

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

遺伝性血管性浮腫(HAE)治療用 選択的ブラジキニンB2受容体ブロッカー
イカチバント酢酸塩皮下注 **フィラジル[®]** 皮下注
30mgシリンジ処方箋医薬品^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

FIRAZYR[®] subcutaneous injection 30mg syringes

剤形	注射剤 (プレフィルドシリンジ)
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1シリンジ(3.0 mL)中 イカチバント酢酸塩 34.14 mg (イカチバントとして 30.00 mg) を含有する
一般名	和名：イカチバント酢酸塩 (JAN) 洋名：Icatibant Acetate (JAN)
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：2018年9月21日 薬価基準収載年月日：2018年11月20日 販売開始年月日：2018年11月20日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2022年8月改訂の電子化された添付文書(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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1)承認条件	3
(2)流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1)和名	4
(2)洋名	4
(3)名称の由来	4
2. 一般名	
(1)和名(命名法)	4
(2)洋名(命名法)	4
(3)ステム(stem)	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1)外観・性状	5
(2)溶解性	5
(3)吸湿性	5
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	5
(5)酸塩基解離定数	5
(6)分配係数	5
(7)その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1)剤形の区別	7
(2)製剤の外観及び性状	7
(3)識別コード	7
(4)製剤の物性	7
(5)その他	7
2. 製剤の組成	
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7
(2)電解質等の濃度	7
(3)熱量	7

3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
9. 溶出性	8
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	8
(2)包装	8
(3)予備容量	8
(4)容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	
(1)用法及び用量の解説	9
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	
(1)臨床データパッケージ	11
(2)臨床薬理試験	13
(3)用量反応探索試験	14
(4)検証的試験	15
(5)患者・病態別試験	23
(6)治療的使用	32
(7)その他	33

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	34
2. 薬理作用	
(1)作用部位・作用機序	34
(2)薬効を裏付ける試験成績	35
(3)作用発現時間・持続時間	36

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	37
(2)臨床試験で確認された血中濃度	37
(3)中毒域	39
(4)食事・併用薬の影響	39
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1)解析方法	39
(2)吸収速度定数	39
(3)消失速度定数	39
(4)クリアランス	39

(5)分布容積	39
(6)その他	39
3. 母集団(ポピュレーション)解析	
(1)解析方法	40
(2)パラメータ変動要因	40
4. 吸収	42
5. 分布	
(1)血液-脳関門通過性	43
(2)血液-胎盤関門通過性	43
(3)乳汁への移行性	44
(4)髄液への移行性	44
(5)その他の組織への移行性	44
(6)血漿蛋白結合率	45
6. 代謝	
(1)代謝部位及び代謝経路	45
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	46
(3)初回通過効果の有無及びその割合	46
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	46
7. 排泄	47
8. トランスポーターに関する情報	47
9. 透析等による除去率	47
10. 特定の背景を有する患者	47
11. その他	48

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	49
2. 禁忌内容とその理由	49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49
5. 重要な基本的注意とその理由	49
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	50
(2)腎機能障害患者	50
(3)肝機能障害患者	50
(4)生殖能を有する者	50
(5)妊婦	50
(6)授乳婦	51
(7)小児等	51
(8)高齢者	51
7. 相互作用	
(1)併用禁忌とその理由	51
(2)併用注意とその理由	51
8. 副作用	
(1)重大な副作用と初期症状	52
(2)その他の副作用	52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
10. 過量投与	56
11. 適用上の注意	56

12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	57
(2) 非臨床試験に基づく情報	57
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	58
(2) 安全性薬理試験	58
(3) その他の薬理試験	59
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	60
(2) 反復投与毒性試験	60
(3) 遺伝毒性試験	61
(4) がん原性試験	61
(5) 生殖発生毒性試験	61
(6) 局所刺激性試験	62
(7) その他の特殊毒性	62
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	63
2. 有効期間	63
3. 包装状態での貯法	63
4. 取扱い上の注意	63
5. 患者向け資材	63
6. 同一成分・同効薬	63
7. 国際誕生年月日	63
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	63
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	64
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	64
11. 再審査期間	64
12. 投薬期間制限に関する情報	64
13. 各種コード	64
14. 保険給付上の注意	64
XI. 文献	
1. 引用文献	65
2. その他の参考文献	67
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	68
2. 海外における臨床支援情報	68
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	72
(1) 粉碎	72
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	72
2. その他の関連資料	72

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フィラジル[®]皮下注30 mgシリンジ(以下、本剤)は、イカチバント酢酸塩を有効成分とする遺伝性血管性浮腫(Hereditary Angioedema; HAE)の急性発作治療薬である。

HAEは、C1エステラーゼインヒビター (C1-INH)の欠損や機能低下により、顔面、口唇、手足、上気道(喉頭)、消化管等さまざまな部位に、急性の浮腫を生じる常染色体顕性(優性)遺伝疾患である。この浮腫をもたらす主要なメディエーターは、C1-INHの欠損/機能異常のため過剰濃度となったブラジキニンとされている。過剰のブラジキニンがブラジキニンB2受容体と結合すると、血管拡張や血管透過性亢進を引き起こし、血管性浮腫が生じると考えられている。

HAEの有病率は5万人に1人といわれ、本邦の患者数は約2,500人と推定されている。しかしながら、実際に報告されている患者数はさらに少なく^{1,2)}、既治療患者は約450人と推定されており、多くの患者は治療されていないのが現状である。

