

(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 checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 公益社団法人日本皮膚科学会、公益社団法人日本口腔外科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>公益社団法人日本皮膚科学会 2位 (全2件 要望中)</p> <p>公益社団法人日本口腔外科学会 1位 (全1件 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>乾燥濃縮人C1-インアクチベーター</p>
	<p>販売名</p>	<p>ベリナートP 静注用 500 (日本) Berinert® (欧州、米、豪、加)</p>
	<p>会社名</p>	<p>CSL ベーリング株式会社 (CSL Behring)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>公益社団法人日本皮膚科学会*、公益社団法人日本口腔外科学会*、一般社団法人日本有病者歯科医療学会、一般社団法人日本歯科薬物療法学会 (選定理由) *両学会が協議のうえ本要望書の連名提出に合意した。遺伝性血管性浮腫の長期管理および、重篤な急性発作の管理(歯科処置、術中管理)に関連が深い学会である。</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>	

		<input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
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及び処置前における短期 <u>予防</u>
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	（追記）なお、短期予防の際には処置の6時間前以内に 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 象患者数、推定 方法について も記載する。）	約 <u>2,400 人</u> <推定方法> 有病率は1人/5万人、人種差や男女差は無いと報告されている。 なお、本剤は1994年に希用医薬品として承認された。	
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） 遺伝性血管性浮腫の急性発作 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。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 国際単位を追加投与する。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 （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。）	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 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 遺伝性血管性浮腫（以下、HAE と略す）の急性発作はときに致死的で ある。発作が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 30%と高い。 外科的処置および歯科処置という侵襲行為は、発作の強力な誘因とし て知られており、予め対策を行わずに侵襲行為を行った結果、舌や喉頭	

	<p>などの局所に浮腫を起し死に至ったケースが国内外で報告されている。</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</p> <p>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <b>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</b></p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>HAE の急性発作はときに致死的な経過を辿るうえに、外科的処置および歯科処置は窒息のハイリスク因子となるが、処置前の予防法が行われることにより処置後の HAE 発作発生率、致死率を低下させることが知られている。</p> <p>従って国際的な HAE 専門家は、処置後に HAE 発作が起こるリスクの高い患者には、短期予防法として C1 インヒビター製剤を投与する方針で合意している。</p> <p>すなわち「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)」と「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)」では、処置前には C1 インヒビター製剤を投与し、必要な場合は直ちに 2 回目の投与を実施できるとされている。この国際的な推奨事項を反映し、2013 年 3 月に EU 32 ヶ国で短期予防の適応が追加された。</p> <p>本剤は日本において 25 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、本剤の処置前投与は処置後の急性発作短期予防における有用性を期待できる。</p>
備考	

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 checked="" type="checkbox"/> 英国   <input checked="" type="checkbox"/> 独国   <input checked="" 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>	
	<p>米国</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>販売名 (企業名)</p>	
<p>効能・効果</p>		
<p>用法・用量</p>		

		備考	
	英国	販売名（企業名）	Beriner® (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 <u>処置前の急性発作予防</u>
		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）
		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）	
		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)	<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	

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。）		(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	
		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、総書等の選定理由の概略等>

検索は EMBASE.com で以下のキーワードを用いて実施し、1960～2011 年に発表された文献に限定し行われた。結果 472 報  
 ‘Angioneurotic Edema’ OR ‘Larynx Edema’) and (‘Premedication’ OR ‘Prevention and Control’)

次に関連があることを確認した症例報告や研究を全文形式で検索し、以下の基準(表 1)を満たした文献 14 報を表 2 と 3 にまとめた。

表 1：文献抽出の選択基準

文献	全文および要約文
患者	HAE I 型または II 型の確定診断あり
試験デザイン	症例報告、叢書または臨床試験（後ろ向きまたは前向き）
介入	外科的処置をはじめとする侵襲処置
HAE 治療	介入後の HAE 発作のリスクを低下させることを目的とし、特定の処置を実施する前に予防的治療（C1 インヒビター製剤による）を実施
エンドポイント	処置後の転帰および HAE 発作が起きた場合の場所と重症度/致死性

