

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

血漿分画製剤（乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤）

ベリナート<sup>®</sup> P 静注用500Berinert<sup>®</sup> P I.V. Injection 500

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中に人C1-インアクチベーター500国際単位を含有する。
一般名	和名：乾燥濃縮人C1-インアクチベーター 洋名：Lyophilized Human C1-inactivator Concentrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年1月8日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年3月24日（販売名変更による） 販売開始年月日：1990年9月3日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：CSL ベーリング株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-534-587 URL： <a href="https://www.cslbehring.co.jp/">https://www.cslbehring.co.jp/</a>

本IFは2024年10月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987731145923

# IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目		4. 吸収	12
1. 開発の経緯	1	5. 分布	12
2. 製品の治療学的特性	1	6. 代謝	13
3. 製品の製剤学的特性	2	7. 排泄	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	8. トランスポーターに関する情報	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	9. 透析等による除去率	13
6. RMPの概要	2	10. 特定の背景を有する患者	13
		11. その他	13
II. 名称に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 販売名	3	◆冒頭部の注意事項	14
2. 一般名	3	1. 警告内容とその理由	14
3. 構造式又は示性式	3	2. 禁忌内容とその理由	14
4. 分子式及び分子量	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	14
5. 化学名(命名法)又は本質	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	5. 重要な基本的注意とその理由	15
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16
III. 有効成分に関する項目		7. 相互作用	17
1. 物理化学的性質	4	8. 副作用	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	10. 過量投与	20
		11. 適用上の注意	20
IV. 製剤に関する項目		12. その他の注意	20
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	2. 毒性試験	21
4. 力価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	X. 管理的事項に関する項目	
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	23
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	2. 有効期間	23
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	3. 包装状態での貯法	23
9. 溶出性	6	4. 取扱い上の注意	23
10. 容器・包装	6	5. 患者向け資材	23
11. 別途提供される資材類	7	6. 同一成分・同効薬	23
12. その他	7	7. 国際誕生年月日	23
		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	23
V. 治療に関する項目		9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	23
1. 効能又は効果	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	24
2. 効能又は効果に関連する注意	8	11. 再審査期間	24
3. 用法及び用量	8	12. 投薬期間制限に関する情報	24
4. 用法及び用量に関連する注意	8	13. 各種コード	24
5. 臨床成績	8	14. 保険給付上の注意	24
VI. 薬効薬理に関する項目			
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	10		
2. 薬理作用	10		
VII. 薬物動態に関する項目			
1. 血中濃度の推移	11		
2. 薬物速度論的パラメータ	12		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	12		

XI. 文 献	
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	28
XIII. 備 考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断 を行うにあたっての参考情報	30
2. その他の関連資料	30
3. 文献請求先	33

## 略 語 表

略語・略号	英語	日本語
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
C <sub>0</sub>	concentration at 0 hr	投与前の血中濃度
C1-INA	C1-inactivator	C1-インアクチベーター
CJD	creutzfeldt-jakob disease	クロイツフェルト・ヤコブ病
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高血中濃度
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HAV	hepatitis A virus	A型肝炎ウイルス
HBs	hepatitis B surface	B型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
NAT	nucleic acid amplification test	核酸増幅検査
S.D.	standard deviation	標準偏差
T <sub>1/2</sub>	half life	消失半減期
T <sub>max</sub>	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
vCJD	variant creutzfeldt-jakob disease	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病
WHO	world health organization	世界保健機関
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤は、CSL Behring（旧ベーリングベルケ社）が開発した乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤である。C1-インアクチベーターは、補体成分 C1r 及び C1s、血液凝固・線溶系、カリクレイン系に対して広範な阻止作用を有するインヒビターである<sup>1,2)</sup>。

C1-インアクチベーター製剤は、遺伝性血管性浮腫（HAE：hereditary angioedema）の治療薬として既に 1979 年からドイツで販売されているが、1985 年にパスツリゼーション処理 C1-インアクチベーター製剤への切り替えが実施されたことを契機として、本邦においてヘキストジャパン株式会社（現サノフィ株式会社）が 1986 年 3 月に HAE 患者を対象に臨床試験を開始し、1990 年 6 月に承認された。本剤の対象となる HAE 患者の本邦における患者数は、十数家系 100 から 150 例と推定され、他に本疾患に有効な薬剤がないことから本剤は 1994 年 12 月 7 日付けで、希少疾病用医薬品に相当するとされ、再審査期間が 6 年から 10 年に延長された。

2004 年 10 月に CSL ベーリング株式会社（旧 ZLB ベーリング株式会社）に承継された。また 2009 年 1 月に医療事故防止対策に基づき、販売名をベリナート P からベリナート P 静注用 500 に変更した。

77 例の HAE の急性発作治療を対象とした市販後の使用成績調査を実施し、2000 年 9 月に再審査申請を行った結果、2011 年 7 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

その後、日本口腔外科学会、日本皮膚科学会から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会」で検討・評価された結果、有効性及び安全性が医学薬学上公知であると認められ、公知申請<sup>注)</sup>により 2017 年 3 月、『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』に対する「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

注) 公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 国内で唯一の静注用人 C1-インアクチベーター製剤である。  
（「X. 6. 同一成分・同効薬」の項参照）

(2) 本剤は 1 バイアル中に、健常人血漿 1mL 中の人 C1-インアクチベーター活性の 500 国際単位以上を含有している。  
（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）

