

総 説

遺伝性血管性浮腫の長期の発作抑制に対する ベロトラルスタットの有効性と安全性

大 澤 勲¹
小 林 聡 子²
前 川 祐 理 子²
秀 道 広^{3,4}

要 旨

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema ; HAE) は、多くが遺伝的要因によるC1-インヒビターの欠損または機能低下により、四肢、顔面、喉頭、消化器等の身体のあらゆる部位に血管性浮腫を繰り返し呈する疾患である。HAEの浮腫は、発現部位や程度によって、患者の日常生活や社会生活へ大きく影響を及ぼす。HAEの治療は、発現した浮腫に対する対症的治療と、急性発作の短期および長期の発現抑制による予防的治療よりなる。しかしながら、本邦においてはこれまで長期的な発作の発現抑制の適応を有する薬剤はなかった。

ベロトラルスタット (以下、本剤) は、経口の血漿カリクレイン特異的阻害薬である。HAE I / II 型患者を対象とした臨床試験において、発作発現頻度の低下やQOLの改善を認め、HAE発作の発現抑制に有効な治療薬であることが示された。また、本剤の承認用量 (150mg, 1日1回) で認められた主な副作用は消化器症状であった。

本剤は、HAE患者の長期的な発作管理のための第一選択薬と位置付けられると考えられる。実臨床下においても、患者の日常活動の幅の広がりや、QOLの改善に貢献する薬剤となることが期待される。

1 : 医療法人埼玉会 埼玉草加病院 腎臓内科 2 : 鳥居薬品株式会社 メディカルアフケアーズ部

3 : 広島市立広島市民病院 皮膚科 4 : 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学

責任著者連絡先 : 鳥居薬品株式会社 メディカルアフケアーズ部 小林聡子

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

Tel : 03-3231-7615 E-mail : satoko.kobayashi@torii.co.jp

Efficacy and Safety of Berotralstat for Long-term Prophylaxis of Hereditary Angioedema

Isao Ohsawa¹, Satoko Kobayashi², Yuriko Maekawa² and Michihiro Hide^{3,4}

1: Department of Nephrology, Internal Medicine, Saiyu Soka Hospital, Saitama, Japan

2: Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

3: Department of Dermatology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, Japan

4: Department of Dermatology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan

Corresponding author: Satoko Kobayashi

Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.

4-1, Nihonbashi-Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8439, Japan

Tel: +81-3-3231-7615 E-mail: satoko.kobayashi@torii.co.jp

はじめに

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: HAE) は、血管性浮腫 (浮腫発作) を繰り返して呈する疾患であり¹⁾、約5万人に1人が罹患すると推定される希少疾病である。HAEの浮腫発作はブラジキニンに起因し、数日間症状が継続することから、患者の日常生活や社会生活への影響は大きく、疾病による患者の負担も大きい²⁾。

HAEの疾患管理は、発現した浮腫発作に対する対症的治療と、急性発作の発現を短期および長期に抑制する予防的治療よりなるが、本邦においてはこれまで長期の発作抑制のための承認薬はなかった。

ここでは、HAEの疾患の概説と、本邦初の長期的な発作抑制による予防的治療薬として、「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」の適応を有する承認薬となったベロトラルスタットについて報告する。

I 疾患概説

1. 病型

HAEは3タイプに分けられる。IとII型は、C1-インヒビター (C1-INH) の欠損または機

能異常により定義され、C1-INHをコードする遺伝子である *SERPING1* に変異を認める。この変異は、常染色体優性遺伝し、3/4は家族性、1/4は家族歴のない孤発例である³⁾。近年、C1-INHの蛋白質量および機能は正常であるがHAE I/II型と同様の臨床像を呈する病型が報告され、HAE III型またはC1-INH正常遺伝性血管性浮腫 (HAE with normal C1-INH) と呼ばれる⁴⁾⁵⁾。HAE III型も遺伝子変異に起因すると考えられ、これまでに凝固第XII因子 (*FI2*)⁶⁾、アンジオポエチン1 (*ANGPT1*)⁷⁾、プラスミノゲン (*PLG*)⁸⁾⁹⁾、キミノゲン1 (*KNG1*)¹⁰⁾、ミオフィリン (*MYOF*)¹¹⁾、ヘパラン硫酸グルコサミン3-O-スルフォトランスフェラーゼ6 (*HS3ST6*)¹²⁾ の遺伝子変異の報告があるが、極めて限られた患者数に止まっている。

2. 病態

HAEの浮腫は、ブラジキニン起因性である¹³⁾¹⁴⁾。ブラジキニンは、カリクレイン-キニン系において生成されるキニンの代表的な一種であり、心血管系や腎機能調整のような生理的機能を果たす他、鼻炎や関節炎などの炎症、疼痛等の病態に深く関与することが知られている。

カリクレイン-キニン系は、第XII因子が陰性荷電表面に接触し、第XIIa因子へ活性化され

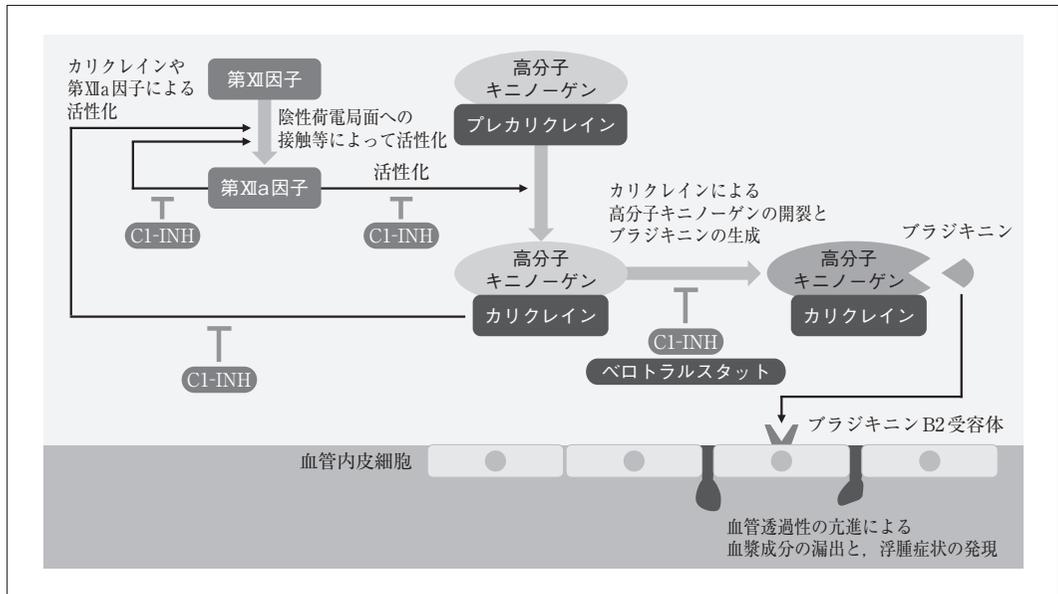


図1 遺伝性血管性浮腫の病態とベトラルスタットの作用機序

ることで開始する。カリクレインはセリンプロテアーゼ活性を有するが、通常は高分子キニノーゲンと複合体を形成する不活性なプレカリクレインとして血液中に存在する。第XIIa因子は、プレカリクレインをカリクレインへと活性化させ、活性化したカリクレインは高分子キニノーゲンを開裂しブラジキニンを生成する。また、カリクレインは第XII因子を活性化し、第XIIa因子が第XII因子を活性化させることによってポジティブフィードバックが起こる。

C1-INHは、カリクレインおよび第XIIa因子の活性を阻害することで、カリクレイン-キニン系の制御に重要な役割を担う。HAE I/II型の患者では、C1-INHの欠損または機能異常により血漿カリクレインによる高分子キニノーゲンの開裂が亢進し、ブラジキニンが過剰に生成される。過剰なブラジキニンにより血管透過性が亢進することで、血漿成分が血管外に漏出し、臨床症状として浮腫を呈する¹⁵⁾(図1)。

