

HAE 治療薬の現時点での考察



治療は主に急性発作時に行われるものと、発作予防のために行われるものに分けられます。

1. 急性発作時の治療薬

「遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) 診療ガイドライン 改訂 2019 年版」では、急性発作時の治療薬として、ヒト血漿由来濃縮 C1-INH 製剤 (商品名: ベリナート[®]P 静注) と、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬 (一般名: イカチバン、商品名: フィラジル[®]皮下注) があり、それらによる早期治療は、「発作の重症度を問わず症状消失までの時間を短縮し、総発作時間も短縮する」と、実施が推奨されています。

～C1-INH 製剤¹⁾²⁾～

通常発作では、1000 単位 (2 バイアル) または 20 単位/kg の用量のベリナート[®]P 静注を医療機関で直接静注もしくは点滴静注します。平均血漿半減期は 30 時間より長いとされています。

主な副作用	注射部位反応、発疹、発熱、発赤など
-------	-------------------

実際に投与する際には、高齢者では生理機能が低下しているため、患者さんの状態を観察しながら慎重に投与することが求められます。妊婦または妊娠している可能性がある女性に対しては、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合にのみ投与します。小児に対しての安全性は確立していません。



～ブラジキニン B2 受容体拮抗薬¹⁾³⁾～

通常、成人にはイカチバント 30mg を皮下注射します。投与したものの効果が不十分な場合や再発した場合は 6 時間以上の間隔をおいて追加投与することができます。イカチバントの血漿半減期は 1～2 時間です。

成人(18 歳以上)のあらゆるタイプの HAE 発作への投与が可能です。患者自らが確実に投与できると医師が判断した場合、発作時の自己注射が認められていますが、HAE の発作が喉頭に発現した場合は、投与した後に医療機関を受診するように指導します。

主な副作用	注射部位反応、発疹、発熱、発赤、悪心など
-------	----------------------

イカチバントもベリナート[®]P 静注と同様に、高齢者、妊婦・妊娠している可能性がある女性、小児に対しては慎重な投与が求められます。

◆◆◆HAE の治療を専門とする医師からのコメント◆◆◆

HAE の発作が起きたとき、治療薬を投与することにより、症状がさらに悪化するのを防ぐことができます。投与が早期であればあるほど、症状の改善に要する時間は短くなります。

ブラジキニン B2 受容体拮抗薬は自己注射が可能です。CI-INH 製剤は医療機関で静注する必要があります。ブラジキニン B2 受容体拮抗薬を自己注射しても症状の改善がみられない場合は、医療機関を受診して CI-INH 製剤を静注投与するなどします。

2. 急性発作発症抑制薬

急性発作発症抑制薬には、短期予防薬と長期予防薬とがあります。

《短期予防薬》

急性発作が起こるリスクが高い手術や抜歯などの歯科治療を行う前に、短期予防薬として用いられるのは CI-INH 製剤（ベリナート[®]P 静注）です。

～CI-INH 製剤¹⁾²⁾～

発作を誘発するリスクがある手術や治療の 6 時間以内に 1000～1500 単位を投与します。

あらかじめ CI-INH 製剤を投与することにより、浮腫発作発症リスクを低減することが可能です。しかし、予防的投与を行っても、突発的な発作が起こる可能性があるため、継続的に患者さんを観察し、必要に応じて迅速に治療を行えるようにしておく必要があります。

外科手術、歯科治療、内視鏡検査などにより処置部位の付近で浮腫が生じることがあり、その場合、通常 48 時間以内に起こります。抜歯においては、発作予防として CI-INH 製剤を投与していない場合、抜歯後の患者の 3 分の 1 以上が局所的な血管性浮腫を発症し、その 50%が 10 時間以内、そして 75%は 24 時間以内に発症しています。また、出産も発作を誘発するリスクとなります。

副作用、慎重投与については「急性発作時の CI-INH 製剤治療薬」の項と同様になります。

《長期予防薬》

一方、長期予防薬は、血漿カリクレイン阻害薬（一般名：ベロトラルスタット塩酸塩カプセル、商品名：オラデオカプセル 150mg）と、完全ヒト型抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体（一般名：ラナデルマブ（遺伝子組み換え）、商品名：タクザイロ[®]皮下注 300mg シリンジ）の 2 剤があります。

～血漿カリクレイン阻害⁴⁾～

通常、成人および12歳以上の小児には、1カプセル(150mg)を1日1回経口投与します。

主な副作用	腹痛、下痢、発疹など
-------	------------

ほかに肝機能障害、QT延長といった副作用があらわれることがあり、異常が認められたときには投与を中止します。QT延長の可能性に備え、治療開始前、または投与期間中にも心電図検査などで患者さんの状態を確認します。

中等度および重度の肝機能障害のある患者さんに対しては慎重投与が求められます。

妊婦または妊娠している可能性がある女性に対しては、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合にのみ投与します。

12歳未満の小児に対する安全性は確立していません。

～完全ヒト型抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体⁵⁾～

通常、成人および12歳以上の小児には、1回300mgを2週間隔で皮下注射します。継続的に発作がなく、症状が安定している場合には、1回300mgを4週間隔とすることが可能です。

主な副作用	投与部位反応など
-------	----------

妊婦または妊娠している可能性がある女性に対しては、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合にのみ投与します。

12歳未満の小児に対する安全性は確立していません。

トラネキサム酸について¹⁾

各種予防薬の普及前は、HAEの急性発作の予防を目的にトラネキサム酸の投与が行われていました。しかし、トラネキサム酸はHAEの治療薬としての保険適応がなく、効果は限定的で、有効性に関するエビデンスはありません。

2021年2月に設立された「一般社団法人遺伝性血管性浮腫診断コンソーシアム(略称:DISCOVERY)」では、未診断で苦しんでいるHAE患者の早期診断を実現するために、専門医、製薬企業、患者会などが垣根を超えて活動しています。

それぞれの専門性や創造性を生かし、医療ビッグデータを活用したHAE患者を判別するための診断支援人工知能の構築、MedPeerや学会を通じた医療従事者向けの情報提供や、未診断の患者向けの疾患啓発などを行っています。

これらの取り組みの1つとして、遠隔相談システムを活用した、医療従事者がHAEに詳しい医師に気軽に相談できる仕組みを構築中です。HAEについてご相談されたい方やご興味のある方は以下のお問い合わせフォームからご連絡いただけますと幸いです。

また、国内のHAE専門医は少ないのが現状ですが、遺伝性血管性浮腫診断コンソーシアムのホームページには、当法人の活動に参画いただいているHAE専門医の氏名と所属が記されています。HAE専門医を探す際にお役立ていただけましたら幸いです。

- 一般社団法人遺伝性血管性浮腫診断コンソーシアム

<https://discovery0208.or.jp/>

- お問い合わせフォーム

<https://discovery0208.or.jp/contact/>

- 1) 遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema:HAE)診療ガイドライン 改訂2019年版
- 2) CSL Behring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)
- 3) 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)
- 4) 鳥居薬品株式会社「オラデオカプセル 150mg」添付文書,2022年5月改訂(第3版)
- 5) 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,2022年5月改定(第2版)