

総説

遺伝性血管性浮腫に対するC1インヒビター補充療法： C1インヒビター製剤の臨床試験結果と実臨床における 医師と患者による共同意思決定の重要性

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

山下 浩平

要 旨

遺伝性血管性浮腫（Hereditary Angioedema：HAE）は主に補体第1成分阻害因子（C1インヒビター：C1-INH）の異常により発症する希少な常染色体顕性遺伝性疾患で、皮下組織や粘膜組織に浮腫の再発性発作が引き起こされ、特に喉頭浮腫は窒息による致死リスクがあるため、速やかに治療を受ける必要がある。本邦では、HAEの急性発作、発作リスクを高める侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制、長期投与による急性発作の発症抑制に対していくつかの薬剤が承認されている。本稿では、そのうち本邦、欧米のガイドラインにて、急性発作および発作抑制の第一選択薬として位置づけられているC1-INH製剤に対する理解を深めることを目的とし、主な海外および国内の臨床試験の結果を概説する。また、実臨床において包括的な治療計画をたてるうえでの医師と患者間の共同意思決定（Shared Decision Making：SDM）の方法とポイントを、最近提唱されたHAE治療におけるSDMの3Dモデルとともに述べる。

はじめに

遺伝性血管性浮腫（Hereditary Angioedema：HAE）は主に*SERPING1*遺伝子にコードされた補体第1成分阻害因子（C1インヒビター：C1-INH）の異常により発症す

る希少な常染色体顕性遺伝性疾患で、皮下組織や粘膜組織に浮腫の再発性発作が引き起こされる¹⁾。HAEにはC1-INH濃度が低下する1型、C1-INHが機能不全である2型、およびC1-INHに異常を認めない3型があり、1型/2型がHAEの95%以上を占め、そのうち1型

が約85%，2型が約15%と推定されている²⁾³⁾。その平均発症年齢は11.2歳であり，多くの患者では発症後は無症状期間が12カ月を超えることはなく，再発作を繰り返す⁴⁾。発作には潜在的トリガーがあることが知られており，外傷，歯科治療やその他の侵襲を伴う処置・手術，月経，感染，精神的ストレス，身体活動，気象変化，疲労などが報告されている⁴⁾⁵⁾。浮腫は主に四肢，顔面，性器，胸部，腹部でみられ，それ以外にも喉頭，軟口蓋，舌で併発する⁵⁾。なかでも，HAE患者の約50%が1回以上の発作を経験する喉頭浮腫は窒息による致死リスクがあるため，速やかに治療を受ける必要がある⁶⁾⁷⁾。

C1-INHは478アミノ酸からなるセリンプロテアーゼインヒビターで，補体系だけでなく，内因系凝固反応/カリクレイン・キニン系，線溶系および凝固系の活性化にかかわる種々のプロテアーゼを制御する。特に，内因系凝固反応/カリクレイン・キニン系において，血漿カリクレインの主要な阻害因子として働く(図1)。1型/2型HAE患者では，C1-INH活性の低下により内因系凝固反応/カリクレイン・キニン系の活性化の抑制が十分に働かないことにより，ブラジキニンの過剰生産が起り，血管透過性が亢進されるとともに血管が拡張され浮腫発作が起こると考えられている⁸⁾⁹⁾。C1-INH活性値が低い場合はHAEの発作リスクが高まり，また，C1-INH活性値と重症度には有意な相関関係があることが報告されている^{10)~12)}。

HAEは発作の有無にかかわらず肉体的，精神的，社会的な負担が重く，患者にとって疾病負担の大きい疾患である¹³⁾。2015年に報告された本邦のHAE患者を対象とした調査では，過去1年間に10回以上の発作を経験した患者は21.0%，仕事や学校を1日以上休んだ患者は28.7%であり，患者の日常生活に大きな影響を与えていた¹⁴⁾。また，HAE患者の42.5%で，HDI-SF (Hamilton Depression

Inventory-Short Form) でうつ症状を示す8.5より大きいスコアであったことから，精神的負担が高いことが示された¹⁵⁾。

上述のようにHAEは遺伝性疾患であり，現時点で根治的な治療は困難であるが，現状の治療選択肢として，(1)急性発作に対する治療，(2)発作リスクを高める外科的外傷，歯科手術および上部気道消化管への機械的衝撃などの侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制，(3)治療薬の定期的な長期投与による急性発作の発症抑制がある¹⁶⁾。本邦ではHAEの急性発作の治療を適応として静脈投与C1-INH製剤(ベリナート®P静注用/CSLベーリング株式会社)¹⁷⁾と選択的ブラジキニンB2受容体拮抗薬イカチバント(フィラジル®皮下注/武田薬品工業株式会社)¹⁸⁾が承認されており，侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制を適応として静脈投与C1-INH製剤¹⁷⁾が承認されている。また，急性発作の発症抑制を適応として血漿カリクレイン阻害薬ペロトラルスタット(オラデオ®カプセル/株式会社オーファンパシフィック)¹⁹⁾，抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体薬ラナデルマブ(タクザイロ®皮下注/武田薬品工業株式会社)²⁰⁾および皮下投与C1-INH製剤(ベリナート®皮下注用/CSLベーリング株式会社)²¹⁾が承認されている。

本稿では，C1-INH製剤に焦点を当て，HAEの包括的な治療に対する理解を深めることを目的とし，国内臨床試験を含めて主な臨床試験の結果を概説する。また，実臨床において包括的な治療計画をたてるうえでの医師と患者間の共同意思決定(Shared Decision Making: SDM)の方法とポイントを述べる。