(3) C1-インアクチベーターは分子量 105kDa の糖蛋白で、補体成分 C1r 及び C1s の他、血液凝固・線溶系の第 XIIIa 因子、第 XIa 因子、プラスミン及びカリクレインに対して阻止作用を有する。  
（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

(4) 遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした国内での臨床試験において、総投与例 7 例中、本剤との因果関係が疑われる副作用は認められなかった。また、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常も認められなかった<sup>3,4)</sup>。なお、国外では過敏症が 2 例報告されている。（承認時）  
遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした市販後の使用成績調査において、77 例中 2 例に ALT、Al-P の上昇各 2 件、AST、 $\gamma$ -GTP の上昇、好酸球増多各 1 件が報告された。（再審査終了時）  
重大な副作用としてショック、アナフィラキシーが報告されている。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

# I. 概要に関する項目

## 3. 製品の製剤学的特性

(1)本剤は、肝炎ウイルス、HIV、CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）などのハイリスクグループを問診で除外し、各種ウイルス検査（HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体）が陰性である健康人血漿を原料としている。さらに原料血漿の段階で HIV、HBV、HCV、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査（NAT）を行っている。また、ウインドウ期の血漿を排除するためインベントリー・ホールドの期間を設け、遡及調査ができる体制で製造されている。さらに、製造工程でウイルス不活化のためにパスツリゼーション（60℃、10 時間液状加熱）処理及びナノフィルトレーションを行っている。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

※2015 年 4 月に「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」の適応拡大について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2017 年 3 月に『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』に対する適応が承認された。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

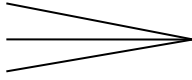
### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ベリナート®P 静注用 500
(2) 洋名	Beriner <sup>®</sup> P I.V. Injection 500
(3) 名称の由来	Behringwerke 社 (社名) inert (= inactive→C1-inactivator) P (Pasteurization)  Beriner <sup>®</sup> P
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター
(2) 洋名(命名法)	Lyophilized Human C1-inactivator Concentrate
(3) ステム	不明
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	分子量 : 105,000 <sup>1,2)</sup>
5. 化学名(命名法)又は本質	該当しない
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	開発番号 : BI3.012

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状 白色ないし淡黄色の粉末（凍結乾燥品）

(2) 溶解性 該当資料なし

(3) 吸湿性 該当資料なし

(4) 融点（分解点）、  
沸点、凝固点 該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数 該当資料なし

(6) 分配係数 該当資料なし

(7) その他の主な示性値 該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下 における安定性

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

#### 3. 有効成分の確認試験 法、定量法

確認試験法：

抗人 C1-インアクチベーターウサギ免疫血清を用いて免疫・電気泳動法によって試験するとき、人 C1-インアクチベーターに特有の位置に著明な沈降線を生じなければならない。かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

定量法：

本品を注射用水で溶解し、適切な溶液で希釈し、一定の範囲内の濃度の試料溶液を作成する。C1-インアクチベーターWHO 標準品で校正した社内標準品を用いて同様に操作し、標準溶液を作成する。試料溶液又は標準溶液に C1-エステラーゼ試液を加え、加温する。その後、基質溶液を加え、試料溶液又は標準溶液の吸光度を測定する。標準溶液の吸光度変化率から、試料溶液の濃度を計算する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベリナート P 静注用 500
性状	本剤は、白色ないし淡黄色の粉末であり、表示量に従い添付の注射用水で溶解した場合、無色ないし淡黄色の澄明な液剤となる。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：6.5～7.5  
浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

成分		1 バイアル中の分量	備考
有効成分	人 C1-インアクチベーター	500 国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、 オーストリア 採血の区分 <sup>注)</sup> ：非献血
添加剤	グリシン	100mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	30mg	
	塩化ナトリウム	85mg	

注)「X III. 2. その他の関連資料」の項 【献血又は非献血の区別の考え方】参照

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

#### 3. 添付溶解液の組成及び容量

添付の溶解液は 1 バイアル中日局注射用水 10mL を含有する。

#### 4. 力価

添付の溶解液（日局注射用水 10mL）全量で溶解した場合、1mL 中に人 C1-インアクチベーター 50 国際単位を含有する。

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は血漿分画製剤であるため血漿成分の混入は否定できない。

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	30±2°C/60±5%RH	36ヶ月	全ての試験項目は規格内であった。
加速試験	40±2°C/75±5%RH	6ヶ月	全ての試験項目は規格内であった。

試験項目：性状、pH試験、水分、無菌試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、定量法等

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

添付の日局注射用水（10mL）全量で徐々に溶解する。

溶解後はただちに使用すること。一部を使用した残液は細菌汚染の恐れがあるので使用しないこと。

「XIII. 2. その他の関連資料」の項 [ベリナート P 静注用 500 の使用方法] 参照

溶解後の安定性：

本剤を添付の注射用水で溶解後、20°Cから 25°Cで保存し、24 時間後の性状、力価試験、たん白質含量試験、pH 測定試験について試験を実施したところ、全ての項目において規格に適合した。

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

他剤との混合注射は避けることが望ましい。

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

1 バイアル（日局注射用水 10mL×1 バイアル、薬液用両刃針添付）

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：プロモブチルゴム

アルミキャップ部：アルミ

キャップ：ポリプロピレン

[薬液用両刃針]