急性発作の症状は1～5日間程度で軽快するが、慢性的に発症を繰り返し、しばしば、身動きが取れなくなるほどの激しい腹痛、顔が変貌してしまうほどの顔面浮腫を呈することがある。時には、上気道(喉頭)の激しい浮腫によって、呼吸困難や窒息を来し死に至る危険性もある。そのため、発作後は可能な限り早期の治療が推奨されているが、日常生活下では、速やかに医療機関を受診できないことも少なくない。

本剤の有効成分であるイカチバント酢酸塩は、タンパク非構成アミノ酸を含む合成デカペプチドで、ブラジキニンB2受容体に選択的かつ競合的に拮抗する。その結果、ブラジキニンB2受容体を介するブラジキニンの作用を阻害し浮腫の肥大化を低減する。また本剤は皮下投与可能な製剤であるため、在宅自己投与で早期治療が可能となり、患者の通院負担やQOLが改善されることが期待されてきた。

本剤は、成人HAEの急性発作治療薬として2008年7月にEUで、2011年8月に米国で承認され、約56ヵ国で承認されている(2022年5月時点)。

本邦では、2014年6月に「遺伝性血管性浮腫の急性発作」を予定効能・効果として、希少疾病用医薬品の指定を受け、2015年3月から、日本人HAE患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験を実施した。その結果、有効性と安全性が確認されたため、2017年7月に医薬品製造販売承認申請を行い、2018年9月に「遺伝性血管性浮腫の急性発作」を効能又は効果として承認された。2020年10月に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社より製造販売承認を承継した。

また、小児HAE患者に関しては、2017年10月にEUで2歳以上の小児の急性HAE発作に係る適応が承認され、2022年5月時点で、51ヵ国で承認されている。

本邦では、日本人小児患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験の試験成績に加え、外国人成人患者を対象とした海外第Ⅲ相比較対照試験及び小児患者を対象とした海外第Ⅲ相非盲検試験並びに日本人成人患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験の試験成績を用いて承認事項一部変更承認申請を行い、「遺伝性血管性浮腫の急性発作」の効能又は効果について、2022年8月に2歳以上の小児に対する用法及び用量が承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1)HAEの急性発作の原因であるブラジキニンの作用を直接的に阻害する治療薬である。
(「Ⅵ.2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2)日本人成人HAE患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験(SHP-FIR-301試験)において、8例全例で単回投与にて症状緩和が得られた。皮膚、腹部、喉頭の発作を評価した複合VASスコアによる症状緩和までの時間(中央値)は1.75時間(95%信頼区間：1.00, 2.50)であった。
(「Ⅴ.5. (4)検証的試験」の項参照)
- (3)外国人成人HAE患者を対象とした海外第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験(HGT-FIR-054試験)において、フィラジル群の43例全例で症状緩和が得られた。皮膚、腹部、喉頭の発作を評価した複合VASスコアによる症状緩和までの時間(中央値)は2.0時間(95%信頼区間：1.5, 3.0)であった。
(「Ⅴ.5. (4)検証的試験」の項参照)
- (4)日本人小児HAE患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験(TAK-667-3001試験)において、2例とも発作症状の緩和が得られた。発作症状緩和までの時間は、思春期前の1例では、1～3回目投与のすべてで1.0時間、思春期/思春期後の1例では0.9時間であった。
(「Ⅴ.5. (5)患者・病態別試験」の項参照)
- (5)外国人小児HAE患者を対象とした海外第Ⅲ相非盲検試験(HGT-FIR-086試験)において、初回投与では、22例全例で発作症状の緩和が得られた。発作症状緩和までの時間(中央値)は1.0時間(95%信頼区間：1.0, 1.1)であった。
(「Ⅴ.5. (5)患者・病態別試験」の項参照)
- ※ 海外第Ⅲ相非盲検試験(HGT-FIR-086試験)は一部国内承認外の用法及び用量(0.4mg/kgなどの投与方法)を含む。本剤の承認された用法及び用量は「Ⅴ.3.用法及び用量」及び「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照。
- (6)重大な副作用としてアナフィラキシー等の重篤な過敏症(頻度不明)が報告されている。
(「Ⅷ.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

皮下投与による自己投与可能なプレフィルドシリンジ製剤のHAEの急性発作に対する治療薬である。発作が起こったその場で自己注射が可能である^{*}。

※2歳以上の小児における体重区分に応じた参考投与量は、「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照。

(「Ⅳ.1. (1)剤形の区別」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 (「Ⅰ.6.RMPの概要」の項参照)	有
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 使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(平成30年11月19日付、保医発1119第4号) (「Ⅹ.14.保険給付上の注意」の項参照)	有

(2022年8月時点)

本剤は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」〔平成26年6月11日、指定番号：(26薬)第338号〕を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMPの概要」の項参照）
2. 遺伝性血管性浮腫の急性発作について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

■医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ 重篤な過敏症及び重度の注射部位反応	・ プラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化 ・ 血圧低下 ・ 免疫原性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・ 市販直後調査「小児投与」 ・ 一般使用成績調査「成人投与」（全例調査） ・ 特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査「小児投与」による情報提供

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すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フィラジル[®]皮下注30 mgシリンジ

(2) 洋名

FIRAZYR[®] subcutaneous injection 30 mg syringes

(3) 名称の由来

海外に準じた

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イカチバント酢酸塩〔JAN〕

(2) 洋名 (命名法)