3. HAEによる血管性浮腫の臨床症状

HAEの浮腫は、多くの場合数時間かけて進行し、その後3~5日間かけて徐々に鎮静化する¹⁴⁾。浮腫の発現部位は、皮膚、咽頭、喉頭、消化管、生殖器、四肢等、身体のあらゆる場所に生じる。特に、消化管の浮腫は強い痛みを伴い、口腔咽頭や喉頭の浮腫は、適切な治療がなされなければ窒息に至る可能性があり、生命を脅かす危険性がある¹⁶⁾。浮腫発作の誘発因子としては、ストレス、外傷、外科的治療や歯科治療による侵襲、感染、月経によるホルモンバランスの変化などが知られているが、明らかな誘因がない場合もある¹⁾。HAEの浮腫発作は、数カ月ないし数年に一度程度の稀にしか発現しない例から、数日おきに発現する例等、患者によって大きく異なる¹⁷⁾。本邦における患者調査¹⁸⁾では、年間の発作回数は、平均15.7回と報告されている。

4. 疾病負担

血管性浮腫の発現時は、学業や就業、日常生活や社会活動などのあらゆる側面で患者の生活に支障をきたす。米国の調査²⁾では、患

者QOLへの影響の大きさは重度の喘息と同程度であることが示された。また、QOLへの影響の度合いは発作頻度や重症度の悪化に伴って大きくなり¹⁹⁾、急性発作の治療の普及した環境であっても、精神的な不安および憂鬱さを抱える患者は、それぞれ38%および14%存在する¹⁷⁾。

また、確定診断に至るまでに時間を要することも大きな負担に繋がる。本邦の調査¹⁸⁾では、確定診断までに平均で23.3年の歳月と4.6医療機関の受診を要しており、初診時にHAEと診断された患者はわずか12%であった。HAEの診断に至るまで、患者は本来必要のない治療を受けることがある。例えば、腹部や消化器に生じた浮腫症状によって、腸炎および子宮内膜炎と誤診された例²⁰⁾や、無用な外科的手術を受けた例^{21)~23)}が報告されている。

5. 診断

HAEの診断は、①血管性浮腫の症状、②C1-INH活性の低下 (<50%)、③家族歴(同一家系内の本人以外に①と②を有する者がいる)により行われる。これら3つが揃った場合にHAE I型またはII型と診断され、C1-INH蛋白質量が低下している場合はI型、正常の場合はII型である。①②があり③がない場合は、HAE I/II型の孤発例または後天性血管性浮腫と考えられ、自己免疫疾患や血液疾患、悪性疾患などを可能な限り鑑別しておくことが重要である。HAE I/II型の診断に遺伝子検査は必ずしも必要ではないが、判断に迷う症例や家族歴のない場合に遺伝子検査は有用である。さらに、①と③はあるが②のC1-INH活性が正常で、アレルギーや蕁麻疹がなく、かつ抗ヒスタミン薬やステロイドが発作に無効な場合にはHAE III型と診断される²⁴⁾。

6. 治療

HAEの治療には、浮腫発作発現時の対症療法と発作発現抑制のための予防的治療がある²⁴⁾。

1) 発作の対症療法

HAEの浮腫発作の対症療法は、発現した浮

腫に対してその発現期間の短縮や重症度の軽減を目的に行われる。本邦においては、ヒト血漿由来C1-INH製剤(ペリナート® P)²⁵⁾およびイカチバント(フィラジル®)²⁶⁾の適用が承認され、保険収載されている。

C1-INH製剤は、不足するC1-INHそのものを補充することで症状を軽減する。静脈内注射の薬剤であるため、本邦では医療機関を受診する必要がある、発作の発現から薬剤の投与に至るまでに時間を要し¹⁸⁾、また、C1-INH製剤を常備している医療機関に限られるため、治療を受けるために他県に移動する必要があった例²⁷⁾が報告されている。

イカチバントは、選択的ブラジキニンB2受容体競合的阻害薬であり、ブラジキニンと受容体の結合を阻害することで症状を軽減する。皮下注射薬であるが、自己注射キットによって自宅や外出先において患者自身で投与可能である。

両薬剤とも毛細血管からの血漿成分の透過性を抑制するが、すでに漏出した血漿成分の吸収を増強する作用はないため、発作の早期に治療をすることが望ましい。

2) 発作発現抑制のための予防的治療

予防的な発作発現抑制は、さらに短期抑制と長期抑制に分けられる。

HAE患者は、外科的治療や歯科治療による侵襲や精神的ストレスによって浮腫発作を発現しやすい。短期抑制では、このような発作の発現抑制を目的とする。本邦においては、侵襲を伴う処置による発作の発現抑制を目的としたヒト血漿由来C1-INH製剤²⁵⁾の使用が可能である。

HAE発作の長期抑制は、侵襲を伴う処置の有無にかかわらず日常的に起こりうる発作の管理を目的とする。国により承認状況が異なり、本邦では長らくC1-INH製剤、アンドロゲン製剤、トラネキサム酸などが用いられてきたが、これらの薬剤はHAE発作の長期抑制の保険適用は有していない²⁴⁾。

3) 発作の長期発現抑制に関する指針の変遷

HAE発作の長期抑制のための予防的治療の基準は、診療ガイドラインとしては2003年に発行されたカナダにおける声明²⁸⁾で初めて提言された。そこでは「発作症状が月5日以上ある患者に対して予防的治療を考慮する」とされ、その後発行された英国²¹⁾、米国²⁹⁾のガイドラインや、2010年に策定された本邦のガイドラインにおいても、一定の発作回数や有症期間を上回る患者に予防的治療を考慮するとされた。

その後、2011年に発行されたカナダの専門医らによるレビュー³⁰⁾では、「発作頻度や日数の基準を定めず、患者のQOLの正常化を目標とし、患者の状況に応じて個別に長期の予防的治療を検討する」という新たな基準が提唱された。以後、諸外国のガイドラインにおいても、一律の基準を設けず、患者のおかれた状況によって個別に予防的治療の要否を検討するという方針に変わりつつある。最新のWAO/EAACIガイドライン¹⁾では、「疾病負担や患者の意向を考慮し、すべての患者で長期の予防的治療の要否を検討すべき」とされている。疾病負担の評価指標には、疾患の活動性、発作頻度、患者QOLの状態、利用可能な医療資源、発作治療での疾患コントロール状態が挙げられ、また、これらの状況は変化するため、予防的治療の開始や継続、中断は定期的に再検討することが推奨されている。

II ベロトラルスタット塩酸塩

ベロトラルスタット塩酸塩（以下、本剤）は、BioCryst Pharmaceuticals社が創製した血漿カリクレイン阻害薬であり、「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」を適応にもつ経口薬である³¹⁾。ここでは、本剤の薬理学的特徴と臨床試験成績について報告する。

1. 薬理学的特徴

1) 作用機序³²⁾

本剤は、血漿カリクレインの作用を競合的に阻害することで、高分子キニノーゲンの開裂およびブラジキニン生成を抑制し、血管性浮腫の発現を抑制すると考えられる（図1）。

2) 各種セリンプロテアーゼに対する阻害作用³²⁾

血漿カリクレインを含む10種類のセリンプロテアーゼに対する阻害作用を、発色基質アッセイにより検討した。本剤は、ヒト血漿カリクレインに対して特異的に阻害活性を示し、50%阻害濃度（IC₅₀）は0.88nmol/L、絶対阻害定数（K_i）は0.44nmol/Lであった（表1）。

3) ヒト臍帯静脈内皮細胞におけるブラジキニン生成の阻害作用³²⁾

高分子キニノーゲンを共培養したヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用いて、血漿カリクレインによる高分子キニノーゲン切断に伴うブラジキニン生成に対する本剤の阻害作用を検討した。培養液中のブラジキニン遊離濃度はELISA法により測定した。本剤は濃度依存的にブラジキニン遊離濃度を低下させ、50%効果濃度（EC₅₀）は5.56nmol/Lであった。

4) 健康被験者およびHAE患者血漿中の血漿カリクレインに対する阻害作用³²⁾

健康被験者およびHAE患者血漿中の血漿カリクレイン活性に対する本剤の阻害作用を、蛍光アッセイ法により検討した。健康被験者およびHAE患者の血漿カリクレイン活性に対する本剤のEC₅₀は、それぞれ5.4nmol/Lおよび15.9nmol/Lであった。