オスラーロック バイアルアダプター：ポリカーボネート

メスラーロック バイアルアダプター：ポリカーボネート

メンブレンフィルター：ポリエチレンテレフタレート

#### IV. 製剤に関する項目

---

11. 別途提供される資材類 該当しない

12. その他 該当しない



## V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした国内臨床試験において、急性発作を発症した患者 3 例に、1,000～2,500 国際単位を投与した結果、全症例とも有効以上であった。

有効率：100% (3/3 例)<sup>3,4)</sup>

部 位	浮腫重症度	臨床効果	浮腫の消失までの時間(hrs)
顔 面	中等度	有 効	3
両 手	重 度	著 効	24
腸	重 度	著 効	12

総投与例 7 例中、本剤との因果関係が疑われる副作用は認められなかった。また、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常も認められなかった<sup>3,4)</sup>。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査  
(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした市販後の使用成績調査は、1990年7月10日から2000年6月28日までの10年間実施され、19施設から77例(実患者数25名)が収集された。

①安全性

安全性解析対象症例は77例全例であり、副作用は2例、7件に認められ、副作用発現率は2.6%(2/77例)であり、発現した副作用はALT、Al-Pの上昇各2件、AST、γ-GTPの上昇、好酸球増多各1件であった。

(「VIII. 8. 副作用」の項「◆副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行った結果、総投与期間において有意な差が認められたが、副作用発現症例数が少ないことから、現時点では安全性に影響を及ぼすとは判断できないと考えられた。

②有効性

有効性及び有用性解析対象症例は70例であり、改善率は87.1%(61/70例)、有用率は92.9%(65/70例)であった。

有効性及び有用性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行った結果、いずれの要因においても改善率及び有用率に有意差は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

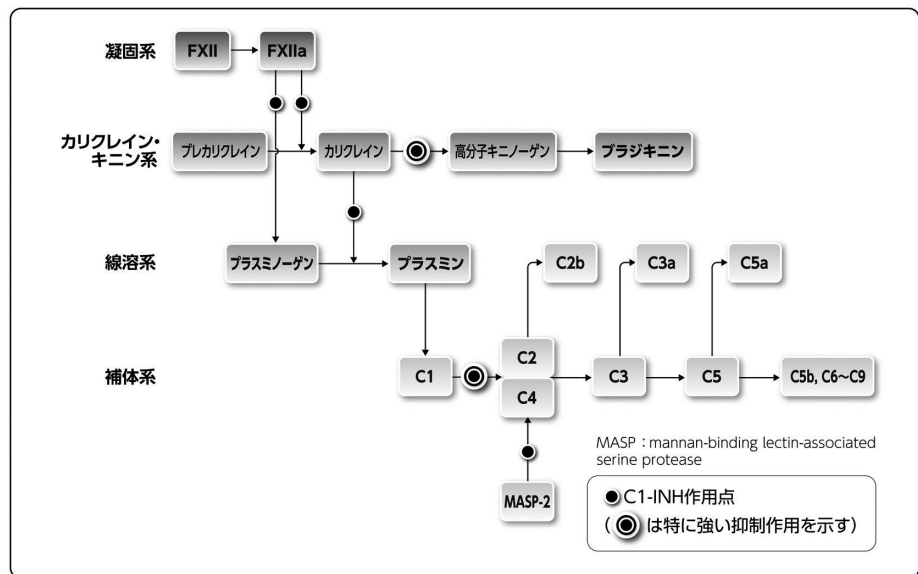
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

C1-インアクチベーターは分子量 105kDa の糖蛋白であり、プロテアーゼ C1r 及び C1s を不活化することで補体活性化経路を阻害する。また、血液凝固第 XIIa 因子、血漿カリクレインに対して阻害作用を有する。本剤は遺伝性血管性浮腫において欠如している C1-インアクチベーターを補充することにより治療効果を示す<sup>2,5)</sup>。

●凝固系、カリクレイン・キニン系、線溶系、補体系と C1-インアクチベーター (C1-INH) の作用点<sup>6)</sup>



(2) 薬効を裏付ける試験成績

遺伝性血管性浮腫患者 6 例（寛解期症例 4 例、急性期症例 2 例）に、1,000～2,500 国際単位を投与し、補体系の変化を調べた。寛解期症例 4 例中 3 例において C1 活性は正常であったが、全般的に補体成分は低値を示した。特に、急性期症例 2 例の C1・C4・C2 は特に低値を示した。C4 活性は 6 例全例で、本剤投与後、正常値に向かって顕著な回復傾向を示した<sup>3)</sup>。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 遺伝性血管性浮腫患者に本剤を単回投与したときの最高血中濃度到達時間、血中半減期、回収率、上昇率は以下のとおりである（外国人データ<sup>7)</sup>。

		18歳未満（6例）	18歳以上（19例）
投与量（国際単位）	平均±標準偏差	628.0±193.9 (526-1022)	1047.4±139.2 (542-1204)
投与量（国際単位/kg）	平均±標準偏差	16.2±4.9 (10.3-22.1)	15.2±3.3 (9.9-21.3)
最高血中濃度到達時間（hr）	中央値（範囲）	0.6（0.1-2.0）	1.0（0.3-32.0）
血中半減期（hr）		32.9（7.3-70.5）	39.1（19.4-90.4）
回収率（%） <sup>注1)</sup>		98.2（69.2-106.8）	74.8（57.2-195.9）
上昇率（%/国際単位/kg） <sup>注2)</sup>		2.2（1.7-2.6）	2.0（1.5-5.1）