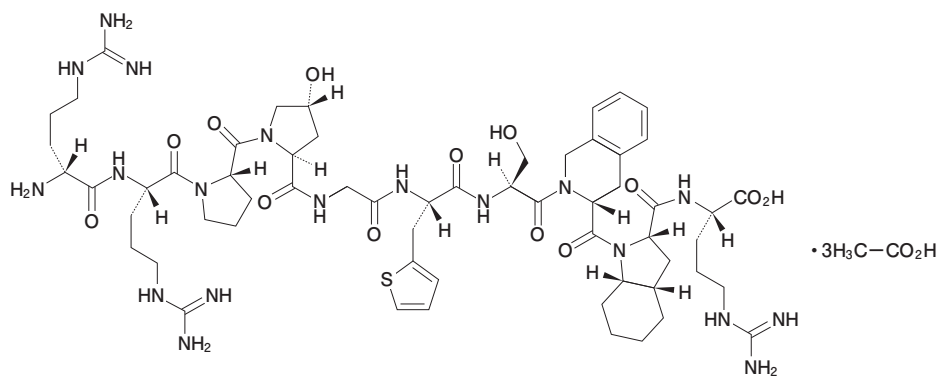
Icatibant Acetate〔JAN〕

icatibant〔INN〕

(3) ステム (stem)

ブラジキニン受容体拮抗薬：-tibant

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{59}\text{H}_{89}\text{N}_{19}\text{O}_{13}\text{S} \cdot 3\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

分子量：1,484.68

5. 化学名 (命名法) 又は本質

D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-(R)-4-hydroxy-L-prolyl-glycyl-3-(thiophen-2-yl)-L-alanyl-L-seryl-(R)-[(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)carbonyl]-(2S,3aS,7aS)-[(hexahydroindolin-2-yl)carbonyl]-L-arginine triacetate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：HOE 140、JE049、S 089 0140、SHP66、TAK-667

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

水、生理食塩水、リン酸緩衝液(pH 7.4)、酢酸緩衝液(pH 3.5)、トリス緩衝液、エタノール及びメタノールに溶けやすい。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性であり、開放容器に入れ、調湿容器(硫酸アンモニウムを飽和させた溶液が入ったデシケータ：欧州薬局方5.11章)中で25℃・24時間保存した後の重量は、12.9%増加した。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

本品は非晶質で、融点は観察されない。

(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

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -87.0 \sim -79.0^\circ$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験		保存条件	保存期間	結果
長期保存試験		-20 ± 5℃ キャップ付き褐色ガラス容器	60 カ月	定量値のわずかな低下を認めた。
		5 ± 3℃ キャップ付き褐色ガラス容器	60 カ月	定量値の低下と不純物の増加を認めた。
加速試験		25 ± 2℃ / 60 ± 5% RH キャップ付き褐色ガラス容器	6 カ月	定量値の低下と不純物の数と量の増加を認めた。
光安定性試験		120 万 lx·hr	15.6 時間	定量値の低下と不純物の増加を認めた。
苛酷試験	温度	60℃ 気密容器	28 日間	不純物の増加を認めた。
	湿度	25℃ / 60% RH 解放容器	28 日間	水分の増加を認めた。
	光	600 万 lx·hr	43 時間	淡黄色に変化し、定量値の低下と不純物の増加を認めた。

測定項目：性状、水分、純度(一部)、不純物の総量、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1)モノアイソトピック質量：質量分析法(ESI)
- (2)液体クロマトグラフィー
- (3)アミノ酸組成分析

定量法

純度試験：溶状、酢酸、トリフルオロ酢酸、不純物、残留溶媒

定量法：液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤(プレフィルドシリンジ)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	フィラジル皮下注30mgシリンジ
性状	無色～淡黄色澄明の液
外観	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.2～5.8

浸透圧比：約1（日局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

販売名	フィラジル皮下注30 mg シリンジ
有効成分	1 シリンジ(3.0 mL)中 イカチバント酢酸塩 34.14 mg (イカチバントとして 30.00 mg)
添加剤	塩化ナトリウム 22.35 mg、水酸化ナトリウム 1.92 mg、 氷酢酸 3.96 mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

次の類縁物質が混入する可能性がある。

- ・ イカチバント(1-6)
- ・ イカチバント(7-10)
- ・ N-アセチルイカチバント

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5 ± 3℃	36 カ月	規格に適合
	25 ± 2℃ / 60 ± 5% RH	36 カ月	規格に適合
加速試験	40 ± 2℃ / 75 ± 5% RH	6 カ月	規格に適合
	30 ± 2℃ / 65 ± 5% RH	12 カ月	規格に適合
光安定性試験	250W・h/m ² (120 万 lx・hr)	24 時間	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

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

3.0 mL × 1 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

部位の名称	材質名など
プランジャー	ポリプロピレン
シリンジ	1 型ガラス
プランジャーストッパー	フルオロカーボンポリマー被覆プロモブチル
皮下注射針*	太さ：25 ゲージ 長さ：16 mm