C1-INH製剤の開発と臨床試験

静脈投与C1-INH製剤

HAE治療の始まりは，1963年にHAE患者では血漿中のC1-INHが欠乏していることが

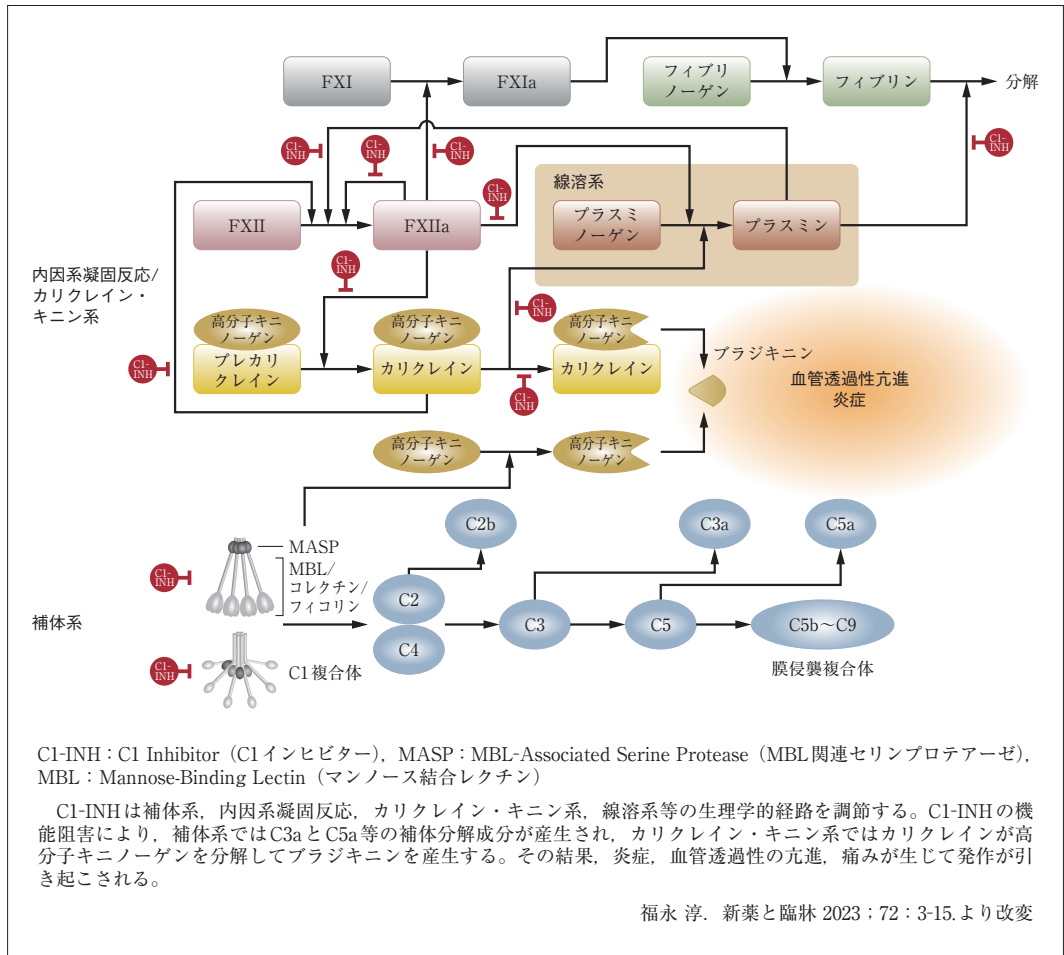


図1 C1-INHにかかわる生理学的経路

発見され, HAE発作の主要因がC1-INHの欠乏に基づくものであることが明らかとなったことからである²²⁾。これを受け, HAEに対する治療薬としてC1-INHが製剤化され, 1979年にドイツで発売された。本邦では, 1987年, 1990年の臨床報告でHAE患者合計3名にC1-INH製剤を静脈投与し, 全例の急性発作に対して投与後24時間以内に浮腫の消失がみられたことを受けて²³⁾²⁴⁾, 1990年に静脈投与C1-INH製剤(ベリナートP静注用/CSLベリング株式会社)が「遺伝性血管性浮腫の急性発作」を適応として承認された¹⁷⁾。通常, 成人には1000~1500IUを直接静注するか点滴

で静注し, 投与後数時間以内に効果の発現が認められないか, 効果が不十分な場合には, 500~1000IU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¹⁷⁾。2009年には, 後述するIMP.A.C.T.1試験およびIMP.A.C.T.2試験の結果に基づき, 静脈投与C1-INH製剤がHAEの急性発作を適応として米国でも承認された²⁵⁾。

IMP.A.C.T.1試験は2005年から米国を含む海外で行われた1型/2型HAE患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照第2/3相試験で, C1-INH製剤の静脈内投与の腹部また

は顔面の急性発作に対する効果が検討された。主要評価項目である治療開始から症状緩和までの時間の中央値は、プラセボ群で1.5時間、静脈投与C1-INH製剤20IU/kg投与群で0.5時間となり、有意に短縮され ($P=0.0025$)、安全性に懸念は認められなかった²⁶⁾。I.M.P.A.C.T.1試験の非盲検延長試験であるI.M.P.A.C.T.2試験では、発症部位を問わず、再発する発作に対して静脈投与C1-INH製剤20IU/kgで長期治療した場合の有効性と安全性が検討された。中央値24カ月の試験期間中、57名の患者(10~53歳)の1085回の発作が対象とされた。治療開始から症状緩和までの時間の中央値は0.5時間で、発症部位間で同等であった。症状が完全に消失するまでの時間の中央値は15.5時間であり、発症部位では喉頭が最も短く5.8時間となった。安全性に懸念が認められなかったことから、発症部位を問わず、再発するHAE発作の長期治療において静脈投与C1-INH製剤は有効かつ安全であることが示された²⁷⁾。I.M.P.A.C.T.1試験およびI.M.P.A.C.T.2試験では事後解析も行われており、15回以上の発作が治療された患者では、C1-INH製剤の反復投与と治療効果との関連性が評価され、症状緩和までの時間、症状が完全に消失するまでの時間、発作間の時間に影響はみられなかった²⁸⁾。また、発作発現から6時間未満を行う早期治療は6時間以上経過後の治療と比較して症状緩和および症状完全消失時間が短くなることが示された²⁹⁾。さらに、肥満度の高い患者では、標準体重に基づく投与量により同等の有効性が認められた³⁰⁾。