注1) 理論的上昇期待値に対する実測上昇値の百分率

注2) 投与後のC1-インアクチベーター活性が最高に達した時点の上昇率

2) 国内の遺伝性血管性浮腫患者6例（寛解期症例4例、急性期症例2例）に、1,000～2,500国際単位を単回投与し、活性値の血中動態を調べた。C1-インアクチベーター活性は、投与後1時間以内にT<sub>max</sub>に達し、30.3～68.5%であった。体重1kg当たり1国際単位輸注した際の上昇率は1.81±0.28%/国際単位/kgであった<sup>3)</sup>。

症例 No.	体重 (kg)	投与量 (国際単位)	C1-INA (%)		C <sub>max</sub> -C <sub>0</sub> (%)	T <sub>max</sub> (hr)	上昇率 (%/国際単位/kg)	回収率 (%)	T <sub>1/2</sub> (日)
			投与前 (C <sub>0</sub> )	投与後 (C <sub>max</sub> )					
1	70	1,500	33.7	68.4	34.7	0.5	1.62	69.3	1.13
2	52	1,000	10.7	51.0	40.3	1.0	2.10	89.4	6.35
3	58	1,000	0.0	47.5	47.5	0.5	2.76	152.9	6.40
4	51	1,000	0.0	30.3	30.3	1.0	1.53	73.8	12.40
5	50	1,500	9.4	68.5	59.1	1.0	1.98	138.5	2.61
6	68	1,500+ 1,000	8.3	—	—	—	—	—	—
Mean±S.D.		—	10.4± 12.4	—	—	—	1.81± 0.28*	92.8± 31.7*	5.62± 5.02*

\*：症例3、6を除いて計算した。

症例3、6は急性発作中に治療投与され、特に症例6は2回投与の症例であるため、他の症例1、2、4、5の背景因子と大きく異なり、血中動態の検討対象としては不適当と判断し、計算から除外した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	全身クリアランス 1.0mL / (kg・h) (社内資料)
(5) 分布容積	45.4mL/kg (社内資料)
(6) その他	該当資料なし
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
4. 吸収	該当しない
5. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	該当資料なし
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆冒頭部の注意事項

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

#### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

#### 2. 禁忌内容とその理由

##### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の有効成分及び添加剤に対し過敏症の既往歴がある場合には、アナフィラキシー等の重篤な有害事象を発現する可能性があるため設定した。

#### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

#### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

- 8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。
- 8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。その後の製造工程である 60℃、10 時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV 等のエンベロップを有するウイルス及びエンベロップを有しない HAV、ヒトパルボウイルス B19 をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。  
血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.1、9.1.2、9.5 参照]
- 8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 8.4 肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 8.5 頻回輸注した場合、患者の血清中に C1-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。
- 〈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〉
- 8.6 処置中及び処置後も患者の状態を慎重に観察するとともに、発作に備え適切な対応がとれるよう体制を整えておくこと。

#### （解説）

- 8.1 本剤は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い、他の血漿分画製剤と同様に本項目を記載した。
- 8.2 本剤は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）及び平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤と同様に本項目を記載した。
- 8.3 本剤はヒト血液由来成分であるため、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないことから、他の血漿分画製剤と同様に記載した。
- 8.4 製造工程においてウイルス不活化・除去処理を施しているが、肝炎ウイルス等の感染の可能性を完全に否定できないため。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- 8.5 本剤の臨床試験においてインヒビターの発現は認められていないが、他の血漿分画製剤を参考に注意事項を設定した。
- 8.6 本剤の公知申請の審査時において、1,000 又は 1,500 国際単位が用いられた複数の国内症例報告で特段の問題は認められていない。一方、海外の調査で本剤が処置前に投与されたものの、20.8% (10/48 例) 及び 9% (5/54 例) に急性発作が発症したとの報告を踏まえ設定した。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2 参照]

##### 9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2 参照]

(解説)

本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に記載した。

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

(解説)

本剤の妊娠中の使用について得られているデータは限定的であり、また本剤の非臨床試験では生殖発生毒性試験を実施していないことから、注意事項を設定した。また、本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>(6) 授乳婦</p>	<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b>  <b>9.6 授乳婦</b>          治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p> <p>(解説)          本剤の乳汁移行性、哺乳中の児への影響又は母乳分泌への影響が不明であるため、注意事項を設定した。</p>
<p>(7) 小児等</p>	<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b>  <b>9.7 小児等</b>          低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験成績は得られていない。</p> <p>(解説)          本邦の臨床試験において、本剤の低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床データはなく、安全性が確立されていないため記載した。</p>
<p>(8) 高齢者</p>	<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b>  <b>9.8 高齢者</b>          患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p>
<p>7. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由</p> <p>(2) 併用注意とその理由</p>	<p>設定されていない</p> <p>設定されていない</p>
<p>8. 副作用</p>	<p><b>11. 副作用</b>          次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
<p>(1) 重大な副作用と初期症状</p>	<p><b>11. 副作用</b>  <b>11.1 重大な副作用</b>  <b>11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）</b>          頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、じん麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。          なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。</p> <p>(解説)          本剤はタンパク質製剤であり、関連する事象が報告されていることから設定した。</p>