*注射針は、フィラジル®とは別に、医療機関からの処方をお願い致します。

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 遺伝性血管性浮腫の急性発作

<解説>

HAEの急性発作は、ブラジキニンの過剰産生が起こり、ブラジキニンB2受容体を介する血管透過性の亢進、血管拡張、及び内臓平滑筋の収縮が惹起されることにより発現すると考えられている。一方、本剤の有効成分であるイカチバント酢酸塩(以下、イカチバント)は、ブラジキニンと類似した構造を有する合成デカペプチドで、ブラジキニンB2受容体に対する強力かつ選択的な競合的拮抗薬であることから、イカチバントはHAEの急性発作を改善することが可能であると考えられた。成人HAE患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験(HGT-FIR-054試験、JE049-2102試験及びJE049-2103試験)並びに国内第Ⅲ相非盲検試験(SHP-FIR-301試験)の結果、成人HAE患者に対する有効性及び安全性が確認された。

また、日本人小児患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験(TAK-667-3001試験)の試験成績に加え、外国人成人患者を対象とした海外第Ⅲ相比較対照試験(HGT-FIR-054試験)及び小児患者を対象とした海外第Ⅲ相非盲検試験(HGT-FIR-086試験)並びに日本人成人患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験(SHP-FIR-301試験)の試験成績を用いて評価した結果、2歳以上の日本人小児に対する有効性が認められ、忍容性が確認された。

以上より、効能又は効果を「遺伝性血管性浮腫の急性発作」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはイカチバントとして1回30mgを皮下注射する。

通常、2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回10～30mgを皮下注射する。

効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔において同用量を追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。[7、14.1.4参照]

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈成人〉

海外で実施された臨床薬理試験及び第Ⅱ相臨床試験の成績から、有効性、安全性及び曝露量と反応の関係を臨床的に探索し、成人HAE患者への30 mg単回皮下投与を設定した。

本剤の追加投与に関しては、PK/PDモデル解析により、本剤30 mgを単回投与したときの効果持続時間は5.5時間から6時間と推定されること及び第Ⅰ相臨床試験の成績から、6時間間隔で本剤を3回投与した場合の忍容性が確認されていることから設定した。

〈2歳以上の小児〉

2歳以上の小児の用量に関しては、日本人小児患者に対する用量の検討にあたり、参照集団における既存データ(外国人成人患者及び小児患者、並びに日本人成人患者を対象とした臨床試験の結果)を日本人小児患者へ用いることが可能で、日本人小児患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験(TAK-667-3001試験)で既存の治療反応性と類似した結果が得られたことから、日本人小児患者でも海外で既に承認されている体重区別の投与量と同一の用量が適切であると考えられた。また、日本人小児患者に体重区別の投与量で本剤を投与したときの本剤の広範な曝露量を、母集団薬物動態解析モデルを用いたModeling & Simulationのアプローチを用いて推定した結果、本剤の日本人小児患者の推定曝露量は、上記の参照集団で症状緩和作用がみられた曝露量と大きく異ならなかった。以上の結果から、小児患者に対して推奨される体重区別の投与量を、目安として設定した(「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照)。

本剤の追加投与に関しては、日本人小児患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験(TAK-667-3001試験)及び外国人小児患者を対象とした海外第Ⅲ相非盲検試験(HGT-FIR-086試験)において、1回の発作に複数回投与した被験者はいなかったが、単回皮下投与後少なくとも6時間後までの有効性の持続及び忍容性が確認された。一方、国内の使用成績調査及び海外で実施しているイカチバントアウトカム調査において、計5例(国内1例、海外4例)の小児患者が1回の発作に対して複数回投与された。このうち、追加投与後の有効性に関する情報が得られた2例(国内1例、海外1例)においては、いずれの症例でも追加投与後に発作症状が消失したことが報告されている。なお、いずれの症例でも有害事象は報告されなかった。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

2歳以上の小児に対する1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。[6、14.1.4参照]

2歳以上の小児に対する投与量

体重区分 ^{注)}	投与量(薬液量)
12～25kg	10mg(1.0mL)
26～40kg	15mg(1.5mL)
41～50kg	20mg(2.0mL)
51～65kg	25mg(2.5mL)
66kg以上	30mg(3.0mL)

注)体重は小数点以下第一位を四捨五入し整数とする。

〈解説〉

2歳以上の小児に対しては、体重区別の投与量を目安として投与することが推奨されることから設定した。

用量設定の根拠については「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(初回承認時)

<評価資料>

試験の相	試験名 (試験番号)	対 象	目 的	試験デザイン	有効性	安全性	薬物動態
海外 第 I 相 臨床試験	SHP-FIR-101	日本人健康被験者 12 例	単回皮下投与時の薬物 動態	非盲検、非対照		○	○
	HGT-FIR-061	外国人健康被験者 82 例	単回投与時の QT/QTc 評価試験	無作為化、プラセボ/ 実薬対照、クロスオー バー			○
国内 第 III 相 臨床試験	SHP-FIR-301	日本人 HAE 患者 8 例	日本人 HAE 患者を対 象とした有効性、安全 性、薬物動態の評価	非盲検、非対照	○	○	○
海外 第 III 相 臨床試験	HGT-FIR-054	外国人 HAE 患者 98 例	HAE 症状緩和までの 時間をプラセボと比較 した有効性の評価	[二重盲検期] 無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照 [非盲検継続投与期] 非盲検、非対照	○	○	
	JE049-2102	外国人 HAE 患者 74 例	HAE の症状緩和まで の時間を指標としてト ラネキサム酸*と比較 した有効性の評価	[二重盲検期]無作為化、 二重盲検、実薬対照 [非盲検継続投与期] 非盲検、非対照	○	○	
	JE049-2103	外国人 HAE 患者 56 例	HAE 症状緩和までの 時間をプラセボと比較 した有効性の評価	[二重盲検期] 無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照 [非盲検継続投与期] 非盲検、非対照	○	○	
	JE049-3101	外国人 HAE 患者 97 例	自己投与による安全性 の評価	非盲検、非対照	○	○	

