回数と重篤な有害事象(神経損傷や薬剤の皮下への漏出など)について調査する。患者には統一した輸注記録表の記載と定期的な外来受診による実施報告と、技能維持のための講習についても義務付ける。

トライアルにあたっては、指導医療機関を選定する。血友病などの自宅療法の指導経験があり、かつ地域救急医療体制(メディカルコントロール)が整備された医療機関をオンライン指示要請機関と定めておく。

重篤な有害事象が発生しないことを条件にトライアルを継続する。

評価項目：患者の生活の質の向上(入院・通院日数の減少)や症状発現から軽快・消失までの時間短縮をプライマリ・アウトカムとする。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1) Cicardi M, Agostoni A: Hereditary angioedema. N Engl J Med 1996; 334: 1666-7.

2) Longhurst HJ, Carr S, Khair K: C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment opinion. Clin Exp Immunol 2007; 147: 11-7.

3) Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, et al: Clinical studies of sudden upper

airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1229-35.

4) 永田功、吉田哲、田中幸多郎、他：喉頭浮腫による窒息で心肺停止となった遺伝性血管性浮腫の一症例. *日救急医学会誌* 2012 ; 23 : 21-5.

5) 児玉貴光：致死的気道閉塞を来した遺伝性血管性浮腫の1救命例. *日救急医学会中部誌* 9、35-38、2013

6) Fuse T, Nakada TA, Taniguchi M, et al: Cardiac arrest due to airway obstruction in hereditary angioedema. *Am J Emerg Med* 2015; pii: S0735-6757(15)00246-6. doi: 10.1016/j.ajem.2015.04.003.

7) Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al: Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (3 Suppl): S51-131.

8) Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al: 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010 Jul 28;6(1):24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24.

9) Kunschak M, Engl W, Maritsch F, et al: A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998; 38: 540-9.

10) Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, et al: WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 182-99.

11) Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al: HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6; doi: 10.1186/1710-1492-6-22.

12) 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.

13) 日本止血血栓学会 血友病標準化検討部会編：血友病家庭注射療法のガイドライン（2013年版）。 [http://www.jsth.org/committee/ssc01\\_03.html](http://www.jsth.org/committee/ssc01_03.html); accessed on 16<sup>th</sup> Sep, 2015

14) 厚生労働省医政局長：救急救命士の心肺機能停止前の重度傷病者に対する静脈路確保及び輸液、血糖測定並びに低血糖発作症例へのブドウ糖溶液の投与の実施について。医政発 0131 第1号、2014