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) その他の副作用

#### 11. 副作用

##### 11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、発熱、発赤等
投与部位	注射部位反応

#### ◆ 〈副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〉

##### 副作用・感染症の発現状況一覧表

時 期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合 計
調査施設数	2	19	21
調査症例数	7	77	84
副作用等の発現症例数	0	2	2
副作用等の発現件数	0	7	7
副作用等の発現症例率	0.0	2.60	2.38
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
代謝・栄養障害	0	2 (2.60%)	2 (2.38%)
AI-P 上昇	0	2 (2.60%)	2 (2.38%)
肝臓・胆管系障害	0	2 (2.60%)	2 (2.38%)
血清 ALT 上昇	0	2 (2.60%)	2 (2.38%)
血清 AST 上昇	0	1 (1.30%)	1 (1.19%)
γ-GTP 上昇	0	1 (1.30%)	1 (1.19%)
白血球・網内系障害	0	1 (1.30%)	1 (1.19%)
好酸球増多（症）	0	1 (1.30%)	1 (1.19%)

#### 〈基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度〉

遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした使用成績調査による 77 例の性別、年齢別、罹患期間別、投与前重症度別、合併症有無別、アレルギー歴有無別、1 日投与量別、投与期間別、併用薬有無別の副作用発現頻度は以下に示す結果であった。

##### 性別

	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
男	10	1	10.0%
女	67	1	1.5%
合計	77	2	2.6%

##### 年齢別

	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
15 歳未満	6	0	0.0%
15～65 歳未満	70	2	2.9%
65 歳以上	1	0	0.0%
合計	77	2	2.6%

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 罹病期間別

	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率
1日未満	21	0	0.0%
1～2日未満	32	0	0.0%
2～3日未満	6	1	16.7%
3日以上	13	1	7.7%
未記載	5	0	0.0%
合計	77	2	2.6%

### 投与前重症度別

	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率
軽症	11	0	0.0%
中等症	42	0	0.0%
重症	20	2	10.0%
判定不能・未記載	4	0	0.0%
合計	77	2	2.6%

### 合併症の有無別

	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率
無	42	2	4.8%
有	31	0	0.0%
不明・未記載	4	0	0.0%
合計	77	2	2.6%

### アレルギー歴の有無別

	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率
無	40	2	5.0%
有	20	0	0.0%
不明・未記載	17	0	0.0%
合計	77	2	2.6%

### 1日投与量別

	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率
1000国際単位未満	11	0	0.0%
1000国際単位～ 1500国際単位未満	37	1	2.7%
1500国際単位～ 2000国際単位未満	25	1	4.0%
2000国際単位～ 2500国際単位未満	3	0	0.0%
2500国際単位以上	1	0	0.0%
合計	77	2	2.6%

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 投与期間別

	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率
1～2日未満	74	0	0.0%
2～3日未満	2	2	100.0%
3日以上	1	0	0.0%
合計	77	2	2.6%

### 併用薬剤の有無別

	調査症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率
無	27	1	3.7%
有	49	1	2.0%
不明	1	0	0.0%
合計	77	2	2.6%

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 「ペリナートP 静注用 500 の使用方法」に従い調製を行うこと。
- 14.1.2 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 14.1.3 本剤は溶解後ただちに使用すること。
- 14.1.4 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後での Capillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために本剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用法・用量）

（解説）

承認されていない効能・効果、用法・用量であることから、臨床使用に基づく情報として記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

体重 10.5～11.5kg の 3 匹のビーグル犬（雄 2 匹、雌 1 匹）を用いてベリナー ト P の一般薬理試験を行った。

その結果、呼吸・循環系パラメータには影響は認められなかった。中心体温で軽微な低下が観察されたが、投与終了後には回復した。血液系では赤血球数、白血球数、血小板数に影響は認められなかった。トロンボエラストグラフで 2 匹のイヌで軽微な凝固時間の短縮が認められたが、最大振幅（血餅強度）には特記すべき変化は認められなかった。また、凝固時間の短縮の認められた 1 匹のイヌでは軽微な血小板凝集率の低下も観察されたが、投与終了後には回復したことから、これらの変化は、生理的変動内のものであり、特に問題とすべき作用とは考えられなかった。

(社内資料)

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
急性毒性 LD <sub>50</sub>	マウス (国外)	静脈内	250、500、1,000 国際単位/kg*	雄 > 1,000 国際単位/kg 雌 > 1,000 国際単位/kg
	ラット (国内)	静脈内	1,000、2,000 国際単位/kg	雄 > 2,000 国際単位/kg 雌 > 2,000 国際単位/kg
	ラット (国外)	静脈内	166、333、500 国際単位/kg*	雄 > 500 国際単位/kg 雌 > 500 国際単位/kg

\*引用資料中の単位を現国際単位に換算した（現国際単位＝引用資料中の単位÷6）

(社内資料)

#### (2) 反復投与毒性試験

ラットに 62.5 国際単位/kg、250 国際単位/kg、1,000 国際単位/kg を静脈内に 1 週間連続投与した毒性試験において、何ら毒性症状は観察されなかった。

(社内資料)

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

血流を停止し、うっ血させたウサギ耳静脈内に 250 国際単位/5mL\* を投与して経時的に観察したが、血管壁及び血管周囲に異常は認められなかった。

\*引用資料中の単位を現単位に換算した（現単位＝引用資料中の単位÷6）

(社内資料)

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

オクタロニー試験及びモルモットを用いた受身皮膚アナフィラキシー試験において、パスツリゼーション処理による新しい抗原基の形成は認められなかった。

(社内資料)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ベリナート®P 静注用 500  
 特定生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
 有効成分：人 C1-インアクチベーター  
 生物由来成分