*本邦適応外

<参考資料>

試験の相	試験名 (試験番号)	対 象	目 的	試験デザイン	有効性	安全性	薬物動態
海外 第 I 相 臨床試験	JE049-1001	外国人健康被験者 26 例	イカチバントを単回及び 反復点滴静注したときの 腎機能、安全性及び忍 容性、薬物動態及び薬 力学プロファイルの検討	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照		○	○
	JE049-1102	外国人健康被験者 24 例	静脈内投与に対する皮 下投与のバイオアベイ ラビリティ評価	皮下投与及び静脈内投 与、無作為化、非盲検、 クロスオーバー			○
	JE049-1103	外国人健康被験者 32 例	年齢、性別が薬物動態 に及ぼす影響の評価	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照		○	○
	HGT-FIR-062	外国人健康被験者 39 例	性ホルモンに与える影 響の評価	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照		○	○
	HGT-FIR-065	外国人健康被験者 21 例	反復投与時の未変化体 及び代謝物の薬物動態 の評価	非盲検、非対照			○

注)一部国内承認外の用法及び用量を用いた試験を含む。

試験の相	試験名 (試験番号)	対 象	目 的	試験デザイン	有効性	安全性	薬物動態
海外 第Ⅱ相 臨床試験	JE049-2101	外国人 HAE 患者 15 例	HAE 患者を対象とした 単回静脈内又は皮下 投与による有効性、安 全性及び薬物動態の評 価 (POC 試験)	非盲検、非対照、多施 設共同、逐次投与	○	○	○
海外 第Ⅲ相 臨床試験	HGT-FIR-086	外国人小児 HAE 患者 32 例	小児 HAE 患者を対象 とした単回皮下投与に よる有効性、安全性及 び薬物動態の評価	非盲検、非対照	○	○	○

(用法及び用量変更時)

<評価資料>

試験の相	試験名 (試験番号)	対 象	目的	試験デザイン	有効性	安全性	薬物動態
国内 第Ⅲ相 臨床試験	TAK-667-3001	日本人小児及び 青年 HAE 患者 2 例	日本人の小児及び青年 の HAE 患者を対象に、 本剤を皮下投与したと きの安全性、有効性及 び薬物動態の評価	非無作為化、非盲検、 多施設共同	○	○	○
海外 第Ⅲ相 臨床試験	HGT-FIR-086	外国人小児及び 青年 HAE 患者 32 例	小児及び青年の HAE 患者を対象に、本剤を 皮下投与したときの有 効性、安全性及び薬物 動態の評価	非無作為化、非盲検、 多施設共同	○	○	○

<参考資料>

試験の相	試験名 (試験番号)	対 象	目的	試験デザイン	有効性	安全性	薬物動態
国内 第Ⅲ相 臨床試験	SHP-FIR-301	日本人 HAE 患者 8 例	日本人の HAE 患者を 対象に、本剤を皮下投 与したときの有効性、 安全性及び薬物動態の 評価	非盲検、多施設共同	○	○	○
海外 第Ⅲ相 臨床試験	HGT-FIR-054	外国人成人 HAE 患者 98 例	成人の HAE 患者を対 象に、本剤を皮下投与 したときの有効性及び 安全性の評価	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、多施設 共同	○	○	

注)一部国内承認外の用法及び用量を用いた試験を含む。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

単回投与試験(SHP-FIR-101 試験)³⁾

米国内の日本人健康成人12例を対象に、イカチバント 30 mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

イカチバント投与後、全例で注射部位反応が認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、投与8時間後には消失した。また、因果関係を否定できない有害事象として肋軟骨炎1例、注射部位疼痛1例が認められたが、試験期間中に消失した。有害事象による中止例はなく、死亡並びに重篤な有害事象も認められなかった。

以上の結果から、イカチバント 30 mg の単回皮下投与による忍容性が確認された。

反復投与試験(HGT-FIR-065 試験) <外国人データ>⁴⁾

健康成人21例を対象に、イカチバント 30 mg を6時間間隔で3回腹部に皮下投与したときの、薬物動態パラメータ並びに安全性及び忍容性を検討した。

イカチバント投与後、全例で注射部位反応が認められたが、いずれも軽度と判定され無処置のまま6時間後には症状は消失した。また、因果関係を否定できない有害事象として、不動性めまい2例、貧血、腹痛、悪心、頭痛がそれぞれ1例認められたが、いずれも軽度であり試験期間中に消失した。有害事象による中止例、死亡並びに重篤な有害事象は認められなかった。

2) 薬力学的試験

海外第I相臨床試験(JE049-1001 試験) <外国人データ>⁵⁾

本剤の開発当初は、静脈内点滴投与が想定されていたため、静脈内投与による種々の用法・用量での薬物動態及び薬力学的プロファイルを検討した。健康被験者26例(18～40歳)を対象として、ブラジキニンの静脈内投与による一時的な血圧低下、頻脈、血管拡張を誘発した後、イカチバントを種々の用法及び投与時間で静脈内点滴し薬力学的作用を評価した。イカチバントの用量及び投与時間は以下の通りである。