<海外における臨床試験等>

表 2 に、HAE 発作の処置前予防として C1 インヒビター製剤を使用した報告をまとめた。これらの単一症例、小規模症例報告により、歯科処置および外科的処置の前に C1 インヒビター製剤を投与した場合、HAE 発作の予防の観点からの有用性が示されている。これら 15 例は、処置の 2 時間前までに C1 インヒビター製剤 500 単位～2,300 単位の単独投与、もしくは長期予防法（トラネキサム酸やダナゾール）と併用しているが、このうち浮腫発作が 1 件のみに認められた。これらの報告により、処置前予防

法の選択視として、C1 インヒビター投与の裏付けとされた。

さらに、大規模症例報告が2件発表されている。Lumryら(1)は、歯科処置前または外科処置前に予防法として41例(91件)に対し、C1 インヒビター製剤/Cinryze®を投与した。処置後にHAE発作が生じたのは2%であったが、いずれも発作後のC1 インヒビター製剤投与により完寛した。

Borkら(2)は、HAE患者の抜歯前の短期予防としてC1 インヒビター製剤/ベリナート®を投与することで、発作の発現が抑制されたことを報告した。予防法を施行した場合としなかった場合に分けて抜歯を行った171例のレトロスペクティブレビューとして、HAE発作予防を目的にC1-INH濃縮製剤が用いられた、現時点で最大規模の比較対照試験である。

目的：術前のC1 インヒビター製剤の使用の有無が、HAE患者の抜歯後の浮腫発作の発現に関わるかを検討した。

方法：処置前予防としてC1 インヒビター製剤;ベリナート®(500または1,000単位)の投与患者と非投与患者について、HAE患者171例705回の抜歯処理を、レトロスペクティブに調査した。

結果：非投与群では、抜歯577件のうち21.5%である124件でHAE発作が起きた。対照的にベリナート®の予防的投与群では、抜歯後にHAE発作が起きたのは12.5%にすぎず、統計的に有意差が示された( $p < 0.05$  図1参照)。

表2：C1 インヒビター製剤を予防的に投与された15症例における医療処置、歯科処置または外科的処置後のHAE発作の発生状況

参考文献	試験デザイン	例数	年齢	男/女	処置のタイプ 予防法のタイプ	転帰 コメント			
						総 処置数	発作 なし	非致死性 発作	致死性 発作
Leimgruber A et al. Int Arch Allergy Immunol 1993;101:107-112.	症例報告	1	18	0/1	歯科治療(抜歯) 処置の2時間前および処置の50分後にC1-INH (Berinert®) 1000 U	1	1	0	0
Maves KK and Weiler JM. Annals of	症例	1	15	1/0	扁桃摘除術	1	0	1	0



Ⅲ－③－13

Allergy 1994;73:435- 438.	報告				手術の2 時間前にC1-INH (Immuno <sup>®</sup> ) 2300 U、処置の1 週間前にスタノゾール	手術の8 時間後に軽度の腹部発作、手術の22 時間後に咽喉腫脹が認められた			
Langton D et al. Med J 1994 Aug; 160:383-4.	症例報告	1	20	1/0	歯科治療 (抜歯) C1-INH 1000 U	1	1	0	0
Mohr M et al. Anaestheist 1996;45:626-30	症例総書	2	38, 41	1/1	手術 短期予防法としてC1-INH (Berinert <sup>®</sup> )、トラネキサム酸またはダナゾールを用いた長期予防法 (2 例)	2	2	0	0
Lovsin B et al J Obstet Gynaecol. 1999;19:537-8.	症例報告	1	24	0/1	出産 C1-INH (Berinert <sup>®</sup> ) 500 U	0	0	0	0
Lehmann A et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002;16(4):473-476.	症例報告	1	48	1/0	冠動脈手術 手術の1 時間前にC1-INH (Berinert <sup>®</sup> )1000 U、術後は抜管するまで6 時間毎にダナゾール500 U を投与 (1 例)	1	1	0	0
Cardona LP et al. Farmacia Hospitalaria 2003;27(6): 346-352.	症例総書	3	26-65	3/0	手術 C1-INH (Berinert <sup>®</sup> ) 1000 U (2 例) C1-INH (Berinert <sup>®</sup> ) 500 U (1 例)	3 試験全体の被験者は8 例であったが、術前予防法としてC1-INH を使用したのは3 例にすぎなかった			
Maeda S et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;96:540-3.	症例報告	1	54	0/1	歯科治療 (抜歯) C1-INH 500 U を手術直後に投与	1	1	0	0
F. Nathani et al. Arch Gynecol Obstet 2006; 274 (6): 381-4	症例報告	1	34	0/1	出産 出産前にC1-INH 1500 U を投与	0	0	0	0