5) まとめ

本剤は、*in vitro*アッセイおよび*ex vivo*アッセイにおいて、血漿カリクレインに対する特異的な阻害作用、および本剤の濃度依存的な血漿カリクレイン阻害作用ならびにブラジキニン生成の抑制効果を示した。

2. 臨床試験成績

本剤のHAE発作発現抑制に対する有効性

表1 ベロトラルスタットの血漿カリクレインに対する阻害作用と他のセリンプロテアーゼに対する選択性指数

酵素 [†]	IC ₅₀ (nmol/L)	効力の低下倍率 [‡]
血漿カリクレイン	0.88	—
トリプシン	11000 ± 555 [‡]	12500
トロンピン	>50000	>56818
プラスミン	3967 ± 1139 [‡]	4508
組織プラスミノーゲン活性化因子	>50000	>56818
活性化プロテインC	>30000	>34091
補体C1s	>50000	>56818
活性化第X因子 (FXa)	>50000	>56818
活性化第XII因子 (FXIIa)	>50000	>56818
組織カリクレイン	>30000	>34091

IC₅₀：50%阻害濃度

[†]：すべての酵素について、96ウェルプレートを用いて2回測定した。

[‡]：3つの独立した実験から得られたIC₅₀の平均値±標準誤差を示した。

[¶]：血漿カリクレインに対するベロトラルスタットのIC₅₀ (0.88nmol/L) との比較

および安全性を検討するために実施された試験から、4つの臨床試験 (QT/QTc試験, APeX-1試験, APeX-J試験およびAPeX-2試験) について紹介する。

1) 健康成人を対象としたQT/QTc試験³²⁾

(1)試験デザイン

本試験は、健康成人を対象として、本剤の心電図パラメーターへの影響および安全性を評価するために実施したプラセボ対照無作為化二重盲検試験である。

本試験には、健康成人40名が参加し、本剤150mg (14名)、本剤450mg (14名)、またはプラセボ (12名) が、1日1回、14日間投与された。血中本剤濃度と心電図パラメーターの関連を評価するため、投与1日目および14日目のデータを併合し、線形混合効果モデルの回帰式を用いて血中本剤濃度に伴うFridericia法による補正QT間隔 (QTcF) について、曝露反応解析を行った。

QT延長の潜在的可能性は、ICH-E14 (非抗

不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について) に従い、プラセボで補正しベースライン値で調整されたQT間隔 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) が平均値で5msec以上、90%信頼区間 (CI: confidence interval) 上限値で10msec以上の延長が判断基準とされた³³⁾。

(2)結果

本剤150mg群における投与14日目の最大血中本剤濃度 (幾何平均C_{max}) は、158ng/mLであり、曝露反応解析モデルより推定される $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の平均値は3.4msec、90%CI上限は6.8msecであった。本剤450mg群では、幾何平均C_{max}は577ng/mLを示し、推定される $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の平均値は21.9msec、90%CI上限は29.4msecであり、10msecを超えた。これらより、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 値の90%CI上限が10msecを超える血中本剤濃度は、222ng/mL以上であると推定された。

また、本剤は肝代謝される薬剤であるが、

表2 QT/QTc試験結果に基づく血中ペロトラルスタット濃度とQT間隔への影響の評価

血中本剤濃度が観察または推定される投薬状況	血中 本剤濃度 (ng/mL)	$\Delta\Delta\text{QTcF}$ (msec)		
		平均値	90%信頼区間	
			下限値	上限値
150mg群の投与14日目における最大血中濃度 (幾何平均 C_{max})	158	3.4	0	6.8
450mg群の投与14日目における最大血中濃度 (幾何平均 C_{max})	577	21.9	14.4	29.4
150mg群 (投与14日目) C_{max} の約1.5倍 [†]	240	7.0	3.1	10.9
90%信頼限界上限値が10msecを示す C_{max} [‡]	222	6.2	2.4	10.0

C_{max} : 最大血中薬物濃度, $\Delta\Delta\text{QTcF}$: プラセボで補正しベースラインで調整したFridericia法による補正QT間隔
[†]: 中等度および重度の肝機能障害を有する患者において, 血中本剤濃度は, 正常な肝機能を有する患者の約1.5倍に上昇することが示されていることから, 臨床的に起こりうる最大血中濃度として設定した。
[‡]: ICH-E14 (非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について)の基準を参考に設定した。

中等度および重度の肝機能障害を有する患者における血中本剤濃度は, 正常な肝機能を有する患者の約1.5倍に上昇することが示されている³²⁾。したがって, 臨床的に考えられる最大血中本剤濃度 (本剤150mg群投与14日目の C_{max} である158ng/mLの約1.5倍)は240ng/mLであり, 222ng/mLを超えると考えられた (表2)。

本試験において, 本剤150mg投与では臨床的に重要なQT延長は認められなかったものの, 血中濃度依存的に $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 値が長くなる傾向が認められ, 本剤の血中濃度上昇に伴うQT延長や催不整脈性の潜在的可能性は否定できないと考えられた。

2) 海外第Ⅱ相試験: APeX-1試験³⁴⁾

(1)試験デザイン

本試験は, HAE I/Ⅱ型患者を対象とした, 有効性, 安全性および薬物動態の確認を目的とした用量設定試験であり, プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験である。患者は, 欧州, カナダ, オーストラリアの26施設からスクリーニングされた (ClinicalTrial.gov: NCT02870972)。

主な選択基準は, 18~70歳の臨床的にHAE I/Ⅱ型と診断され, スクリーニング開始日

の前6カ月のうち, 連続した3カ月間に月2回以上のHAE発作を認めた患者とした。主な除外基準は, C1-INH耐性疑いの患者, スクリーニング開始日の前7日以内にHAEの長期予防的治療を目的としたC1-INH製剤, アンドロゲン製剤, またはトラネキサム酸を使用した患者とした。

患者は, 本剤62.5mg [SN], 125mg [SN], 250mg [SN], 350mg [SN] またはプラセボを, 1日1回, 28日間服用した。なお, 本試験の投与量は, ペロトラルスタット塩酸塩の重量であり, 重量に [SN] と表記した。本試験以外では, ペロトラルスタットの遊離塩基量が表記されており, 本試験の投与量をこれに換算すると, 順に55mg, 110mg, 218mg, 300mgである³²⁾。

(2)患者背景

77名の患者に, 本剤62.5mg [SN] (7名), 125mg [SN] (14名), 250mg [SN] (15名), 350mg [SN] (18名) またはプラセボ (23名) が投与された。患者背景は投与群間で大きな差異は認めなかったが, 試験全体で女性の患者の割合が高く, 350mg [SN] 群においてアンドロゲン製剤の使用歴がある患者の割合が高かった。

(3)有効性

主要評価項目であるHAE発作頻度のプラセボ群に対する減少率は、本剤62.5mg [SN] 群で-10.5% ($p=0.64$), 125mg [SN] 群で-73.8% ($p<0.001$), 250mg [SN] 群で-44.6% ($p=0.01$), 350mg [SN] 群で-45.5% ($p=0.006$, いずれも ANCOVA) であり, 125mg [SN] 以上の用量の投与群で有効性が認められた。

(4)安全性

有害事象は、本剤62.5mg [SN] 群で4名 (57.1%), 本剤125mg [SN] 群で7名 (50.0%), 本剤250mg [SN] 群で11名 (78.6%), 本剤350mg [SN] 群で14名 (77.8%), プラセボ群で15名 (68.2%) に認められ, 副作用は、本剤62.5mg [SN] 群で1名 (14.3%), 本剤125mg [SN] 群で3名 (21.4%), 本剤250mg [SN] 群で5名 (35.7%), 本剤350mg [SN] 群で9名 (50.0%), プラセボ群で2名 (9.1%) に認められた。