	投与時間				
	1 時間	1 時間 × 3 回	4 時間	24 時間	24 時間 × 3 回
用量 (mg/kg)	0.8	0.5	0.005	0.15	0.15
	1.6		0.01		
	3.2		0.025		
			0.05		
			0.2		
			0.4		
			0.8		

イカチバント 0.025～0.8 mg/kg の4時間点滴では、投与1時間以内にブラジキニンに対する抑制効果を認め、収縮期血圧、拡張期血圧、及び平均血圧はブラジキニン投与前値に復した。0.4 mg/kg 及び0.8 mg/kg 投与では、この薬力学的効果が点滴終了後6時間にわたって観察された。イカチバントに関連する軽度の低血圧は3.2 mg/kg × 1時間投与で認められたことから、最大耐用量は1.6 mg/kg と推定した。

また、PK-PD モデリングを用いた解析により、ブラジキニン誘発反応を50%抑制する濃度(EC₅₀)は9.5 µg/L と推定された。この値を用いたPK/PD シミュレーションにより、イカチバント 0.4 mg/kg 又は0.8 mg/kg を30分～1時間点滴静注した場合に、治療効果は約9時間並びに13時間持続すると推定された。

以上の検討から、HAEの症状に対するイカチバントの確実な効果を期待するための初回投与量は、0.4 mg/kgの1時間点滴静注と推定した。

注)本剤で承認されている用法及び用量

通常、成人にはイカチバントとして1回30mgを皮下注射する。

通常、2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回10～30mgを皮下注射する。

効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔において同用量を追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

3) QT/QTc 評価試験 (海外データ)

海外第 I 相臨床試験 (HGT-FIR-061 試験) <外国人データ>⁶⁾

QT/QTc間隔への影響を評価するため、健康被験者82例(完遂71例)にイカチバント30 mg、90 mg又はプラセボを単回皮下投与した。投与前から投与後23時間まで心電図を記録しQTcI*を求めたところ、イカチバント投与時とプラセボ投与時の投与前からの変化量(Δ QTcI)の差の最大値は、30 mg群、90 mg群ともに投与3時間後に認められ、それぞれ1.6 ms、1.2 msであった。また、その時点の90%両側信頼区間上限値は、それぞれ3.8 ms、3.4 msで10 ms未満であった。

以上より、イカチバント30 mgあるいは90 mgの皮下投与は、QT/QTc間隔に影響を及ぼさないと考えられた。

*患者別に補正したQT間隔

注)本剤で承認されている用法及び用量

通常、成人にはイカチバントとして1回30mgを皮下注射する。

通常、2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回10～30mgを皮下注射する。

効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔において同用量を追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

(3) 用量反応探索試験

「V.5. (2) 2)薬力学的試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相非盲検試験 (SHP-FIR-301 試験) ^{7,8)}

目的	I型又はII型の日本人 HAE 患者を対象として、急性発作治療におけるフィラジルの有効性と安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群
対象	18歳以上の日本人 I型又はII型 HAE 患者 8例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ I型又はII型 HAE の確定診断を受けた患者 ・ HAE による急性発作として、中等度から重度の皮膚・腹部の発作、又は軽度から中等度の喉頭浮腫を生じた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 喉頭あるいは上気道の重度の浮腫発作を生じた患者 ・ HAE 以外の血管性浮腫の患者 ・ 過去にフィラジルを投与されたことがある患者 ・ 過去 30 日以内に他の治験に参加していた患者 ・ 妊娠中、授乳中の患者 ・ その他、治験責任医師が不適当と判断した患者
試験方法	<p>適格被験者に規定の重症度に達してから 6 時間以内、発作発現から 12 時間以内にフィラジル 30 mg を単回皮下投与し、7 日間にわたって有効性及び安全性を評価した。投与後 48 時間以内に症状が十分に緩和しない場合又は悪化した場合は、6 時間以上の間隔を空けて最大 3 回まで投与可能とした。</p>  <pre> graph LR A[スクリーニング] --> B[皮膚・腹部の発作(中等度~重度) 又は 喉頭浮腫(軽度~中等度)] B --> C[フィラジル30mg 単回皮下投与] C --> D[投与後7日間 有効性及び安全性を評価] </pre>
主要評価項目	<p>[有効性]</p> <p>複合 Visual Analogue Scale (VAS) スコアに基づくフィラジル投与から症状緩和までの時間 (Time to Onset of Symptom Relief: TOSR) *</p>  <p>* 症状緩和とは、喉頭浮腫以外の発作では「皮膚の腫脹」「皮膚の疼痛」「腹痛」の 3 症状、喉頭浮腫の発作では「皮膚の腫脹」「皮膚の疼痛」「腹痛」「嚥下困難」「声の変化」の 5 症状を VAS で患者が評価し、そのスコアの平均値 (複合 VAS スコア) が、フィラジル投与前に比べ 50% 以上低下した状態と定義した。さらに、フィラジル投与から症状緩和までの時間を TOSR と定義した。</p>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ VAS スコアに基づく主要な 1 症状[†]の症状緩和までの時間 [†] 主要な 1 症状とは、皮膚、腹部の浮腫に伴う「皮膚の腫脹」「皮膚の疼痛」「腹痛」の 3 症状並びに喉頭浮腫に伴う「皮膚の腫脹」「皮膚の疼痛」「腹痛」「嚥下困難」「声の変化」の 5 症状のうち最も主要な症状を指す。 ・ VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失[‡]までの時間 [‡] ほぼ完全な症状消失とは、すべての VAS スコアが 10 mm 未満となった状態とした。 ・ 被験者及び治験担当医師の評価による最初の症状改善までの時間
安全性評価項目	有害事象、注射部位反応、臨床検査値など
統計解析手法	複合 VAS スコアに基づく症状緩和までの時間、VAS スコアに基づく主要な 1 症状の症状緩和までの時間、ほぼ完全な症状消失までの時間、被験者及び治験担当医師の評価による最初の症状改善までの時間 (中央値及び 95% 信頼区間) を Kaplan-Meier 法により推定した。
データカットオフ	2016 年 2 月 12 日 (最後の被験者の追跡調査来院日)