Gorman P et al. Canadian Family Physician , March 2008; 54; 3: 365-366	症例報告	1	24	0/1	帝王切開 術前に C1-INH 1000 U を投与	0	0	0	0
Bernstein J et al. J Cardiothorac Surg 2010;5:86.	症例報告	1	51	1/0	僧帽弁置換術 術前に C1-INH 1000 U、ダナゾールを用いた 長期予防法 (1 例)	1	1	0	0
Christensen E et al. J Oral Maxillofac Surg. 2011 Jul 28.	症例報告	1	16	0/1	顎顔面の大手術 C1-INH 1000 U (1 例)	1	1	0	0

患者には頻繁な重度の腹部発作の病歴があった;退院日に C1-INH 1000 U を追加投与

表 3 : C1 インヒビター製剤を予防的に投与された 212 症例における歯科処置または外科的処置後の HAE 発作の発生状況

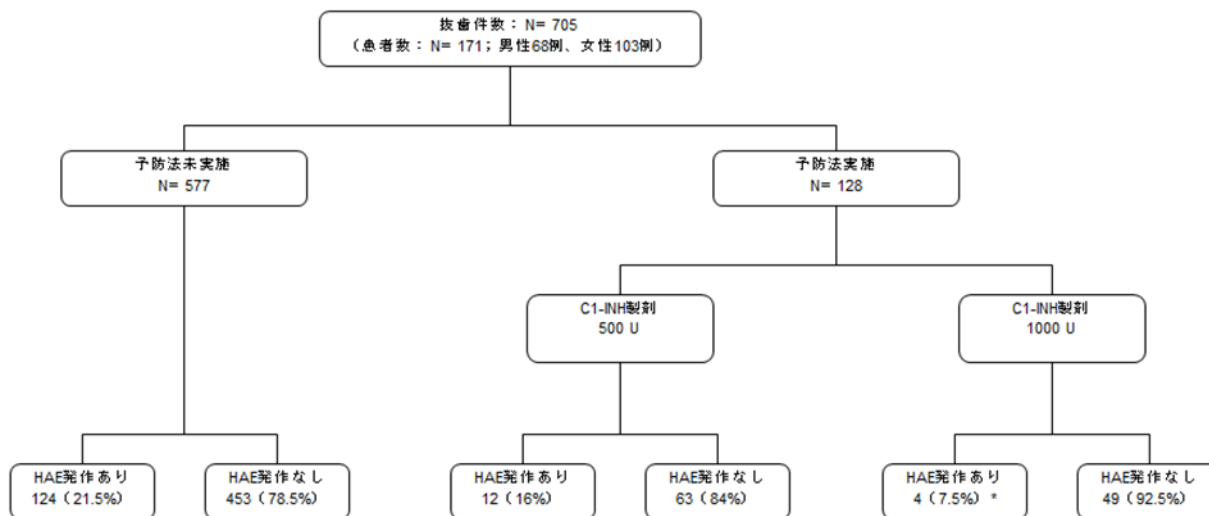
参考文献	試験デザイン	例数	年齢	男/女	処置のタイプ 予防法のタイプ	転帰 コメント			
						総 処置数	発作 なし	非致死性 発作	致死性 発作
Lumry W et al. J Allergy Clin Immunol . 2011;127(2):Abstracts AB319 (1)	症例シリーズ、非盲検	41 小児 8 例、 成人 33 例	NA	NA	総処置数 91 件 (小児 40 件/成人 51 件) : 歯科処置 (55%) および手術 (37%) C1-INH (Cinryze®) 1000 U : 処置 87 件 C1-INH (Cinryze®) 1000 U × 2 : 処置 4 件	91	89	2	0
Bork K. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Jul;112(1):58-64.(2)	後ろ向き試験	171	43.6±15	68/103	予防法未実施 : 歯科治療 (抜歯) 抜歯を複数回実施したうち予防法を実施しなかった患者 148 例 (抜歯 577 件) (123 例では全ての抜歯前に予防法を実施しなかった)	148	93	55	0