HAE患者における急性発作の要因の1つに、侵襲的な医療処置が知られており、対策を講じずに施行した場合には、喉頭浮腫により気道閉塞を来し、重篤な状態に陥ることもある。外科手術、歯科処置、出産などの侵襲的処置前に静注用C1-INH製剤を投与されたHAE患者を対象に後ろ向き調査が行われ、全24処置において術後にHAE発作は発現しなかった

ことから、静注用C1-INH製剤による短期予防が処置後のHAE発作の予防に有効であることが示された³¹⁾。本邦では、公益社団法人日本口腔外科学会ならびに公益社団法人日本皮膚科学会により、未承認薬・適応外薬検討会議あてにC1-INH製剤のHAE患者の処置前短期予防に対する適応について要望書が提出され、公知申請が妥当と判断されたことを受けて、静脈投与C1-INH製剤(ベリナートP静注用/CSLベーリング株式会社)に対する短期予防の適応が公知申請され、2017年に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加承認された³²⁾。

皮下投与C1-INH製剤

米国で行われた静脈投与C1-INH製剤の治療を受けているHAE患者を対象とした調査では、末梢静脈投与患者の62%には、静脈へのアクセスに問題があり投与が失敗あるいは中断する、使用可能な静脈を見つけることが困難といった問題があることが報告された。また、ポート利用者の47%で、血管の閉塞または閉鎖、感染、ポート近傍での血栓などの合併症が報告された³³⁾。これらの課題を解決するために、より定期的な長期投与に適した製剤として皮下投与可能なC1-INH製剤が開発された。

海外無作為化二重盲検プラセボ対照第3相試験であるCOMPACT試験では、1型/2型HAE患者でスクリーニング前3カ月以内の連続した2カ月間に4回以上の発作を起こした患者を対象にC1-INH製剤の皮下投与の有効性と安全性が評価された。患者は16週間40IU/kgまたは60IU/kgのC1-INH製剤を週2回投与され、次の16週間はプラセボを投与される、またはその逆の4つの療法に割り付けられた。主要評価項目である1カ月あたりの平均発作回数は、プラセボ投与時と比較して40IU/kg投与群で2.4回、60IU/kg投与群で3.5回の有意な減少が認められた(ともに $P<0.001$)。また、プラセボ投与時と比較して

発作回数が50%以下になった患者は40IU/kg投与群で76%、60IU/kg投与群で90%であり、安全性に懸念は認められなかった¹²⁾。また、COMPACT試験で有効性解析から除外された投与後最初の2週間で発作が発現した患者の割合は40IU/kg投与群で28%、プラセボ投与時は89%、60IU/kg投与群で23%、プラセボ投与時は81%であり、投与後2週間の早期でも発作抑制に効果があることが示唆された³⁴⁾。COMPACT試験の拡張試験である無作為化非盲検第3相試験では、COMPACT試験を完了した患者またはCOMPACT試験と同じ基準の患者を対象に、少なくとも52週間のC1-INH製剤の皮下投与を行い、その安全性、発作発現および急性発作治療の状況が評価された。患者は週2回の40IU/kgまたは60IU/kgの投与群に割り付けられた。平均治療期間は約1.5年で、患者あたりの年間有害事象数は40IU/kg投与群と60IU/kg投与群でそれぞれ11.3件と8.5件であり同程度であった。1年あたりの発作回数の中央値は40IU/kg投与群で1.3回、60IU/kg投与群で1.0回、1年あたりの急性発作治療回数の中央値はそれぞれ0.2回と0.0回であり、C1-INH製剤の皮下投与による長期補充療法は安全かつ、持続的な予防効果を有することが示された³⁵⁾。

本邦では2020年から日本人患者を対象に非盲検単群第3相試験が行われ、1型/2型HAE患者でスクリーニング前3カ月以内の連続した2カ月間に4回以上の発作を起し、投与前最大8週間の導入期間の連続した4週間に2回以上、または最初の2週間に1回以上の発作を起した患者に対し、C1-INH製剤の皮下投与の有効性と安全性が評価された。患者は16週間60IU/kgのC1-INH製剤を週2回皮下投与された。主要評価項目である1カ月あたりの平均発作回数は0.3回で、導入期間の3.7回と比較して有意に減少した ($P=0.004$)³⁶⁾。また、もう1つの主要評価項目である投与16週目の平均C1-INH活性値は59.8%と、海外の

COMPACT試験¹²⁾の結果と一致し、安全性についても懸念は認められなかった³⁶⁾。これらの結果を受けて、本邦では2022年に「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」を適応として皮下投与C1-INH製剤が承認された(ペリナート皮下注用2000/CSLベーリング株式会社)³⁷⁾。