有効性の結果	<p>[主要評価項目] 8例全例で症状緩和が得られ、症状緩和までの時間(中央値)は、1.75時間(95%信頼区間:1.00, 2.50)であった。フィラジル投与1.5時間後に4例、投与2.5時間後に7例、5.0時間後に8例で症状緩和を認めた。</p> <p style="text-align: center;">主要評価項目の要約</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: right;">解析対象例数 8例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症状緩和が得られた被験者の割合</td> <td style="text-align: right;">8/8例</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Kaplan-Meier法による推定値</td> </tr> <tr> <td> 症状緩和までの時間の中央値(時間)</td> <td style="text-align: right;">1.75</td> </tr> <tr> <td> 中央値の95%信頼区間</td> <td style="text-align: right;">1.00, 2.50</td> </tr> </tbody> </table> <p>[副次評価項目] ・8例全例で主要な1症状の症状緩和が得られた。主要な1症状の症状緩和までの時間(中央値)は、1.07時間*(95%信頼区間:1.00, 2.00)*であった。また、フィラジル投与1.1時間後に5例、2時間後に7例、4.0時間後に8例で主要な1症状の緩和を認めた。 ・8例全例ではほぼ完全な症状消失が得られた。ほぼ完全な症状消失までの時間(中央値)は、5.98時間*(95%信頼区間:1.50, 8.00)*であった。 ・8例全例で最初の症状改善が得られた。最初の症状改善までの時間は、治験担当医師による評価で中央値は0.98時間*(95%信頼区間:0.30, 2.00)*、被験者による評価で中央値は1.04時間*(95%信頼区間:0.30, 2.05)*であった。 * Kaplan-Meier法による推定値</p>	解析対象例数 8例		症状緩和が得られた被験者の割合	8/8例	Kaplan-Meier法による推定値		症状緩和までの時間の中央値(時間)	1.75	中央値の95%信頼区間	1.00, 2.50																														
解析対象例数 8例																																									
症状緩和が得られた被験者の割合	8/8例																																								
Kaplan-Meier法による推定値																																									
症状緩和までの時間の中央値(時間)	1.75																																								
中央値の95%信頼区間	1.00, 2.50																																								
安全性の結果	<p>注射部位反応を除く副作用は認められなかった。8例中7例(87.5%)に注射部位反応が認められ、主なものは紅斑7例(87.5%)、腫脹7例(87.5%)及び熱感4例(50.0%)であった。1例で重度の紅斑が認められたが、投与2時間後までに症状は消失した。</p> <p style="text-align: center;">フィラジル投与後に発現した注射部位反応</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>自己投与 [n=3, 例数(%)]</th> <th>医療従事者による投与 [n=5, 例数(%)]</th> <th>全体 [n=8, 例数(%)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>注射部位反応</td> <td>2 (66.7)</td> <td>5 (100)</td> <td>7 (87.5)</td> </tr> <tr> <td> 紅斑</td> <td>2 (66.7)</td> <td>5 (100)</td> <td>7 (87.5)</td> </tr> <tr> <td> 腫脹</td> <td>2 (66.7)</td> <td>5 (100)</td> <td>7 (87.5)</td> </tr> <tr> <td> 熱感</td> <td>0</td> <td>2 (40.0)</td> <td>2 (25.0)</td> </tr> <tr> <td> そう痒</td> <td>1 (33.3)</td> <td>2 (40.0)</td> <td>3 (37.5)</td> </tr> <tr> <td> 熱感</td> <td>0</td> <td>4 (80.0)</td> <td>4 (50.0)</td> </tr> <tr> <td> 皮膚の疼痛</td> <td>0</td> <td>1 (20.0)</td> <td>1 (12.5)</td> </tr> <tr> <td>重度の注射部位反応</td> <td>0</td> <td>1 (20.0)</td> <td>1 (12.5)</td> </tr> <tr> <td> 紅斑</td> <td>0</td> <td>1 (20.0)</td> <td>1 (12.5)</td> </tr> </tbody> </table>		自己投与 [n=3, 例数(%)]	医療従事者による投与 [n=5, 例数(%)]	全体 [n=8, 例数(%)]	注射部位反応	2 (66.7)	5 (100)	7 (87.5)	紅斑	2 (66.7)	5 (100)	7 (87.5)	腫脹	2 (66.7)	5 (100)	7 (87.5)	熱感	0	2 (40.0)	2 (25.0)	そう痒	1 (33.3)	2 (40.0)	3 (37.5)	熱感	0	4 (80.0)	4 (50.0)	皮膚の疼痛	0	1 (20.0)	1 (12.5)	重度の注射部位反応	0	1 (20.0)	1 (12.5)	紅斑	0	1 (20.0)	1 (12.5)
	自己投与 [n=3, 例数(%)]	医療従事者による投与 [n=5, 例数(%)]	全体 [n=8, 例数(%)]																																						
注射部位反応	2 (66.7)	5 (100)	7 (87.5)																																						
紅斑	2 (66.7)	5 (100)	7 (87.5)																																						
腫脹	2 (66.7)	5 (100)	7 (87.5)																																						
熱感	0	2 (40.0)	2 (25.0)																																						
そう痒	1 (33.3)	2 (40.0)	3 (37.5)																																						
熱感	0	4 (80.0)	4 (50.0)																																						
皮膚の疼痛	0	1 (20.0)	1 (12.5)																																						
重度の注射部位反応	0	1 (20.0)	1 (12.5)																																						
紅斑	0	1 (20.0)	1 (12.5)																																						

