

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 HAE ジャパン (HAEJ) )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 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 K.K.)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>一般社団法人日本アレルギー学会、公益社団法人日本皮膚科学会、一般社団法人日本救急医学会、一般社団法人日本補体学会、</p> <p>(選定理由) *遺伝性血管性浮腫の急性発作における、対策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> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>	

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
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	(用法及び用量に関連する使用上の注意に追記) <u>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。</u> <u>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。</u> 注) 要望内容は下線部
	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> 約 50,000 人に 1 人の頻度で見られ、人種差や男女差は無いと諸外国から報告されている。本邦では 5 年前に約 30 人の患者数であったが、疾患の啓発により、現在、300 人以上が確認されている。 本疾患は指定難病であり、本剤は 1994 年に希用医薬品として承認をうけた。	
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。 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ケースが国内外で報告されている。	

	<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"/> 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>(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。C1 インヒビター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 1),2)。</p> <p>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れ、患者に大きな不利益を与えてしまう 3)。</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 35 年以上前に確立されており 4)、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) 5)」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) 6)」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 EU 32 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	

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 checked="" 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		
	[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に下線)		
	米国	販売名 (企業名)	<b>Berinert® (CSL Behring)</b>
		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)	<b>Berinert® (CSL Behring)</b>
		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適切と判断し、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		
	<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		
		[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・成書等の選定理由の概略等>

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。検索期間は 2014 年までのものとした。

“self administration” AND “Hereditary angioedema”

Result 120

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

Result 25

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

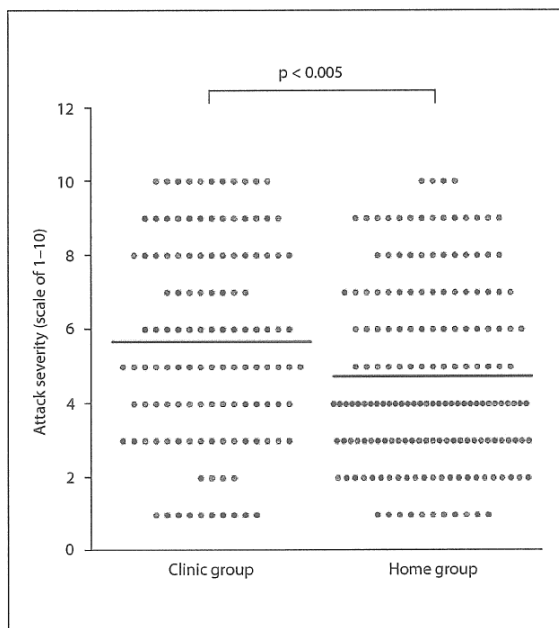
Result 6

ガイドラインに引用された文献を中心に引用した。

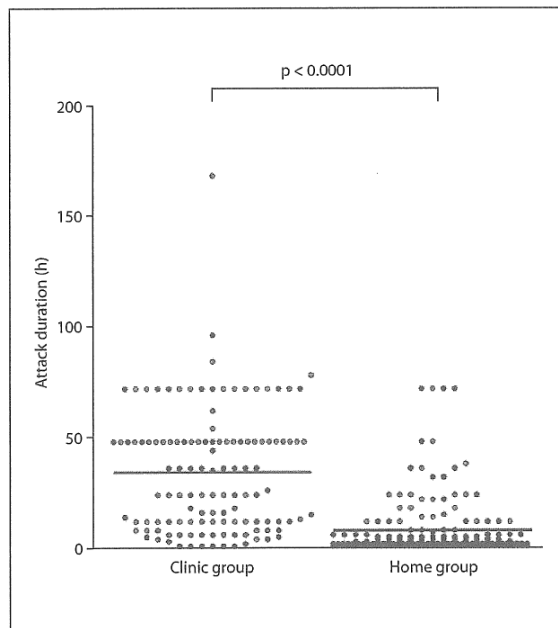
<海外における臨床試験等>

1) Safety and efficacy of physician-supervised self-managed C1 inhibitor replacement therapy. *International Archives of Allergy and Immunology* 2012 157:4 (417-424) 7)

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。



**Fig. 1.** Severity of angioedema attacks in the clinic and home treatment groups ( $p < 0.005$ ). Each attack is shown as a single black filled circle. Subjects graded each attack from 1 to 10 (1 being very mild and 10 being very severe). The mean severity for each group is shown as a straight line.



**Fig. 2.** Duration of angioedema attacks in the clinic and home treatment groups ( $p < 0.0001$ ). Each attack is shown as a single black filled circle. The mean duration for each group is shown as a straight line.

2) 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* 2014 Published Online 8)

C1 インヒビター製剤の安全性と世界的な使用状況を確認する目的で EU、US で実施されたレジストリーで、これまでで最大規模の C1 インヒビター製剤の使用実態調査である。登録された 135 名の患者のうち 54 名 (40%)、総投与数 3196 回のうち 2763 回 (90.1%) が在宅での C1 インヒビター製剤の投与を行っており、在宅での投与と医療機関での投与で副作用の頻度に差異は認められず (ともに 0.1%)、C1 インヒビター製剤の自己投与は、各国の推奨事項に従って広がっており、安全に実施されている事が確認された。

<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) C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: A viable, effective treatment option.

*Clinical and Experimental Immunology* 2007 147:1 (11-17) 3)

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



を言及しており、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) Hereditary angioedema: Causes, manifestations and treatment. *British Journal of Hospital Medicine* 2006 67:12 (654-657) 9)

**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、家庭内療法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)。家庭内療法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 10),11)。

(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>

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) Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: Consensus report of an International Working Group. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012 67:2 (147-157) 12)

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。早期に家庭内で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のかどうかについては、さらなる研究が必要とされた。

2) WAO guideline for the management of hereditary angioedema

*World Allergy Organization Journal* 2012 5:12 (182-199)

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) Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 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コミッティーによって、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>

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>

1)

<要望用法・用量について>

米国・欧州において HAE 治療が家庭内自己注射で行われており、その判断にあたっては医師の監督下で十分な投与法の指導を受けた後に適応が妥当とされた患者に限るものである。世界各国における自己注射適応により有効性が確認されている。

安全性については、症状の経過観察により自己注射の必要性を検討したうえで（1年に1度の検討など）、漫然と投与を継続しないよう注意する必要があると考える。

これら必要性より、用法・用量の追加記載が妥当であると判断した。

<臨床的位置づけについて>

要望薬は医師により医療機関で静脈注射することで発作を完解する。しかしながら、出張や修学旅行先でベリナートが緊急手配できない場合に活動を制限することなく、万一の発作リスクに備えて自己携行と注射ができることは大きな意義がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005;45:1774-84
- 2) 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;49:1987-1995
- 3) Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol.* 2006;147:11-7
- 4) Levine PH. Efficacy of self-therapy in hemophilia. *New England Journal of Medicine.* 291(26):1381-4, 1974
- 5) WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *WAO Journal* 2012; 5:182–199)
- 6) Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6:22.
- 7) Tourangeau LM, Castaldo AJ, Davis DK, Koziol J, Christiansen SC, Zuraw BL. Safety and efficacy of physician-supervised self-managed C1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012 March; 157(4): 417–424.
- 8) 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* 2014 *Published Online*
- 9) Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: Causes, manifestations and treatment. *British Journal of Hospital Medicine* 2006 67:12 654-657
- 10) Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004 114:3 629-637
- 11) Gompels M, Lock R, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clinical & Experimental Immunology* 2005 139:3 379-394
- 12) 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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012 67:2 (147-157)