ここまでに紹介した静脈投与および皮下投与C1-INH製剤の主要な臨床試験、臨床報告の結果は表1にまとめたので参照されたい。

国内外のHAE診療に関する ガイドラインとHAE治療薬について

本邦では、一般社団法人日本補体学会より遺伝性血管性浮腫診療ガイドラインが発表されている。2023年に改訂版が発表され、2019年版からの主な改訂点として、C1-INHに異常を認めない3型が疑われる場合は補体欠損症遺伝子検査(panel 12)におけるHAE関連4遺伝子の検査を推奨すること、HAEの治療目標が明記されたこと、長期予防のための第一選択薬として2019年以降に承認された薬剤が追加されたこと、妊娠患者に対する治療について言及されたこと、血縁にHAE患者がいる場合には症状がなくても検査を推奨すること、が挙げられる¹³⁾。

本邦および欧米のガイドラインにおけるHAE治療の第一選択薬について表2にまとめた。本邦のガイドラインでは、急性発作に対する第一選択薬として静脈投与C1-INH製剤とイカチバントが推奨され、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制においては静脈投与C1-INH製剤のみが推奨されている¹³⁾。急性発作の発症抑制における第一選択薬としては、本邦で承認された3薬(ペロトラルスタット、ラナデルマブおよび皮下投与C1-INH製剤)が推奨されている¹³⁾。国外においては、世界アレルギー機構(World Allergy Organization: WAO) およびヨーロッパアレルギー学会

表1 静脈投与および皮下投与C1-INH製剤の主要な臨床試験等の概要

製剤	実施国	試験	対象患者	有効性の結果
静脈投与C1-INH製剤 (急性発作の治療)	本邦	国内臨床試験 ²³⁾	顔面または両手に急性発作が生じたHAE患者 (2名) を含む	顔面に急性発作が生じた患者では1000~1500IUを単回投与、両手に発作が生じた患者では1500IU投与後に1000IUを追加投与し、いずれも有効と判定 (浮腫の消失までそれぞれ3時間, 24時間)
		症例報告 ²⁴⁾	腹部に急性発作が生じたHAE患者 (1名)	本剤投与により数分で症状の著明な改善がみられた (浮腫の消失まで12時間)
	米国を含む 海外	無作為化二重盲検プラセボ対照第2/3相試験 (L.M.P.A.C.T.1) ²⁵⁾ 非盲検延長試験 (L.M.P.A.C.T.2) ²⁷⁾	腹部または顔面に発作が生じた1型/2型HAE患者 (125名) 発症部位を問わず発作が生じた1型/2型HAE患者 (57名)	治療開始から症状緩和までの時間 (中央値): プラセボ群で1.5時間, 10IU/kg投与群で1.2時間, 20IU/kg投与群で0.5時間 治療開始から症状緩和までの時間 (中央値): 0.5時間 (20IU/kg投与)
皮下投与C1-INH製剤 (急性発作の予防)	米国を含む 海外	無作為化二重盲検プラセボ対照第3相試験 (COMPACT) ¹²⁾	スクリーニング前3カ月以内の連続した2カ月間に4回以上の発作を起こした1型/2型HAE患者 (90名)	1カ月あたりの発作頻度 (平均値): ・40IU/kg投与群: プラセボ投与時で36回, 40IU/kg投与時で1.2回 ・60IU/kg投与群: プラセボ投与時で40回, 60IU/kg投与時で0.5回
		非盲検延長試験 (COMPACT長期投与試験) ³⁵⁾	組み入れ前3カ月以内に4.3回/月以上の発作があった1型/2型HAE患者 (126名)	1年あたりの発作頻度 (平均値): 40IU/kg投与群で1.3回, 60IU/kg投与群で1.0回
	本邦	非盲検単群第3相試験 (3003試験) ³⁶⁾	1型/2型HAE患者 (9名)	1カ月あたりの発作頻度 (平均値): 導入期で3.7回, 治療期 (60IU/kgを週2回投与) で0.3回

C1-INH: C1 Inhibitor (C1インヒビター), HAE: Hereditary Angioedema (遺伝性血管性浮腫)

表2 各ガイドラインにおけるHAEの治療目標と第一選択薬

ガイドライン	治療目標	第一選択薬			
		急性発作	短期予防	長期予防	妊婦への投与
遺伝性血管性浮腫診療ガイドライン改訂2023年版 ³⁵⁾ (日本補体学会)	疾病負荷のない日常生活を可能な限り目指す	静脈投与C1-INH製剤 イカチバント	静脈投与C1-INH製剤	皮下投与C1-INH製剤 ベロトラルスタット ラナデルマブ	妊婦への投与 静脈投与C1-INH製剤 皮下投与C1-INH製剤
The international WAO/ EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update ¹⁶⁾ (WAO/EAACI)	The goals of treatment are to achieve total control of the disease and to normalize patients' lives.	静脈投与C1-INH製剤 イカチバント ecallantide	静脈投与C1-INH製剤	静脈投与C1-INH製剤 皮下投与C1-INH製剤 ベロトラルスタット ラナデルマブ	静脈投与C1-INH製剤 皮下投与C1-INH製剤
US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema ³⁸⁾ (米国HAEA)	The goals of the HAE management plan are to “normalize” life as much as possible, ensuring that patients are able to engage in all work, school, family, and leisure activities as desired without limitation from angioedema symptoms.	静脈投与C1-INH製剤 イカチバント ecallantide	静脈投与C1-INH製剤 蛋白同化アンドロゲン	静脈投与C1-INH製剤 皮下投与C1-INH製剤 ラナデルマブ	静脈投与C1-INH製剤 皮下投与C1-INH製剤

C1-INH : C1 Inhibitor (CIインヒビター), EAACI : European Academy of Allergy & Clinical Immunology, US HAEA : United States Hereditary Angioedema Association, WAO : World Allergy Organization (世界アレルギー機構)