### 2. 有効期間

36 箇月

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避けて 30℃以下で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

- ・使用済みの製剤（残液、バイアル等）については、血液等が付着している可能性があるので感染性廃棄物として取扱うこと。ただし、未使用の製剤は、非感染性廃棄物として取扱うこと。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
 くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター（ベリナート®皮下注用 2000）  
 同効薬：イカチバント製剤

### 7. 国際誕生年月日

1979 年 8 月 1 日（ドイツ）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準記載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ベリナート P	1990 年 6 月 29 日 (輸入承認年月日)	20200EZY00105000	1990 年 8 月 24 日	1990 年 9 月 3 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2004 年 10 月 1 日
販売名変更 ベリナート P 静注用 500	2009 年 1 月 8 日	22100AMX00056000	2009 年 3 月 24 日	2009 年 3 月 24 日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加  
 2017 年 3 月 24 日  
 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

## X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
再審査結果公表年月日：2011年7月4日  
内容：カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない）
11. 再審査期間  
該当しない
12. 投薬期間制限に関する情報  
本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。
13. 各種コード
- | 販売名              | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品<br>コード<br>(YJコード) | HOT<br>(9桁)<br>番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|----------------------|
| ベリナートP<br>静注用500 | 6343426F1032          | 6343426F1032            | 111594903         | 620009201            |
14. 保険給付上の注意  
該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 凝固・線溶・キニン 青木延雄 他 編 中外医学社, 1980 ; P370
- 2) Agostoni, A., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 2004 ; 114 (3) : S51-S131 (PMID: 15356535)
- 3) 児玉順三 他 : 診療と新薬 1987 ; 24 (10) : 2041-2053
- 4) 笹田昌孝 他 : 産婦人科の進歩 1990 ; 42 (1) : 124-125
- 5) Davis III, A.E., et al. : Mol. Immunol. 2008 ; 45 (16) : 4057-4063 (PMID: 18674818)
- 6) 堀内孝彦 : FOCUS「補体」シリーズ (第7回) 日本補体学会. 2018 ; 34-38
- 7) Martinez-Saguer, I., et al. : Transfusion 2010 ; 50 (2) : 354-360 (PMID: 19788511)

### 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での 発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量の項の記載は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なるため、国内の承認内容の範囲内で使用すること。

#### 【効能又は効果】

- 遺伝性血管性浮腫の急性発作
- 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

#### 【用法及び用量】

##### 〈効能共通〉

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。

##### 〈遺伝性血管性浮腫の急性発作〉

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。

##### 〈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〉

通常、成人には侵襲を伴う処置前の6時間以内に1,000～1,500国際単位を投与する。

本剤は、2023年10月現在、日本を含むドイツ、スイス、米国など45カ国で承認されている。

販売されている国/地域名	
アルゼンチン	イスラエル
オーストラリア	イタリア
オーストリア	リヒテンシュタイン
ベルギー	ルクセンブルク
ブラジル	マケドニア
ブルガリア	マルタ
カナダ	メキシコ
チリ	ノルウェー
コロンビア	ポーランド
コスタリカ	ポルトガル
キプロス	プエルトリコ
チェコ	ルーマニア
デンマーク	サウジアラビア
フィンランド	スロバキア
フランス	スロベニア
ドイツ	スペイン
ギリシャ	スウェーデン
香港	スイス
ハンガリー	台湾
アイスランド	トルコ
インド	英国
イラン	米国

## XII. 参考資料

米国及びEUにおける剤形・含量、効能又は効果及び用法及び用量

国/地域名	米国	EU
販売名	BERINERT	Berinert 500, Berinert 1500
剤形・含量	For intravenous injection (Vials): 500 IU/10mL	Berinert 500 contains 500 IU per injection vial. Berinert 1500 contains 1500 IU per injection vial
効能又は効果	BERINERT is a plasma-derived C1 Esterase Inhibitor (Human) indicated for the treatment of acute abdominal, facial, or laryngeal hereditary angioedema (HAE) attacks in adult and pediatric patients.  The safety and efficacy of BERINERT for prophylactic therapy have not been established.	Hereditary angioedema type I and II (HAE) Treatment and pre-procedure prevention of acute episodes.
用法及び用量	<b>For intravenous use only.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Store the vial in the original carton in order to protect from light. Store at 2-30°C (36-86°F). Do not freeze.</li> <li>• Administer 20 International Units per kg body weight.</li> <li>• Reconstitute BERINERT prior to use using the Sterile Water for Injection, USP provided.</li> <li>• Use the silicone-free syringe provided for administration of BERINERT.</li> <li>• Administer at room temperature within 8 hours of reconstitution.</li> <li>• Inject at a rate of approximately 4 mL per minute.</li> <li>• Do not mix BERINERT with other medicinal products or solutions.</li> <li>• Appropriately trained patients may self-administer upon recognition of an HAE attack.</li> </ul>	Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of C1-esterase inhibitor deficiency.  <b>Posology</b> <b>Adults</b> <u>Treatment of acute angioedema attacks:</u> 20 IU per kilogram body weight (20 IU/kg b.w.)  <u>Pre-procedure prevention of angioedema attacks:</u> 1000 IU less than 6 hours prior to a medical, dental, or surgical procedure.  <b>Paediatric population</b> <u>Treatment of acute angioedema attacks:</u> 20 IU per kilogram body weight (20 IU/kg b.w.)  <u>Pre-procedure prevention of angioedema attacks:</u> 15 to 30 IU per kilogram body weight (15-30 IU/kg b.w.) less than 6 hours prior to a medical, dental, or surgical procedure. Dose should be selected taking into account clinical circumstances (e.g. type of procedure and disease severity).  <b>Method of administration</b> Berinert is to be reconstituted according to section 6.6. The reconstituted solution for <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berinert 500 should be colourless and clear.</li> <li>- Berinert 1500 should be colourless and clear to slightly opalescent.</li> </ul> The solution is to be administered by slow i.v. injection. Berinert 500 can also be administered as infusion (4 ml/minute).
	(2021年9月)	(2021年9月)