最も多く報告された有害事象は消化器症状であり, 用量依存的に増加が認められ, 本剤62.5mg [SN] 群で1名 (14.3%), 本剤125mg [SN] 群で4名 (28.6%), 本剤250mg [SN] 群で7名 (50.0%), 本剤350mg [SN] 群で8名 (44.4%), プラセボ群で4名 (18.2%) であった。消化器症状の重症度では, Grade 3 (重度) は本剤350mg [SN] 群の1名に認められ, 62.5mg [SN] 群と125mg [SN] 群で認められた消化器症状はすべてGrade 1 (軽度) であった。

また, 高用量群では, 肝機能関連の有害事象が認められた。肝機能異常は, 250mg [SN] 群でGrade 1が1名に認められ, 350mg [SN] 群ではGrade 1が1名, Grade 2 (中等度) が1名に認められた。また, Grade 3, 4 (重度または生命を脅かす) の肝酵素の臨床検査値異常は350mg [SN] 群の2名で認められ, 1名はGrade 3の γ GTP高値 (上限値の3.4倍) であり, もう1名はGrade 3のアラニンアミノトランスフェラーゼ高値 (上限値の3.9倍) お

よびGrade 4の γ GTP高値 (上限値の10.7倍) であった。これらの事象は, すべての患者で本剤の投与終了後に回復した。本剤62.5mg [SN] 群と125mg [SN] 群において, 肝機能関連の有害事象, およびGrade 3, 4の検査値異常は認められなかった。

本試験の結果, 臨床的有効性が期待できる用量は, 本剤125mg [SN] 以上であり, すべての投与群で安全性と忍容性を認めた。しかし, 本剤250mg [SN] 投与以上で消化器症状がより頻回に認められたことから, 以降の臨床試験では, 本剤250mg [SN] 未満の投与が適切と考えられた。

Longhurstら³⁵⁾は, C1-INH製剤のHAE発作抑制効果は, 血漿カリクレインに対する EC_{50} の5.3~6.3倍の血中濃度と関連すると報告した。また, 本剤のHAE発作抑制に必要な最小血中濃度は, EC_{50} の4倍である。本剤反復投与による C_{tau} が各血中濃度閾値 ($4 \times EC_{50}$ および $6 \times EC_{50}$) を超える患者割合をモンテカルロシミュレーションにより推定した結果, 本剤175mg [SN] (遊離塩基量で150mg) 投与により, C_{tau} が $4 \times EC_{50}$ を超える患者割合は93%, $6 \times EC_{50}$ を超える患者割合は80%と推定された³²⁾。

以上の経緯から, 第Ⅲ相試験の投与群は2用量設定され, 低用量群に110mg, 高用量群に150mgが選択された。

3) 国内第Ⅲ相試験: APeX-J試験³⁶⁾

(1)試験デザイン

本試験は, HAE I/II型の患者を対象とした多施設共同試験であり, 本邦の11施設で実施された (UMIN: UMIN000034869, ClinicalTrials.gov: NCT03873116)。

本試験は, 3つのパートで構成された。今回報告するPart 1は, ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験であり, 期間は投与開始から24週間であった。Part 1の主要な目的は, 24週間のHAE発作の発現頻度を指標として, 本剤のHAEの発作抑制に対する有効性の評

価であった。

患者は、本剤110mg群、本剤150mg群、またはプラセボ群に、1:1:1の割合で割り付けられた。ランダム化の層別因子には、ベースラインの発作頻度（月2回未満、月2回以上）を用いた。

主な選択基準は、12歳以上のHAE I型またはII型と診断された患者で（診断基準：スクリーニング時の検査において、C1-INHの機能レベルが50%未満およびC4濃度が基準値の下限値未満）、56日間のスクリーニング期間においてHAE発作が2回以上認められた患者とした。主な除外基準は、HAEの発作発現抑制を目的とした薬剤使用歴（スクリーニング開始日の前28日以内のトラネキサム酸またはアンドロゲン製剤の服用歴、または前14日以内のC1-INH製剤の投与歴）がある患者とした。C1-INH製剤の使用目的が、HAEの発作治療や予定外の手術のための短期の発作抑制の場合は除外しなかった。

治験薬は、1日1回、毎日同じ時間に、主要な食事の食後30分以内に服薬するように指導された。HAE発作発現時には、通常のHAE発作治療薬の使用を可能とした。

(2)患者背景

19名の患者が、本剤110mg群（6名）、本剤150mg群（7名）、またはプラセボ群（6名）に割り付けられ、治験薬が投与された。

患者の年齢〔中央値〔範囲〕〕は、本剤110mg群で46.0（31～69）歳、本剤150mg群で39.0（21～49）歳、プラセボ群で38.0（25～60）歳であり、女性の患者は本剤110mg群で5名（83.3%）、本剤150mg群で6名（85.7%）、プラセボ群で5名（83.3%）であった。ベースラインにおけるHAE発作頻度〔平均（S.D.）〕は、本剤110mg群で2.42（1.29）回/月、本剤150mg群で1.97（1.07）回/月、プラセボ群で2.50（1.50）回/月であった。

長期の発作抑制薬の使用歴がある患者数（割合）は、本剤110mg群で5名（83.3%）、本

剤150mg群で6名（85.7%）、プラセボ群で4名（66.7%）であり、トラネキサム酸の使用歴が多かった（表3）。

(3)有効性

主要評価項目である24週間のHAE発作頻度の平均値は、本剤110mg群で1.64回/月（ $p=0.181$ 、負の二項回帰モデル）、本剤150mg群で1.11回/月（ $p=0.003$ 、負の二項回帰モデル）、プラセボ群で2.18回/月であり、本剤150mg群で有意に減少した（図2）。

副次評価項目である血管性浮腫に関するQOL（AE-QoL）において、24週目のベースラインからの変化量（S.D.）は、本剤110mg群で-9.47（6.93）（ $p=0.213$ 、MMRM）、本剤150mg群で-15.82（6.42）（ $p=0.061$ 、MMRM）、プラセボ群で3.18（6.83）であり、本剤群において統計学的な有意差は認めなかったが、臨床的に意義のある最小変化量とされる-6を超える改善を示した³⁷⁾（図3）。

(4)安全性

有害事象は、全患者で1件以上認められ、副作用は本剤110mg群で2名（33.3%）、本剤150mg群で2名（28.6%）、プラセボ群で2名（33.3%）に認められたが、重篤な副作用は認められなかった（表4）。副作用の内訳は消化器障害が最も多く、本剤群で計4名（30.8%）に腹部不快感、上腹部痛、下痢、胃炎、吐き気（各1名、7.7%）が認められ、いずれも軽度であった。

Grade 3、4の有害事象は、プラセボ群の1名（血小板数減少）に認められ、有害事象による中止はプラセボ群の1名（蕁麻疹）で認められた。

また、来院時の採血において、血中本剤濃度が222ng/mLを超えた患者2名を含めて、本試験において心電図異常を認めた症例や不整脈等の心血管事象の有害事象はなかった。

4) 海外第Ⅲ相試験：APeX-2試験³⁸⁾

(1)試験デザイン

本試験は、HAE I/II型の患者を対象とし

表3

	APeX-J		
	110mg (n=6)	150mg (n=7)	プラセボ (n=6)
年齢, 平均値±S.D. (歳)	47.3±15.03	37.3±9.05	42.3±13.52
年齢, 中央値 (範囲) (歳)	46.0 (31, 69)	39.0 (21, 49)	38.0 (25, 60)
女性, n (%)	5 (83.3)	6 (85.7)	5 (83.3)
体重, 平均値±S.D. (kg)	65.50±11.539	56.83±9.914	72.77±15.531
BMI, 平均値±S.D. (kg/m ²)	25.50±3.520	22.31±4.953	28.30±5.924
人種, n (%)			
アジア人	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	—	—	—
白人	—	—	—
その他	—	1 (14.3)	—
ベースラインのHAE発作頻度			
平均 (S.D.) (回/月)	2.42 (1.29)	1.97 (1.07)	2.50 (1.50)
<2回/月の患者数 (%)	4 (66.7)	3 (42.9)	3 (50.0)
≥2回/月の患者数 (%)	2 (33.3)	4 (57.1)	3 (50.0)
長期発作抑制薬の前治療歴, n (%)			
アンドロゲン製剤	—	2 (28.6)	1 (16.7)
C1-INH製剤	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (16.7)
トラネキサム酸	5 (83.3)	3 (42.9)	3 (50.0)
その他	—	2 (28.6)	1 (16.7)