(European Academy of Allergy & Clinical Immunology : EAACI) による国際ガイドラインでは、短期予防および急性発作の発症抑制において静脈投与C1-INH製剤が第一選択薬として推奨されている¹⁶⁾。また、米国HAEAメディカルアドバイザリーボードの2020年のガイドラインでは、急性発作治療においては静脈投与C1-INH製剤がecallantide (本邦未承認)、イカチバントと並んで第一選択薬として、急性発作の発症抑制においては静脈投与および皮下投与C1-INH製剤がラナデルマブと並んで第一選択薬として推奨されている³⁸⁾。

妊婦または妊娠している可能性のあるHAE患者に関しては、本邦および欧米のガイドラインにおいて、急性発作および短期予防、長期予防の治療薬としてC1-INH製剤が推奨されている¹³⁾¹⁶⁾³⁸⁾。なお、これらの患者においては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとされている。このように、C1-INH製剤は国内外のガイドラインにおいて、急性発作治療、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制、急性発作の発症抑制のいずれに対しても、単独で、または他の薬剤とともに第一選択薬として位置づけられている。

HAE患者にとって繰り返される発作は身体的にも精神的にも負担が重いが、国際WAO/EAACIガイドラインでは治療目標として疾患の完全なコントロールの達成と患者の社会生活の健全化が掲げられている¹⁶⁾。これらの治療目標は急性発作の発症抑制のみ達成されるとされており、その成功には高度なコンプライアンスと患者の好みを考慮することが必要であるとしている¹⁶⁾。そのため、同ガイドラインでは、患者ごとに個別化された治療計画はSDMにより策定することを推奨している¹⁶⁾。また、米国HAEAガイドラインでは、疾患管理計画の目標を疾患に制限されることなく望むような社会活動に従事できるように生活を健全化することとしており、その達成には利

用可能な全ての治療選択肢に精通した医師とのSDMが重要であるとしている³⁸⁾。さらに、最近改訂された本邦のHAE治療ガイドラインにおいても治療目標として「疾病負荷のない日常生活を可能な限り目指すこと」が明記され、治療にあたっては、患者の生活環境や仕事環境、肉体的・心理的な負荷、投与経路の嗜好性、医療機関へのアクセスなどの要因を考慮したうえで、急性発作の発症抑制に向けて医師と患者が治療選択肢に関する最新の情報を適宜共有し、治療方針を相談、確認することでお互いに納得した治療方法を決定することが必要であるとしてSDMを意図した説明がなされている¹³⁾。

包括的な治療計画のための実臨床での 共同意思決定

SDMは、患者が自らの治療の決定に関与すべきであり、正確な情報に基づき意思決定を行う必要があるという考えに基づいており、医師と患者が意思決定に際し、利用可能な最善のエビデンスを共有し、情報に基づいた希望を実現するために患者が選択肢を検討する支援を受けるアプローチと定義されている³⁹⁾。がん、喘息など、患者の好みが治療継続や患者の日常生活と深く関係している治療領域においてSDMは適しており、SDMが適切に用いられた場合、服薬アドヒアランスを改善し、コストを削減し、アウトカムを改善することができる⁴⁰⁾⁴¹⁾。治療法の選択肢が複数存在し、患者の好みが重要なHAEの個別化治療においてもSDMは有用であるとされている⁴²⁾。

特に、急性発作の発症抑制治療を開始するにあたり、臨床的因子として発作頻度と発作重症度を、疾病負担因子としてQoL、疾病管理および治療へのアクセスを、治療特異的因子としてベネフィット・リスク、投与経路などの治療特性および患者の好みを十分に考慮

し、治療に対する反応性が個々の患者により異なるため日常的に病状のモニタリングを行い、時間とともに変化する疾患の活動性や負担に合わせて、SDMにより治療計画の見直しを行うことが推奨される⁴³⁾。

最近、HAE治療におけるSDMのための「Discover」「Discuss」「Decide」の3つの段階からなる3Dモデルが提案された〔図2-(A)〕⁴²⁾。このモデルでは、HAE治療に関連する確認・懸念事項〔図2-(B)〕を考慮し、3つの段階を経て最適な個別化治療を検討することが望まれる⁴²⁾。「Discover」では、医師と患者は協力して患者のニーズと好みを発見、理解し、実施可能で合理的な治療の選択肢を説明し、意思決定のサポートを行う。多くの患者の目標である「普通の生活を送ること」が何を意味するのかを理解するために話し合うことが必要である。続く「Discuss」では、患者のニーズと好みに沿った合理的な選択肢を検討する。急性発作治療の選択肢、予防治療を行うかどうか、予防治療の選択肢の1つ以上に焦点を当て、治療計画の策定や更新について話し合う。最後の「Decide」では、医師と患者が協力して、代替療法と患者のニーズや好みについての相互理解を深めたうえで、治療方針を決定し、患者のニーズの変化や治療に対する反応に基づいて継続的に更新する。患者が確固たる好みを持っている場合、患者が様々な選択肢の利点とリスクを理解していることを確認し、医師の勧めと異なっても患者の合理的な判断を尊重することが重要となる⁴²⁾。

また、実臨床においてHAE治療でのSDMを実施している医師および患者に対するインタビューから得られた、SDMの実施を促す医師および患者の特徴が報告されている⁴⁴⁾。医師側の特徴として、患者が治療決定に主体的にかかわることを望むこと、患者のニーズや目標について聞き出すために会話を深めようとする姿勢、患者やその家族とより多くの時間を過ごす意欲、患者やその家族との健全な