患者数ではなく処置数によって解析を実施。C1-INH を追加投与後に発作 2 件が消散

124/577 件に抜歯後の HAE 症状

				<p><b>予防法実施：</b>                  歯科治療（抜歯）                  48例（抜歯124件）に予防法実施                  C1-INH（Berinert®）500U（患者33例/抜歯75件）                  C1-INH（Berinert®）1000U（患者18例/抜歯53件）                  一部の抜歯前に500U、別の抜歯前に1000Uを投与された患者が3例含まれていることに留意</p>	48	38	10	0
					C1-INHによる予防投与を実施し、抜歯後のHAE発作は、16/128件（未実施群と比較したときの $P < 0.035$ ）で確認された； C1-INH 500U投与後には12/16件 C1-INH 1000U投与後には4/16件の発作			

図1：抜歯前の短期予防法として Berinert®を投与した際のフローチャート(2)



\*予防法を実施しなかったときの発作発現率との有意差 ( $P < 0.05$ )

<日本における臨床試験等※>

### Ⅲ－③－13

未実施

※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

C1 インヒビター製剤の予防的効果を示す総説を記載する。

① Hereditary Angioedema Caused By C1-Esterase Inhibitor Deficiency: A Literature-Based Analysis and Clinical Commentary on Prophylaxis Treatment Strategies

Richard G. et al. WAO Journal 2011; 4:S9 –S21(3)

世界アレルギー機構 (WAO) からの声明では、HAE 発作時の治療および短期的/長期的予防における C1 インヒビター製剤の投与は、患者の要望に応じて選択されるべきとしている。

② Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey

Farkas H. et al. European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2012, 67; 1586(4)

ハンガリー国内の HAE 患者 137 例にて、処置前予防を行ったにもかかわらず 13 件に発作が起こった。C1 インヒビター製剤が最も有効な処置前予防薬であると結論する。

(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>

無し

<日本における教科書等>

① 口腔外科医のための口腔外科ハンドマニュアル'13, 日本口腔外科学会編 2013 ; 192-196(5)

「HAE の予防と生活指導として、歯科治療、口腔外科手術時においては短期的予防策が必要となる。」と記載されている。

② 歯科用薬剤ガイド 疾患別処方プログラム, 一般社団法人 日本歯科薬物療法学会編 2014 ; 58-66

「歯科治療・口腔外科手術時の発作予防として、抜歯時は検討すべきである。」と記載されている。

(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 WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. WAO Journal 2012; 5:182–199(6)

世界アレルギー機構のレコメンデーションが提唱され「10. 外科手術 (特に歯科口腔外科手術)、気管挿管を要する手術、および上気道や咽頭を操作する手術、気管支鏡・内視鏡検査の前には短期予防を行う。エビデンスグレード: D、推奨度: strong」と示されている。

- ② International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency Allergy Clin.Immunol.2012;129(2) 308-318(7)

HAE 産婦人科領域の世界コンセンサスガイドラインでは、急性発作、短期/長期予防における C1 インヒビター製剤の使用が提唱され、従来までのダナゾール投与は禁忌であることが指摘された。

- ③ Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents—a consensus on therapeutic strategies. Eur J Pediatric (2012) 171:1339-1348