APeX-J：国内第Ⅲ相試験，APeX-2：海外第Ⅲ相試験，APeX-J+APeX-2：国内第Ⅲ相試験お
解析対象集団は，intention-to-treat (ITT) とした。

たプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり，11カ国40施設で実施された (ClinicalTrial.gov：NCT03485911)。本試験の試験デザイン，選択・除外基準等は，APeX-J試験と同様であった。

(2)患者背景

121名の患者が，本剤110mg群 (41名)，本剤150mg群 (40名)，またはプラセボ群 (40名) に割り付けられ，治験薬が投与された。

患者の年齢 [平均値 (S.D.)] は，本剤110mg群で40.4 (17.51) 歳，本剤150mg群で40.0

(13.98) 歳，プラセボ群で44.5 (14.12) 歳であり，女性の患者は本剤110mg群で30名 (73.2%)，本剤150mg群で23名 (57.5%)，プラセボ群で27名 (67.5%) であった。ベースラインにおけるHAE発作頻度 [平均 (S.D.)] は，本剤110mg群で2.97 (1.36) 回/月，本剤150mg群で3.06 (1.56) 回/月，プラセボ群で2.91 (1.12) 回/月であった。

長期の発作抑制薬の使用歴がある患者数 (割合) は，本剤110mg群で32名 (78.0%)，本剤150mg群で30名 (75.0%)，プラセボ群で

患者背景

APeX-2			APeX-J+APeX-2		
110mg (n=41)	150mg (n=40)	プラセボ (n=40)	110mg (n=47)	150mg (n=47)	プラセボ (n=46)
40.4±17.51	40.0±13.98	44.5±14.12	41.3±17.22	39.6±13.32	44.2±13.91
39.0 (12, 74)	39.0 (12, 69)	43.5 (14, 72)	39.0 (12, 74)	39.0 (12, 69)	42.5 (14, 72)
30 (73.2)	23 (57.5)	27 (67.5)	35 (74.5)	29 (61.7)	32 (69.6)
78.75±21.508	87.62±20.378	84.87±21.351	77.06±20.897	83.04±22.084	83.26±20.938
27.50±7.267	30.35±6.736	29.29±6.816	27.24±6.908	29.15±7.072	29.16±6.650
1 (2.4)	—	—	7 (14.9)	6 (12.8)	6 (13.0)
2 (4.9)	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (4.3)	1 (2.1)	2 (4.3)
38 (92.7)	38 (95.0)	37 (92.5)	38 (80.9)	38 (80.9)	37 (80.4)
—	1 (2.5)	1 (2.5)	—	2 (4.3)	1 (2.2)
2.97 (1.36)	3.06 (1.56)	2.91 (1.12)	2.90 (1.35)	2.90 (1.54)	2.85 (1.16)
13 (31.7)	10 (25.0)	12 (30.0)	17 (36.2)	13 (27.7)	15 (32.6)
28 (68.3)	30 (75.0)	27 (67.5)	30 (63.8)	34 (72.3)	30 (65.2)
32 (78.0)	30 (75.0)	29 (72.5)	37 (78.7)	36 (76.6)	33 (71.7)
19 (46.3)	21 (52.5)	25 (62.5)	19 (40.4)	23 (48.9)	26 (56.5)
16 (39.0)	21 (52.5)	16 (40.0)	17 (36.2)	22 (46.8)	17 (37.0)
6 (14.6)	5 (12.5)	3 (7.5)	11 (23.4)	8 (17.0)	6 (13.0)
1 (2.4)	1 (2.5)	—	1 (2.1)	3 (6.4)	—

よび海外第Ⅲ相試験の併合解析

29名(72.5%)であり、C1-INH製剤、アンドロゲン製剤の使用歴が多かった。

(3)有効性

主要評価項目である24週間のHAE発作頻度の平均値は、本剤110mg群で1.65回/月(p=0.024, 負の二項回帰モデル)、本剤150mg群で1.31回/月(p<0.001, 負の二項回帰モデル)、プラセボ群で2.35回/月であり、本剤110mg群および本剤150mg群で有意に減少した(図2)。

また、副次評価項目であるAE-QoLの総スコアは、両群ともに、プラセボからの変化量

に統計学的な有意差は認めなかった。しかしながら、ベースラインからの変化量では、臨床的に意義のある最小変化量(-6ポイント)³⁷⁾を上回る変化を示した(図3)。

(4)安全性

有害事象は、本剤110mg群で34名(82.9%)、本剤150mg群で34名(85.0%)、プラセボ群で30名(76.9%)に認められ、副作用は、本剤110mg群で17名(41.5%)、本剤150mg群で15名(37.5%)、プラセボ群で13名(33.3%)に認められた。重篤な副作用は認められな