関係、意思決定までに複数回の診療を経ることを許容することなどが挙げられ、患者側の特徴としては、十分な健康リテラシーと教育、長いHAE病歴があり重度または頻度の高い発作があること、HAEに対する十分な理解があること、治療にかかわる様々なことを共有する意欲などが挙げられている⁴⁴⁾。

今後の展開

現在では、急性発作の発症抑制を目的としてペロトラルスタット、ラナデルマブおよび皮下投与C1-INH製剤の3薬剤が第一選択薬として使用可能である。本稿では血漿由来C1-INH補充療法の臨床的有効性の要約に焦点を当てているが、その安全性プロファイルは良好であることが臨床使用において観察されている。また、国内第3相臨床試験を含む海外の臨床試験のデータおよび市販後のデータに基づき、臨床的に関連性のあるC1-INHに対するインヒビターの発生の報告はない。ただし、C1-INH製剤を繰り返し投与した場合、患者の血清中にC1-INHに対するインヒビターの発生を完全に否定できないため、持続的な臨床的有益性を確認するためには、患者の慎重なモニタリングが望まれる。

また、1型/2型HAE患者では、C1-INHの減少または機能不全による凝固系の亢進が血栓形成を抑制させる可能性があり、C1-INH欠損がヒト血漿とモデルマウスにおいて、接触経路を介する凝固を選択的に亢進させることが報告されている⁴⁵⁾。さらに、C1-INHは補体系を抑制的に制御していることから、補体系が異常活性化を引き起こし、自己免疫疾患につながるものが考えられる。実際、HAE患者では一般集団よりも自己免疫疾患の有病率が高く、特に全身性エリテマトーデスを併発する患者が多いことが報告されている⁴⁶⁾。今後は、血管性浮腫だけではなく、他の症状・病態に対する臨床的対応を検討することが長