小児における HAE 治療ストラテジーとして短期予防での C1 インヒビター製剤の投与の必要性が示されている。

<日本におけるガイドライン等>

2010 年の HAE ガイドラインに準拠した治療（発作時の治療、短期予防、長期予防）が浸透している。

- ① HAE ガイドライン 2010、補体研究会第 2 版；

Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - Secondary Publication. Allergology International (2012) 61: 559-562(8)

「1. 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。」と記載されている。

- ② 遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン 2010-迅速に診断し的確に治療するためのポイント-

「抜歯、外科手術の予定がある場合の治療である。あらかじめ術前に C1INH 製剤の投与を行う」との記載がある。

- ③ 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン日皮会誌 2005; 115: 703—715

「C1INH の低下による血管性浮腫の項にて、歯科治療や外科的処置などの侵襲性が高い処置をする場合は、周術期の血液中 C1INH 濃度を安定的に維持するために、周術期の C1INH 補充療法を検討する」との記載がある。

### Ⅲ－③－13

#### (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

日本では適応外でありながらも、短期予防として C1 インヒビター製剤の投与が数例報告されている。

医中誌 web のデータベースを利用して検索した（検索期間 1990 年～2014 年）、遺伝性血管性浮腫(HAE,HANE,遺伝性血管性浮腫,遺伝性血管神経性浮腫,hereditary angioedema,)に関連する報告を集め、HAE 患者の侵襲前の処置（主に歯科口腔外科治療）について言及した報告をまとめた。主要項目に分け、表 4 に記載した。

全 36 件のうち歯科処置または外科処置後の発作は 8 件に起こり、そのうち 6 件が致死性であったため 3 件が C1INH 製剤の投与により治療された。発作を起こした 8 件のうち短期予防法は 2 件で行われた（トラネキサム酸またはダナゾールの投与）。

発作が起こらなかった 28 件のうち 18 件で C1INH 製剤による短期予防法が行われた。

**表 4：C1 インヒビター製剤を予防的に投与された 27 症例 36 件における医療処置、歯科処置または外科的処置後の HAE 発作リスクを示した 19 症例 36 件の報告**

（薬剤；TA=トラネキサム酸、DZ=ダナゾール、C1INH=C1 インアクチベーター製剤、FFP=新鮮凍結血漿）

参考文献	試験デザイン	例数	年齢	男/女	処置のタイプ 予防法のタイプ	転帰 コメント			
						総 処置数	発作 なし	非致死性 発作	致死性 発作
大渡ら、日本歯科麻酔学会雑誌 1995;23(2):412-420	症例報告	1	82	女性	抜歯 <i>TA</i>	1	1	0	0
						実姉が 49 歳時に抜歯が原因とされる喉頭浮腫で窒息死。			
中村ら、日本歯科麻酔学会雑誌 1995;23;54	症例報告	1	58	女性	嚢胞摘出術 <u><i>C1INH</i></u>	1	1	0	0

田村ら、救急医学、 2001;25:1764-1767	症例報告	1	63	男性	抜歯 予防法なし	1	0	0	1	抜歯翌日、突然の呼吸困難。気管内挿管が困難、緊急気管切開により救命。
野阪ら、日本臨床救急医学会雑誌、 2002;5(2):229	症例報告	1	56	女性	歯科治療 予防法なし	2	0	0	2	1度目は同日の頸部腫脹と嘔声により C1INH 投与し軽快、2度目は翌日に喉頭の強い狭窄により C1INH 投与。
住谷、日本口腔外科学会雑誌、 2003;49(5):359-362	症例報告	1	58	女性	抜歯 <u>C1INH 1,500U</u>	1	1	0	0	
坂田ら、日本口腔外科学会雑誌 2003;49(7):470-473	症例報告	1	24	女性	歯肉弁切除術 TA	1	0	0	1	喉頭浮腫あり(術後 5 時間経過時)。C1INH1,000U 投与し 30 分後に消褪。
前田ら、 Maeda et al., Oral Surgery oral medical pathology 2003;96(5): 540 - 543	症例検討	1	54	女性	抜歯 <u>C1INH 500U</u>	1	1	0	0	2 年前、歯科浸潤麻酔で顔面発作を起こし、C1INH 治療の経験あり。
高島ら、 日本産科婦人科学会関東連合地方 部会会報、2003;40(4):437-440	症例報告	1	26	女性	妊娠 15 週、人工妊娠中絶 妊娠 6 週まで DZ 内服、その後中止	1	0	1	0	妊娠 12 週から腹痛発作の憎悪傾向、妊娠継続困難と判断した。
岩井ら、日本口腔外科学会雑誌、 2005;51(5):260-263	症例報告	1	46	男性	抜歯、歯根嚢胞摘出、副腔形成術 TA + <u>C1INH 500U</u>	1	1	0	0	