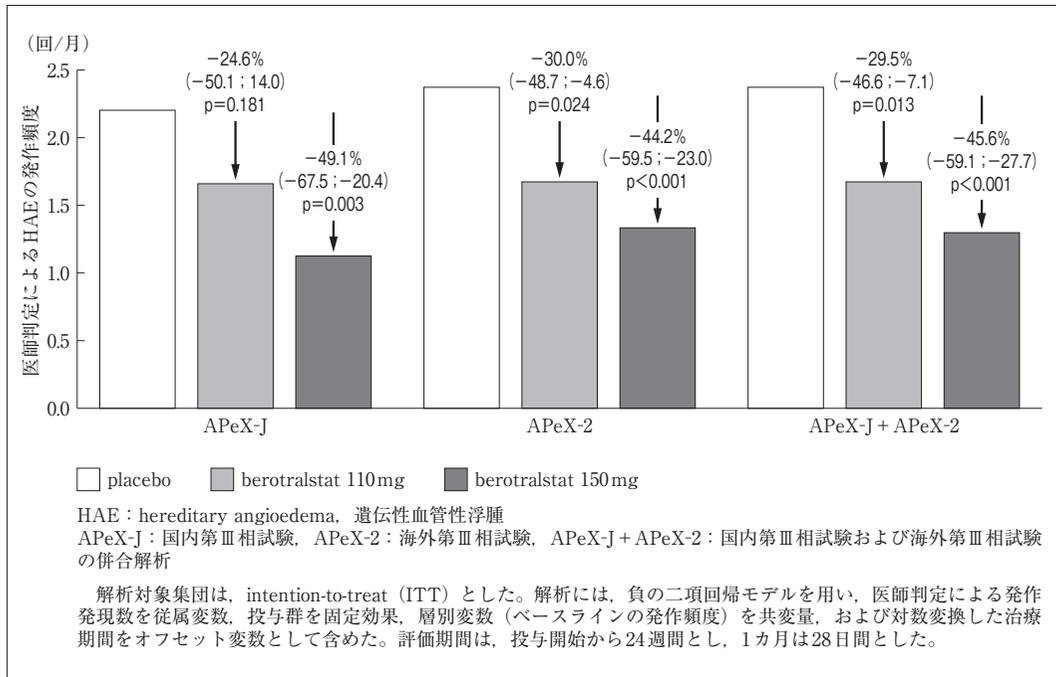


図2 医師判定による遺伝性血管性浮腫発作の発現頻度

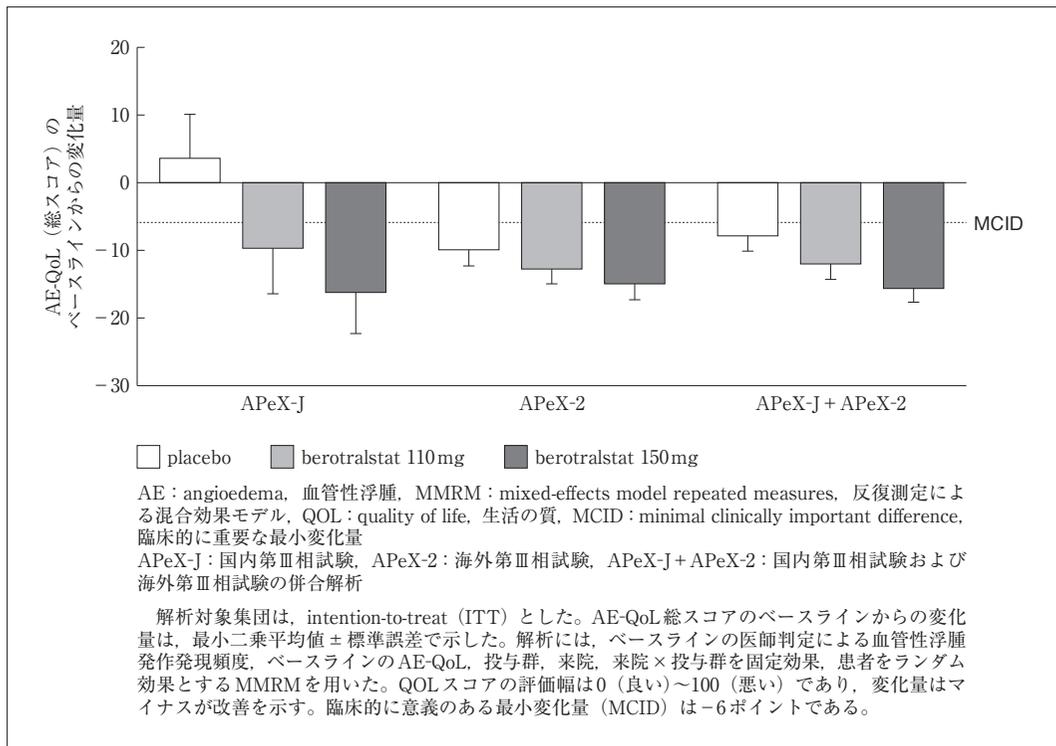


図3 血管性浮腫のQOL (AE-QoL) 総スコアのベースラインからの変化量

表4 臨床試験における安全性の要約

	APeX-J			APeX-2		
	110mg (n=6)	150mg (n=7)	プラセボ (n=6)	110mg (n=41)	150mg (n=40)	プラセボ (n=39) [†]
有害事象	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	34 (82.9)	34 (85.0)	30 (76.9)
副作用 [‡]	2 (33.3)	2 (28.6)	2 (33.3)	17 (41.5)	15 (37.5)	13 (33.3)
Grade 3, 4の有害事象	—	—	1 (16.7)	5 (12.2)	1 (2.5)	4 (10.3)
Grade 3, 4の副作用 [‡]	—	—	—	3 (7.3)	—	—
中止に至った有害事象	—	—	1 (16.7)	3 (7.3)	1 (2.5)	1 (2.6)
休業に至った有害事象	1 (16.7)	2 (28.6)	—	—	—	2 (5.1)

[†]：ランダム化後投与開始前に同意撤回した1名は、安全性解析対象から除外された。

[‡]：副作用は、治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定されなかった事象とした。

APeX-J：国内第Ⅲ相試験，APeX-2：海外第Ⅲ相試験

安全性解析対象は治験薬が投与されたすべての患者とし、各試験のPart 1 (24週間)の結果を患者数(割合)で示した。

かった(表4)。有害事象のうち、発現率が10%以上で、本剤群でプラセボ群より2例以上多く発現した事象は、腹痛、嘔吐、下痢、背部痛であった。このうち、消化器症状は、投与開始1カ月以内に多く発現し、持続日数は、中央値で2日(95%信頼区間:1.0, 7.0)であった。

以上のとおり、APeX-J試験およびAPeX-2試験において、本剤150mg 1日1回投与のHAE発作抑制に対する有効性および安全性が示された。本剤は、異なる地域や人種を対象に実施された2試験で、一貫した有効性および安全性の結果を示した。

5) 国内第Ⅲ相試験および海外第Ⅲ相試験の併合解析³²⁾

(1)試験デザイン

国内第Ⅲ相試験(APeX-J試験)は、患者リクルートの実施可能性から、症例数が限られており、十分な検出力が得られなかった。そこで、海外第Ⅲ相試験(APeX-2試験)との併合解析を実施した。

(2)統計解析

有効性解析対象集団は、intention-to-treat

(ITT)解析対象集団とした。

サブグループ解析は、主要評価項目である24週間のHAE発作頻度について実施し、解析には、医師判定による発作発現数を従属変数、投与群を固定効果、層別変数(ベースラインの発作頻度)を共変量、および対数変換した治療期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いた。サブグループには、年齢、性別、体重、人種、ベースラインの発作頻度を使用した。また、発作の重症度別および発作の発現部位別で、主要評価項目の24週間のHAE発作頻度を同様の解析手法で評価した。

探索的評価項目は、患者個人のベースラインと比較した発作頻度の相対的減少率とし、減少率区分(50%以上、70%以上、90%以上)毎にプラセボ群に対するオッズ比で評価し、解析にはレスポンドステータスを結果変数、投与および医師判定によるベースラインのHAE発作頻度を独立変数としたロジスティック回帰モデルを用いた。

(3)有効性

24週間のHAE発作頻度のサブグループ解析では、本剤150mgにおいて、特に患者数の

表5 医師判定による遺伝性血管性浮腫の発作頻度のサブグループ解析
(国内第Ⅲ相試験および海外第Ⅲ相試験の併合解析結果)

	APeX-J + APeX-2									
	110mg (n=47)				150mg (n=47)				プラセボ (n=46)	
	例数	発作頻度 (回/月)	プラセボに対する変化率 (95% CI) (%)	p値	例数	発作頻度 (回/月)	プラセボに対する変化率 (95% CI) (%)	p値	例数	発作頻度 (回/月)
地域										
北米	32	1.58	-29.0 (-51.2, 3.1)	0.072	27	1.20	-46.1 (-64.1, -19.1)	0.003	27	2.23
欧州	9	1.87	-28.5 (-58.2, 22.3)	0.220	13	1.50	-42.5 (-64.7, -6.1)	0.027	12	2.61
日本	6	1.64	-24.6 (-50.1, 14.0)	0.181	7	1.11	-49.1 (-67.5, -20.4)	0.003	6	2.18
人種										
白人	38	1.61	-34.1 (-52.1, -9.2)	0.011	38	1.39	-42.9 (-58.9, -20.9)	<0.001	37	2.44
その他 [†]	9	1.71	-11.1 (-42.3, 37.0)	0.595	9	0.88	-54.2 (-71.4, -26.5)	0.001	8	1.92
年齢										
12~17歳 [‡]	2	0.60	1988.2 (106.3, 21039.8)	0.010	2	0.11	289.5 (-85.2, 10118.8)	0.415	2	0.03
18~64歳	39	1.76	-30.7 (-47.1, -9.3)	0.008	44	1.37	-45.9 (-58.7, -29.2)	<0.001	40	2.54
≥65歳 [‡]	6	1.23	-19.5 (-66.5, 93.5)	0.628	1	0.58	-62.0 (-91.9, 79.3)	0.222	3	1.53
性別										
男性	12	1.03	-58.6 (-73.4, -35.7)	<0.001	18	0.85	-65.6 (-77.3, -47.8)	<0.001	14	2.48
女性	35	1.89	-16.0 (-39.5, 16.5)	0.296	29	1.51	-33.0 (-52.7, -5.1)	0.024	31	2.25
体重 [§]										
<76.20kg	27	1.51	-38.1 (-54.3, -16.2)	0.002	20	1.32	-45.8 (-61.4, -23.9)	<0.001	22	2.43
≥76.20kg	20	1.82	-18.6 (-49.0, 30.0)	0.389	27	1.26	-43.7 (-63.9, -12.3)	0.011	23	2.23
ベースラインの発作回数										
≥2回/月	30	2.04	-30.4 (-49.9, -3.5)	0.030	34	1.79	-39.0 (-55.7, -16.1)	0.002	30	2.94
<2回/月	17	1.08	-25.1 (-54.9, 24.4)	0.265	13	0.47	-67.4 (-83.5, -35.9)	0.001	15	1.44