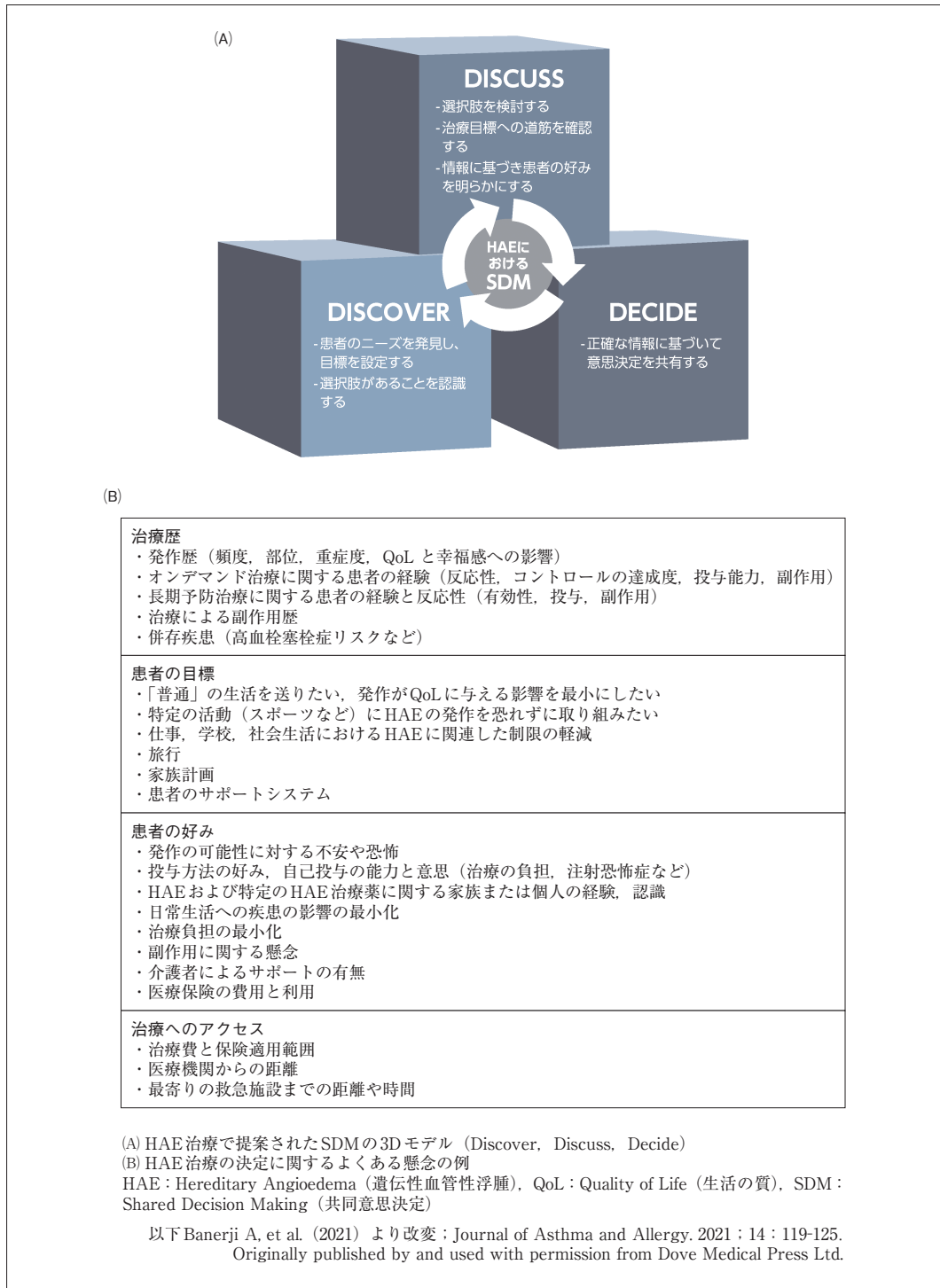


図2 共同意思決定 (SDM) の3Dモデルと治療計画で考慮すべきポイントの例

期的には必要である。

SDMにおける課題として、医師が患者の疾病負担やQoLを評価することは簡単ではないことが挙げられる。HAEの疾病負担については、患者自身が発作の部位、持続期間、重症度、治療薬とその反応性を記録することが推奨されている³⁸⁾。本邦ではこれらを記録でき日本語で使用できるスマートフォン用アプリケーションとして「HAE日誌」(iOS ; <https://apps.apple.com/jp/app/hae%E6%97%A5%E8%AA%8C/id1658438449>, Android ; <https://play.google.com/store/apps/details?id=jp.co.cslbehring.HAE> ; CSLベーリング株式会社) および「HAEノート」(iOS ; <https://apps.apple.com/jp/app/hae%E3%83%8E%E3%83%BC%E3%83%88/id1364412053>, Android ; <https://play.google.com/store/apps/details?id=jp.welby.hae&hl=ja&gl=US> ; 武田薬品工業株式会社) が利用可能である。QoLについては、国際 WAO/EAACIガイドラインにてHAE-QoL (Quality of Life Questionnaire for Hereditary Angioedema) およびAE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire) による評価が推奨されているが¹⁶⁾、日本語版が存在するのはAE-QoLのみである。AE-QoLは2012年に作成された血管性浮腫患者のQoL低下状況を特異的に把握するための質問票で、17項目からなり、スコアが低いほど良好となる⁴⁷⁾。2018年には日本語版が作成され、その妥当性と信頼性が確認された⁴⁸⁾。

まとめ

本邦においても皮下投与C1-INH製剤が承認され、HAEの急性発作の発症抑制に新たな選択肢が追加されたことで、HAEの治療目標である疾患の完全なコントロールの達成と、患者生活を正常化することが可能な環境が整いつつある。発作発現は予測不能であり、患

者ごとに発現部位、重症度が異なるHAEの治療においては、C1-INH製剤を含め複数の治療選択肢があるなかで、いつ、どこで、どのように治療を行うかを決定することの重要性が高まっている。医師と患者が協力して意思決定を行うことによって、個々の患者により適した治療を提供することが可能となる。本稿で紹介した3Dモデルおよび効果的なSDMを実施するための因子がHAE治療の一助になれば幸いである。

<謝辞>

本総説の作成はCSLベーリング株式会社の資金提供のもと、河合成道 (Ph.D.) とシュプリンガー・ヘルスケア、inScience Communicationsの山崎敦子 (Ph.D., CMPP) が支援した。

利益相反

山下浩平はCSLベーリング株式会社および武田薬品工業株式会社より講演料を受領している。

文 献

- 1) Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema : Two genetic variants. *Science*. 1965 ; **148** : 957-8.
- 2) 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.
- 3) Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis*. 2019 ; **7** : 75-83.
- 4) Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema : New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006 ; **119** : 267-74.
- 5) Zotter Z, Csuka D, Szabó E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema

- due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 ; **9** : 44.
- 6) Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. 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.
 - 7) Kesh S, Bernstein JA. Isolated angioedema : A review of classification and update on management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 ; **129** : 692-702.
 - 8) Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy.* 2014 ; **6** : 533-51.
 - 9) 堀内孝彦, 大澤 勲, 宮田敏行. 遺伝性血管性浮腫の病因としてのC1インヒビター: その構造, 機能から治療薬の開発まで. *新薬と臨牀* 2023 ; **72** : 387-400.
 - 10) Späth PJ, Wüthrich B, Büttler R. Quantification of C1-inhibitor functional activities by immunodiffusion assay in plasma of patients with hereditary angioedema --evidence of a functionally critical level of C1-inhibitor concentration. *Complement.* 1984 ; **1** : 147-59.
 - 11) Kelemen Z, Moldovan D, Mihály E, et al. Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2010 ; **134** : 354-8.
 - 12) Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017 ; **376** : 1131-40.
 - 13) 堀内孝彦, 大澤 勲, 宮田敏行ほか. 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema : HAE) 診療ガイドライン 改訂2023年版. 補体 2023 ; **60** : 103-31.
 - 14) 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.* 2015 ; **114** : 492-8.
 - 15) 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** : 407-14.
 - 16) Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 ; **77** : 1961-90.
 - 17) CSLベーリング株式会社. ベリナート[®] P静注用500添付文書, 2023年12月改訂 (第1版). https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/100806_6343426F1032_1_13#HDR_ContraIndications (アクセス日: 2024年3月22日)
 - 18) 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, 2022年8月改訂 (第1版, 用法及び用量変更). https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490406G1029_2_02/(アクセス日: 2024年3月22日)
 - 19) 株式会社オーファンバシフィック. オラデオ[®]カプセル150mg添付文書, 2024年1月改訂 (第5版). https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/181251_4490036M1020_1_05/#HDR_ContraIndications (アクセス日: 2024年3月22日)
 - 20) 武田薬品工業株式会社. タクザイロ[®]皮下注300mgシリンジ添付文書, 2023年6月改訂 (第3版). https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490407G1023_1_03/(アクセス日: 2024年3月22日)
 - 21) CSLベーリング株式会社. ベリナート[®]皮下注