Ⅲ－③－13

雨宮ら、日本歯科麻酔学会雑誌、 2006;34(2):164-168	症例報告	1	48	女性	ブリッジ形成 予防法なし	3	2	0	1
						喉頭浮腫あり(術翌日に口唇両側頰部の発作、呼吸困難、嚥下困難)。			
讃岐ら、日本歯科麻酔学会雑誌、 2006;34(2):219-220	症例報告	1	29	女性	う歯治療 予防法なし	1	0	0	1
						顔面・口唇の発作			
渡邊ら、日本口腔外科学会雑誌、 2007;53(1):38-41	症例報告	1	65	女性	抜歯 <u>C1INH 1,000U + TA</u>	2	2	0	0
						過去 3 回の抜歯でいずれも顔面浮腫あり、3 回目は呼吸苦を生じていた			
中野ら、日本口腔外科学会雑誌、 2009;55(3):136-139	症例報告	1	65	男性	抜歯 TA	1	1	0	0
奥長ら、第 41 回日本口腔外科学会 近畿地方会抄録集、2010	抄録	1	41	女性	嚢胞摘出術 <u>TA + C1INH 1,000U</u>	1	1	0	0
伊藤ら、日本臨床麻酔学会誌、 2011;31(6):439	症例報告	1	60	女性	虫垂切除術 <u>C1INH 1,000U + 500U</u>	1	1	0	0
濱田ら、日本口腔外科学会雑誌、 2011;57(2):74-77	症例報告	1	41	女性	抜歯・嚢胞摘出術 <u>TA + DZ + C1INH 1,000U</u>	1	1	0	0
						過去 8 回の抜歯ではいずれも顔面浮腫なし			
富田ら、麻酔、2012;61(12) :1376-1379	症例報告	1	31	女性	帝王切開術 予防法なし	1	0	1	0
						術後の口唇浮腫、四肢浮腫に対し C1INH 投与し徐々に軽減した。			

Ⅲ－③－13

田中ら、日本皮膚科学会雑誌、 2012;122(2):405	症例報告	3	NA	NA	抜歯 予防法あり(1件 <u>C1INH</u> )	6	6	0	0
宇津ら、函館五稜郭病院医誌、 2013;21:33-36	症例報告	1	36	女性	経膈分娩 <u>TA</u>	1	1	0	0
中井ら、日本歯科麻酔学会雑誌、 2013;41(1):75-76	症例報告	1	52	女性	抜歯 <u>TA+ C1INH 1,500U</u>	1	1	0	0
						歯科治療時に口唇の腫脹を認めたことは数回あったが、数日で自然消褪			
園田ら、日本口腔外科学会雑誌、 2013;59(3):192-196	症例報告	1	8	女性	下顎含歯性嚢胞摘出術 <u>C1INH 500U +TA</u>	1	1	0	0
水谷ら、日本歯科麻酔学会雑誌、 2013;41(4):492	症例報告	1	8	女性	下顎腫瘍摘出術および乳歯抜歯術 <u>C1INH</u>	1	1	0	0
小柳津ら、麻酔、2014;63(7) :820-822	症例報告	1	70	女性	人工膝関節置換術 <u>C1INH 1,500U+1,000U</u>	1	1	0	0
金嶺ら、沖縄産婦人科学会雑誌、 2014;36:135-138	症例報告	1	29	女性	吸引分娩 <u>C1INH 1000U</u>	1	1	0	
飯田ら、日本口腔科学会雑誌、 2014;63(2):238	症例報告	1	51	女性	抜歯、埋伏歯 <u>C1INH</u>	1	1	0	0
日焼ら、日本口腔科学会雑誌、 2014;63(1):184	症例報告	1	32	女性	抜歯 <u>C1INH+TA, C1INH 追加</u>	1	1	0	0
Sanuki et al., Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2014;in press	症例報告	1	26	女性	抜歯 <u>C1INH 1,000U</u>	1	1	0	0