[†]: アジア人, 黒人またはアフリカ系アメリカ人を含む。

[‡]: 解析結果は, 解析モデルに適合していない可能性がある。

[§]: サブグループのうち, 体重はAd-hock解析で追加し, 全患者の中央値(76.20kg)で区分した。

APeX-J: 国内第Ⅲ相試験, APeX-2: 海外第Ⅲ相試験

解析対象集団は, intention-to-treat (ITT)とした。医師判定による遺伝性血管性浮腫の発作頻度の評価期間は, 投与開始から24週間とし, 1カ月は28日間とした。

表6 中等度および重度の遺伝性血管性浮腫の発作頻度および発現部位別にみたHAE発作頻度
(国内第Ⅲ相試験および海外第Ⅲ相試験の併合解析結果)

	APeX-J + APeX-2						
	110mg (n = 47)			150mg (n = 47)			プラセボ (n = 46)
	発作頻度 (回/月)	プラセボに対する変化率 (%) (95% CI)	p 値	発作頻度 (回/月)	プラセボに対する変化率 (%) (95% CI)	p 値	発作頻度 (回/月)
重症度別 [†]							
中等度または重度の発作	0.97	-9.9 (-37.2, 29.2)	0.570	0.70	-34.9 (-55.1, -5.6)	0.023	1.08
発現部位別 [‡]							
腹部単独	0.28	-18.4 (-63.2, 80.9)	0.617	0.15	-56.7 (-81.2, -0.4)	0.049	0.34
末梢単独	0.83	-33.3 (-55.5, 0.2)	0.051	0.53	-57.4 (-72.1, -34.9)	<0.001	1.24
複合部位	0.54	-27.5 (-52.3, 10.2)	0.132	0.59	-20.6 (-47.9, 20.9)	0.282	0.75
喉頭	0.09	-49.7 (-75.2, 2.1)	0.057	0.08	-52.2 (-76.7, -1.8)	0.044	0.17

[†]：発作の重症度は、患者自身によって、「無視できるほどわずかである、軽度、中等度、重度」の4段階評価で評価された。

[‡]：発作の発現部位は、腹部単独、末梢単独、複合部位、喉頭の4種類で解析した。腹部単独は、吐き気、嘔吐、腹部不快感、激しい腹痛（疝痛、蠕動痛）、下痢のいずれかのみを伴う発作とした。末梢単独は、顔面、頭部、頸部、臀部、生殖器、眼、四肢、腹部（外側）、口腔、舌、口唇、手、胸部、背部、関節における視認可能な浮腫、気道における内部浮腫または随伴症状（喉の圧迫感、声の変化、嚥下困難、呼吸困難、頭痛、輪状紅斑）いずれかのみを伴う発作とした。複合部位は、腹部単独および末梢単独の症状のいずれか1つ以上を伴う発作とした。喉頭は、口腔、舌、口唇の視認可能な浮腫、内部浮腫の症状（喉の圧迫感、嚥下困難、声の変化、呼吸困難）を伴う発作とした。

APeX-J：国内第Ⅲ相試験，APeX-2：海外第Ⅲ相試験

解析対象集団は、intention-to-treat (ITT) とした。

少なかったサブグループ（12～17歳，65歳以上）を除くすべてのサブグループで，プラセボに対する有意な減少が認められた（表5）。

中等度および重度の発作頻度は，本剤110mg群で0.97回/月，本剤150mg群で0.70回/月，プラセボ群で1.08回/月であった。プラセボ群に対する変化率は，本剤110mg群で-9.9%（p=0.570），本剤150mg群で-34.9%（p=0.023）であり，本剤150mg群において有意な減少が認められた（表6）。

発現部位別の発作頻度のプラセボ群に対す

る変化率は，腹部単独，末梢単独，複合部位および喉頭のそれぞれにおいて，本剤110mg群で-18.4%（p=0.617），-33.3%（p=0.051），-27.5%（p=0.132），-49.7%（p=0.057）であり，本剤150mg群で-56.7%（p=0.049），-57.4%（p<0.001），-20.6%（p=0.282），-52.2%（p=0.044）であった（表6）。本剤150mg群では，腹部単独，末梢単独，喉頭で有意な減少を認めた。

探索的評価項目では，患者個人のベースラインと比較した発作頻度の相対的減少率を検

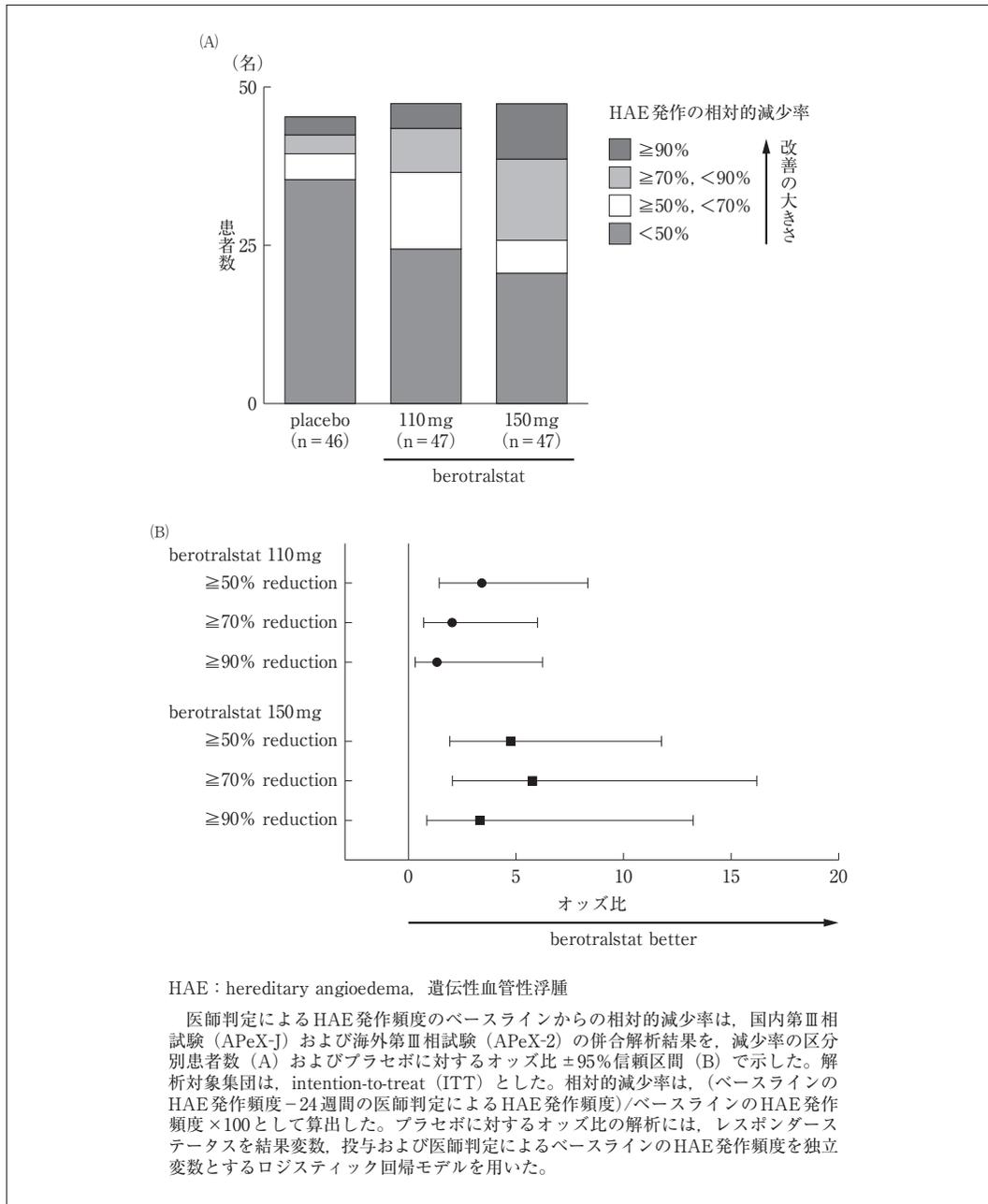


図4 医師判定による遺伝性血管性浮腫の発作頻度のベースラインからの相対的減少率 (国内第Ⅲ相試験および海外第Ⅲ相試験の併合解析)