- 用2000添付文書, 2024年3月改訂(第5版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyaku/Detail/100806_6343426D1023_1_03#HDR_ContraIndications (アクセス日: 2024年3月22日)
- 22) Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: Absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med.* 1963; **35**: 37-44.
- 23) 児玉順三, 内田景博, 中山 龍. 遺伝性血管神経性浮腫患者に対するC1-Inhibitor (C1-INH)濃縮製剤の臨床効果に関する検討—C1-INH活性の血中動態と凝固線溶および補体系に対する影響を中心にして—. *診療と新薬* 1987; **24**: 2041-53.
- 24) 高島桂子, 伴 千秋, 吉田益美ほか. C1-inhibitor欠損症(遺伝性血管性浮腫)合併妊娠の1例. *産婦人科の進歩* 1990; **42**: 124-5.
- 25) Morgan BP. Hereditary angioedema—therapies old and new. *N Engl J Med.* 2010; **363**: 581-3.
- 26) Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; **124**: 801-8.
- 27) Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy.* 2011; **66**: 1604-11.
- 28) Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D, et al. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2012; **33**: 354-61.
- 29) Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; **111**: 211-5.
- 30) Bernstein JA, Machnig T, Keinecke HO, et al. The effect of weight on the efficacy and safety of C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of acute hereditary angioedema. *Clin Ther.* 2014; **36**: 518-25.
- 31) Gavigan G, Yang WH, Santucci S, et al. The prophylactic use of C1 inhibitor in hereditary angioedema patients undergoing invasive surgical procedures: a retrospective study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014; **10**: 17.
- 32) CSL ベーリング株式会社. プレスリリース ベリナート[®] P 静注用500に予防的投与を可能とする適応が承認—HAE患者の急性発作のリスクを低減—. 2017.
<https://www.cslbehring.co.jp/newsroom/2017/20170324-csl-behring-acquires-berinert-therapy-for-hereditary-angioedema> (アクセス日: 2024年3月22日)
- 33) Riedl MA, Banerji A, Busse PJ, et al. Patient satisfaction and experience with intravenously administered C1-inhibitor concentrates in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; **119**: 59-64.
- 34) Li HH, Zuraw B, Longhurst HJ, et al. Subcutaneous C1 inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema: Additional outcomes and subgroup analysis of a placebo-controlled randomized study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019; **15**: 49.
- 35) Craig T, Zuraw B, Longhurst H, et al. Long-term outcomes with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; **7**: 1793-802.e2.
- 36) Fukuda T, Yamagami K, Kawahata K, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of subcutaneous C1-esterase inhibitor as prophylaxis in Japanese patients with hereditary angioedema: Results of a Phase 3

- study. *Allergol Int.* 2023 ; **72** : 451-7.
- 37) CSL ベーリング株式会社. ベリナート[®]皮下注用2000医薬品インタビューフォーム, 2024年3月改訂 (第6版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/100806_6343426D1023_1_004_1F.pdf (アクセス日: 2024年3月22日)
- 38) Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 ; **9** : 132-50.e3.
- 39) Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making : A model for clinical practice. *J Gen Intern Med.* 2012 ; **27** : 1361-7.
- 40) Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; **181** : 566-77.
- 41) Veroff D, Marr A, Wennberg DE. Enhanced support for shared decision making reduced costs of care for patients with preference-sensitive conditions. *Health Aff (Millwood).* 2013 ; **32** : 285-93.
- 42) Banerji A, Anderson J, Johnston DT. Optimal management of hereditary angioedema : Shared decision-making. *J Asthma Allergy.* 2021 ; **14** : 119-25.
- 43) Bork K, Anderson JT, Caballero T, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema : A consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021 ; **17** : 40.
- 44) Riedl MA, Neville D, Cloud B, et al. Shared decision-making in the management of hereditary angioedema : An analysis of patient and physician perspectives. *Allergy Asthma Proc.* 2022 ; **43** : 397-405.
- 45) Grover SP, Kawano T, Wan J, et al. C1 inhibitor deficiency enhances contact pathway-mediated activation of coagulation and venous thrombosis. *Blood.* 2023 ; **141** : 2390-401.
- 46) Levy D, Craig T, Keith PK, et al. Co-occurrence between C1 esterase inhibitor deficiency and autoimmune disease : A systematic literature review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 ; **16** : 41.
- 47) Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy.* 2012 ; **67** : 1289-98.
- 48) 入福令子, 森桶 聡, 秀 道広. 特集 血管性浮腫の基礎と臨床 アップデート Ⅷ. 血管性浮腫の病勢とQOLの評価. *アレルギー・免疫* 2018 ; **25** : 1180-5.

**C1 Inhibitor Replacement Therapy for Hereditary Angioedema :
Results of Clinical Studies of C1 Inhibitor Product and Importance
of Shared Decision Making by Physicians and Patients in Actual Clinical Practice**

Kouhei Yamashita

Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

54 Shogoin-kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8397, Japan
Tel : +81-75-751-3111 E-mail : kouhei@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disease induced primarily by an abnormality of the C1 inhibitor (C1-INH), which causes recurrent attacks of edema of the subcutaneous or mucosal tissues. Therefore, prompt treatment is required, especially when it causes laryngeal edema, which carries the risk of death from choking. In Japan, several drugs have been approved for the treatment to prevent the onset of acute attacks induced by invasive procedures, which increase the acute HAE attacks and risk of attacks, and/or to prevent the onset of acute attacks by long-term treatment. Among those drugs, C1-INH products are positioned as the first-line therapy for the treatment or prevention of acute attacks in the guidelines in Japan, Europe and the United States. With the aim of deepening an understanding of the products, we herein outline the results of major clinical studies conducted overseas as well as in Japan. We also describe the methods and key points of shared decision making (SDM) by physicians and patients to develop a comprehensive treatment plan in actual clinical practice, along with a recently proposed 3D model for SDM in HAE treatment.

(受理日 : 2024年4月26日)