### Ⅲ－③－13

(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＞

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とした。

急性発作時の症状緩和を目的とするだけでなく、発作が起きる要因となる処置・行為が行われていることが予め分かっている場合、とくに気道付近の侵襲を伴う処置では、予防的にC1インヒビター製剤を投与することの有効性がある。

＜要望用法・用量について＞

発作治療と同様に、短期予防の場合においても準じた投与量を必要とすると考えられる。血中濃度の維持を考慮すると処置前6時間以内の投与が望ましい。

Borkら(2)は、抜歯時のC1インヒビター製剤による予防法(補充療法)が浮腫発作リスクを軽減すると結論しているが、予防法にもかかわらず発作を起こす例がある点を鑑み、個々の患者に適した投与量の検討が必要であると述べている。

＜臨床的位置づけについて＞

要望薬はすでに「遺伝性血管性浮腫の急性発作」で適応があり、約25年の国内での使用実績がありその有効性及び安全性については公知であると考えられる。

発作が起きる可能性を考慮し予めの予防法を行うことは、必要最小限かつ安全に行われるべきである。予防法を行わなかった場合の喉頭浮腫が救命し得るか否かは予測不能であるために、この予防法の有用性は高いと言える。

今後、国内の症例を蓄積し解析することで、詳細な治療法の侵襲度による区分が必要であり、それに応じた投与法を明示した改訂ガイドラインが必須と思われる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特になし

#### 5. 備考

＜担当者氏名及び連絡先＞

＜その他＞

特になし

#### 6. 参考文献一覧

1) Lumry W, Busse P, Baker J, et al. Pre-procedure Administration of C1 Esterase Inhibitor for the Prevention of Hereditary Angioedema (HAE) Attacks after Medical, Dental, or Surgical Procedures. J Allergy Clin Immunol. Feb 2011; AB234:Abstract 903.

2) Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. 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.

3) Richard G. et al. Hereditary Angioedema Caused By C1-Esterase Inhibitor Deficiency: A Literature-Based Analysis and Clinical Commentary on Prophylaxis Treatment Strategies. WAO Journal 2011; 4:S9 –S21

- 4) Farkas H. et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey  
European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2012, 67; 1586
- 5) 日本口腔外科学会編、口腔外科医のための口腔外科ハンドマニュアル' 13, 2013 ; (5)192-196
- 6) 歯科用薬剤ガイド 疾患別処方プログラム,一般社団法人 日本歯科薬物療法学会編 2014 ; 58-66
- 7) Craig TJ. et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. WAO Journal 2012; 5:182-199
- 8) Caballero T, et al.; C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency Allergy Clin.Immunol.2012;129(2) 308 -318
- 9) Horiuchi T, et al.; 補体研究会 HAE ガイドライン、Japanese Association for Complement Research. Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - Secondary Publication. Allergology International (2012) 61: 559-562
- 10) ガイドラインのワンポイント解説、遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン 2010、堀内 孝彦、アレルギー 2014;63(6):749-753
- 11) 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン、秀道広、古江増隆、池澤善郎、塩原哲夫、古川福実、松永佳世子、長野拓三、大路昌孝、堀川達弥、亀好良一、北島康雄、日皮会誌 2005; 115: 703—715