## XII. 参考資料

### 2. 海外における 臨床支援情報 (1) 妊婦への投与に 関する情報

本邦における電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
米国添付文書 (2021年9月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <i>Risk Summary</i> Background risk (general population) A review of available data suggests that major birth defects occur in 2-4% of the U.S. general population and that miscarriage occurs in 15-20% of clinically recognized pregnancies, regardless of drug exposure.</p> <p><i>Data</i> Risk in BERINERT patients In a retrospective case collection study, 20 pregnant women ranging in age from 20 to 35 years received BERINERT with repeated doses up to 3,500 IU per HAE attack; these women reported no complications during delivery and no harmful effects on their 34 neonates.3 BERINERT should be given to a pregnant woman only if clearly needed.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <i>Risk Summary</i> It is not known whether BERINERT is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when BERINERT is administered to a nursing woman.</p>
EU 添付文書 (2021年9月)	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b> <i>Pregnancy</i> There are limited amount of data that indicate no increased risk from the use of Berinert in pregnant women. Berinert is a physiological component of human plasma. Therefore, no studies on reproduction and developmental toxicity have been performed in animals and no adverse effects on fertility, pre- and postnatal development are expected in humans. Therefore, Berinert should be given to a pregnant woman only if clearly needed.</p> <p><i>Breastfeeding</i> It is unknown whether Berinert is excreted in human milk, but due to its high molecular weight, the transfer of Berinert into breast milk seems unlikely. However, breastfeeding is questionable in women suffering from hereditary angioedema. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue the Berinert therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><i>Fertility</i> Berinert is a physiological component of human plasma. Therefore, no studies on reproduction and developmental toxicity have been performed in animals and no adverse effects on fertility, pre- and postnatal development are expected in humans.</p>

## XII. 参考資料

### (2) 小児に関する 海外情報

本邦における電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

#### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験成績は得られていない。

出典	記載内容
米国添付文書 (2021年9月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and efficacy of BERINERT have been evaluated in 12 pediatric patients with HAE (age range 10 to 16 years) in the placebo controlled and open-label extension studies. BERINERT was also evaluated in 18 pediatric patients with HAE (age range 5 to 11 years) in a Registry Study conducted in the US and Europe. The safety profile observed in the pediatric population was similar to that observed in adults. The pharmacokinetics of BERINERT were evaluated in 5 pediatric subjects (ages 6 through 13).
EU 添付文書 (2021年9月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <b><i>Paediatric population</i></b> <u>Treatment of acute angioedema attacks:</u> 20 IU per kilogram body weight (20 IU/kg b.w.).  <u>Pre-procedure prevention of angioedema attacks:</u> 15 to 30 IU per kilogram body weight (15-30 IU/kg b.w.) less than 6 hours prior to a medical, dental, or surgical procedure. Dose should be selected taking into account clinical circumstances (e.g. type of procedure and disease severity).

# XIII 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・特定生物由来製品を使用する際の患者さんへの情報提供のお願い  
(インフォームド・コンセント)

本剤の有効成分には「人血液由来の C1-インアクチベーター」が含まれており、特定生物由来製品に指定されています。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 68 条の 21 により、特定生物由来製品の使用に際しては、製品のリスクとベネフィットについて患者さんに説明を行い、理解を得るように努めることが医師又は薬剤師に求められています。

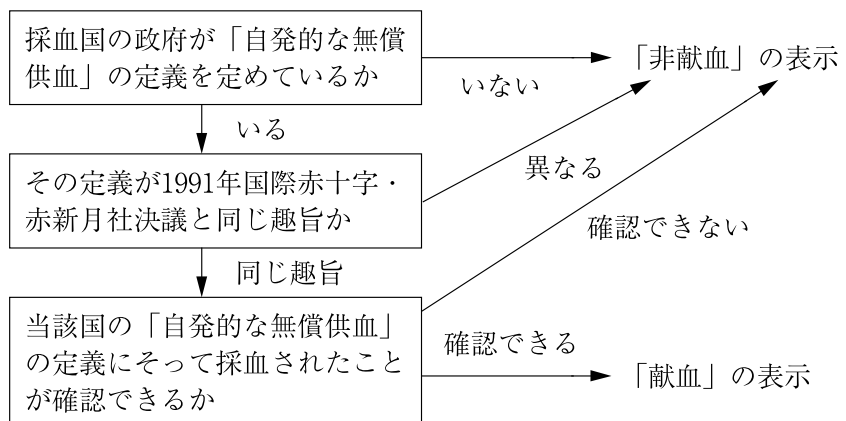
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」  
第 68 条の 21 (特定生物由来製品取扱医療関係者による特定生物由来製品に係る説明)