討した(図4)。相対的減少率が50%以上の患者の割合(対プラセボのオッズ比)は、本剤110mg群で48.9%(オッズ比:3.361, $p=0.009$)、本剤150mg群で57.4%(オッズ比:4.736, $p<0.001$)であった。相対的減少率が70%以上および90%以上の区分においては、本剤110mg群では有意差は認めず、本剤150mg群では、70%以上の区分のみでプラセボ群との有意差を認めた。

以上の結果から、本剤150mgは、人種や地域にかかわらずHAEの発作抑制に対して有効であった。また、発作の発現部位や重症度によらず発作の減少を認めた。

6) まとめ

以上の非臨床試験および臨床試験の成績から、本剤150mg群1日1回の投与は、HAEの急性発作の発現頻度を抑制し、リスク・ベネフィットバランスがあると判断された。本邦では、2021年1月に製造販売承認を受け、本邦初の長期的な発作抑制による予防的治療薬として、「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」の適応を有する薬剤となった。

本剤の添付文書においては、重要な基本的注意としてQT延長のおそれが記載されている³¹⁾。本剤は、曝露量が高まる要因のない患者に添付文書で示されている「用法及び用量」で投与される限り、QT間隔延長のリスクは高くないと考えられる。しかしながら、血中濃度依存的にQT延長の発現リスクが高くなる可能性が示唆されており、血中濃度上昇のリスク因子〔低体重、肝機能障害(Child-Pugh分類B, C)の合併、本剤の薬物動態に関与するP-糖蛋白質およびBCRP(Breast cancer resistance protein:乳癌耐性蛋白)の阻害薬(シクロスポリン等)の併用〕を有する患者に投与する場合には注意が必要である。また、QT延長のリスクがある薬剤の併用(抗不整脈薬等)や、一般的にQT延長を起こしやすい疾患の合併(不整脈や虚血性心疾患、低カリウム血症等)がある場合もまた、同様の注意が

必要である。

結 語

HAEの浮腫発作は、身体のいたる部位に、予測できず発現する。浮腫発作が発現すると、浮腫治療のための注射を要したり、欠勤や欠席などにより日常生活や社会生活に影響を与えたりすることから、発作回数を減らすことは患者QOLの改善に重要である。

ベロトラルスタットは、経口の血漿カリクレイン阻害薬であり、HAEの急性発作の発現抑制効果が証明された初めての薬剤として、HAE患者の長期的な発作管理のための第一選択薬と位置付けられると考えられる。本剤の適切な使用によって、患者の日常活動の幅の広がりや、QOLの改善がもたらされることを期待する。

<謝辞>

ベロトラルスタットの臨床試験に参加されたすべての患者様とご家族の皆様、ならびに医療機関の医師の方々、スタッフの皆様、深く感謝申し上げます。

また、本総説の作成にご協力いただきました、BioCryst Pharmaceuticals社に感謝いたします。

利益相反

本総説の作成には、鳥居薬品株式会社およびBioCryst Pharmaceuticals社が関与し、投稿に関する費用は鳥居薬品株式会社が負担した。筆者である大澤 勲は、鳥居薬品株式会社、BioCryst Pharmaceuticals社、武田薬品工業株式会社/Shire社、CSLベーリング株式会社から講演料等の謝礼を受領した。秀 道広は、鳥居薬品株式会社、BioCryst Pharmaceuticals社、武田薬品工業株式会社/Shire社、CSLベーリング株式会社から講演料等の謝礼を受領し、厚生労働省から助成金を受領した。小林聡子および前川祐理子は、鳥居薬品株式会社の社員である。

引用文献

- 1) Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018 ; **73**(8) : 1575-1596.
- 2) Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema : Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010 ; **31**(5) : 407-414.
- 3) Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 ; **106**(6) : 1147-1154.
- 4) Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000 ; **356** : 213-217.
- 5) Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 ; **106** : 546-550.
- 6) Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 ; **343** : 1286-1289.
- 7) Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 ; **141** : 1009-1017.
- 8) Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018 ; **73** : 442-450.
- 9) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy*. 2018 ; **73**(11) : 2244-2247.
- 10) Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019 ; **74** : 2479-2481.
- 11) Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020 ; **75**(11) : 2989-2992.
- 12) Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.011>
- 13) Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema : the role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 ; **126**(5) : 918-925.
- 14) Zuraw BL, Christiansen SC. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy*. 2011 ; **25**(6) : 373-378.
- 15) Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases : dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol*. 2014 ; **121** : 41-89.
- 16) 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**(3) : 692-697.
- 17) Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema : results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc*. 2014 ; **35**(1) : 47-53.
- 18) Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, et al. The diagnosis and treatment of hereditary angio-

- edema patients in Japan : A patient reported outcome survey. *Allergol Int.* 2021 ; **70**(2) : 235-243.
- 19) Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, et al. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2014 ; **35**(2) : 185-190.
- 20) Hirose T, Kimbara F, Shinozaki M, et al. Screening for hereditary angioedema (HAE) at 13 emergency centers in Osaka, Japan : A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 ; **96**(6) : e6109.
- 21) Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency : consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005 ; **139** : 379-394.
- 22) Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008 ; **359** : 1027-1036.
- 23) Ohsawa I, Nagamachi S, Suzuki H, et al. Leukocytosis and high hematocrit levels during abdominal attacks of hereditary angioedema. *BMC Gastroenterol.* 2013 ; **13** : 123.
- 24) 堀内孝彦, 大澤 勲, 今井優樹ほか. 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema : HAE) 診療ガイドライン 改訂2019年版. 補体 2020 ; **57** (1) : 3-22.
- 25) CSL ベーリング株式会社. ベリナート[®] P 静注用500 添付文書, 2019年10月改訂 (第22版). https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/100806_6343426F1032_1_12 (2021年5月21日閲覧)
- 26) 武田薬品工業株式会社. フィラジル[®]皮下注30mg シリンジ 添付文書, 2020年10月改訂 (第4版). https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/400256_4490406G1029_2_01 (2021年5月21日閲覧)
- 27) Honda D, Ohsawa I, Shimizu Y, et al. Suffocation due to Acute Airway Edema in a Patient with Hereditary Angioedema Highlighted the Need for Urgent Improvements in Treatment Availability in Japan. *Intern Med.* 2018 ; **57** (21) : 3193-3197.
- 28) Bowen T, Hebert J, Ritchie B, et al. Management of hereditary angioedema : a Canadian approach. *Transfus Apher Sci.* 2003 ; **29** : 205-214.
- 29) Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary?. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 ; **102** : 366-372.
- 30) Bowen T. Hereditary angioedema : beyond international consensus - circa December 2010- The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011 ; **7** : 1.
- 31) 株式会社オーファンパシフィック, 鳥居薬品株式会社. オラデオカプセル150mg 添付文書, 2021年4月改訂 (第2版). https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyaku/Detail/ResultDataSetPDF/181251_4490036M1020_1_01 (2021年5月21日閲覧)
- 32) 株式会社オーファンパシフィック, 鳥居薬品株式会社. オラデオカプセル150mg 医薬品インタビューフォーム, 2021年4月改訂 (第2版). https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/181251_4490036M1020_1_01_01F.pdf (2021年5月21日閲覧)
- 33) 非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について. 薬食審査発1023第1号. 平成21年10月23日. <https://www.pmda.go.jp/files/000156160.pdf> (2021年5月21日閲覧)
- 34) Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2018 ; **379**(4) : 352-362.
- 35) Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med.* 2017 ; **376** : 1131-1140.
- 36) Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral bero-

- tralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan : A phase 3 randomized trial. *Allergy*. 2021 ; **76**(6) : 1789-1799.
- 37) Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012 ; **67**(10) : 1289-1298.
- 38) Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks : A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 ; **148** : 164-172.

(受理日 : 2021年6月28日)