特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者（以下「特定生物由来製品取扱医療関係者」という。）は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならない。

### 【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。

この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



# XIII 備 考

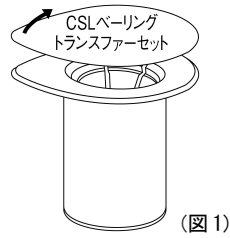
## [ベリナートP 静注用 500 の使用方法（薬液用両刃針が CSL ベーリングトランスファーセットの場合）]

注意：添付の薬液用両刃針の包装に表示されている名称を確認の上、該当する使用方法を参照すること。（nextaro トランスファーシステムの場合は次頁へ）

1. 薬剤バイアル及び溶解液バイアルを室温に戻す。両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

2. 溶解器（薬液用両刃針：CSL ベーリングトランスファーセット<sup>注</sup>）のシールを完全にはがして開封する。プリスター包装から取り出さないこと。（図1）

注 シールに記載されている販売名を確認すること。



(図1)

3. 溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器をプリスター包装に入れたままの状態を取り、青色側アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺しこむ。（図2）



(図2)

4. プリスター包装の縁をつかみ、プリスター包装のみを垂直に引き上げ、溶解器から慎重に取り外す。このとき、溶解器を一緒に引き上げないよう注意する。（図3）



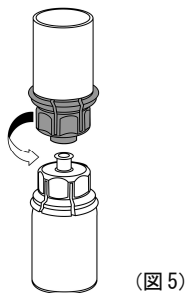
(図3)

5. 薬剤バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器を付けた溶解液バイアルを逆さまにして、バイアル全体をしっかりと握り、溶解器の透明側アダプターの穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む。このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行します。（図4）



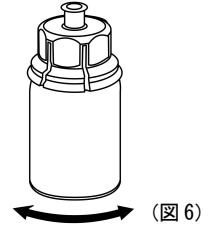
(図4)

6. 片手で青色の部分をつかみ、もう片方の手で透明な部分をつかみ、慎重に回して二つに分ける。（図5）



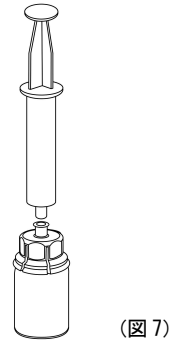
(図5)

7. 透明な部分を付けたまま、薬剤バイアルを泡立てないように緩やかに揺り動かして完全に溶解する。バイアルを振らないこと。（図6）



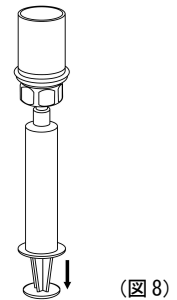
(図6)

8. 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器を溶解器のルアーロックに接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。（図7）



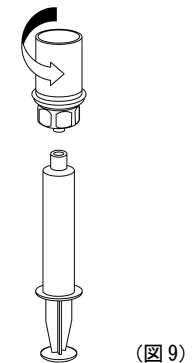
(図7)

9. 注射器のプランジャーを押し下しながら、薬剤バイアルごと全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。（図8）



(図8)

10. 薬液が注射器の中に移行したら、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態、溶解器を注射器から取り外す。（図9）



(図9)

# XIII 備 考

## [ベリナートP 静注用 500 の使用方法（薬液用両刃針が nextaro トランスファーシステムの場合）]

注意：添付の薬液用両刃針の包装に表示されている名称を確認の上、該当する使用方法を参照すること。（CSL ベーリングトランスファーセットの場合は前頁へ）

1. 薬剤バイアル及び溶解液バイアルを室温に戻す。両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。
2. トランスファーシステムの包装を開封する。
  - ・ トランスファーシステム（薬液用両刃針：nextaro トランスファーシステム<sup>注</sup>）のシールを完全にはがして開封する。ブリスター包装から取り出さないこと。
  - 注）シールに記載されている販売名を確認すること。
3. トランスファーシステムを溶解液バイアルに取り付ける。
  - ・ 溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。
  - ・ トランスファーシステムをブリスター包装に入れたままの状態を取り、アダプターの穿刺部を溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺しこむ。
4. トランスファーシステムを薬剤バイアルに取り付ける。
  - ・ 薬剤バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。
  - ・ トランスファーシステムを付けた溶解液バイアルを逆さまにして、バイアル全体をしっかりと握り、トランスファーシステムのアダプターの穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む。このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行します。
5. 薬剤の溶解を行う。
  - ・ 薬剤バイアルを泡立てないように緩やかに揺り動かして完全に溶解する。
  - ・ バイアルを激しく振らないこと。

6. トランスファーシステムを外し薬液採取の準備を行う。
  - ・ 片手で薬剤バイアルをつかみ、もう片方の手でトランスファーシステムの青い部分をつかみ、慎重に反時計回りに回して溶解液バイアルとともに取り外す。薬剤バイアルの上部にシリンジと接続するルアーロックアダプターが確認できます。
7. 薬液を採取する。
  - ・ 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器をトランスファーシステムのルアーロックアダプターに接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。
  - ・ 注射器のプランジャーを押したまま、薬剤バイアルごと全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。
  - ・ 薬液が注射器の中に移行したら、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態、トランスファーシステムを注射器から取り外す。

## XIII 備 考

---

### 3. 文献請求先

CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口  
〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号  
☎ 0120-534-587