②海外第Ⅲ相二重盲検試験(HGT-FIR-054試験)⁹⁻¹¹⁾

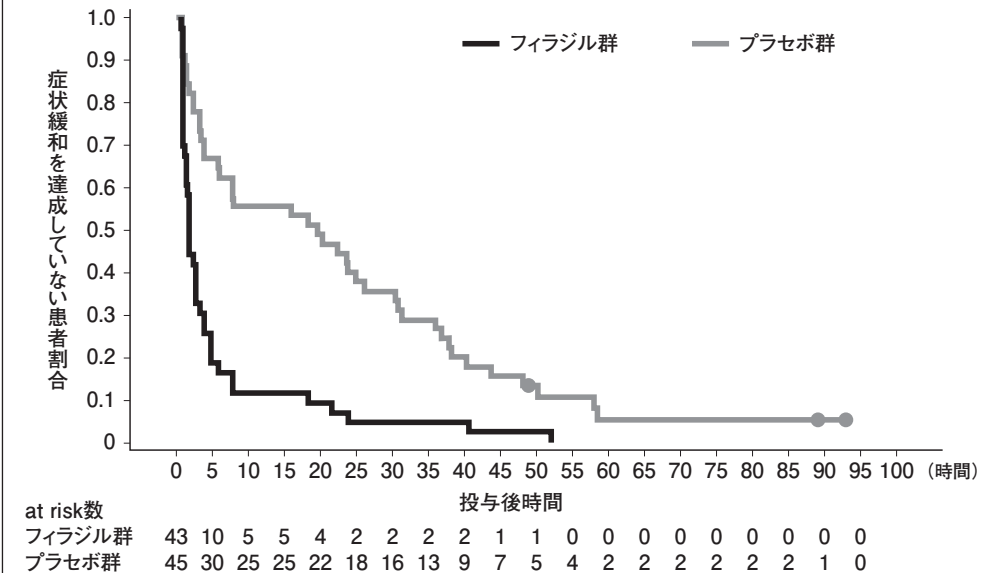
目的	I型又はII型のHAE患者を対象として、急性発作治療におけるフィラジルの有効性をプラセボと比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検(2回目以降の発作を生じた患者に対してフィラジルの反復投与する非盲検継続投与期を設定した)
対象	18歳以上のI型又はII型HAE患者で、急性発作として中等度から極めて重度の皮膚・腹部の発作、又は軽度から中等度の喉頭浮腫を生じた患者93例
主な登録基準	・I型又はII型HAEの確定診断を受けた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・HAE以外の血管性浮腫の患者 ・過去にフィラジルの投与されたことがある患者 ・過去30日以内に別の治験に参加していた患者 ・冠動脈疾患、うっ血性心不全(NYHA 3以上)の患者 ・妊娠中、授乳中の患者 ・その他、治験責任医師が不適当と判断した患者

<p>試験方法</p>	<p>皮膚又は腹部発作（中等度～極めて重度）を呈した患者 88 例、並びに喉頭浮腫（軽度～中等度）を呈した患者 5 例を、発作の種類と C1-INH 製剤の前治療の有無で層別し、フィラジル群（皮膚又は腹部発作 43 例、喉頭浮腫 3 例）とプラセボ群（皮膚又は腹部発作 45 例、喉頭浮腫 2 例）に 1：1 の比で無作為に割り付けた。規定の重症度に達してから 6 時間以内かつ発作発現から 12 時間以内に、盲検下でフィラジル 30 mg 又はプラセボを、治験実施計画書改訂 1 以前の喉頭浮腫患者及び重度の喉頭浮腫患者 5 例には非盲検下でフィラジル 30 mg を、それぞれ単回皮下投与した（二重盲検期）。2 回目以降の発作では、二重盲検期の投与群によらずすべての患者（88 例）につきフィラジル 30 mg を投与し、症状が十分緩和しない場合又は悪化した場合は発作ごとに 6 時間以上の間隔で最大 3 回まで投与可能とした（非盲検継続投与期）。</p> <p>投薬後 5 日間観察し、有効性と安全性を評価した。安全性の最終評価は 14 日後に実施した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>複合 VAS スコアに基づく治験薬投与から症状緩和までの時間 (TOSR) *</p> <p>*複合 VAS スコアと TOSR の評価方法の詳細は、V.5. (4) 1) ①国内第Ⅲ相非盲検試験 (SHP-FIR-301 試験)「試験概要」の「主要評価項目」参照</p>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者及び治験担当医師の評価による最初の症状改善までの時間 ・ VAS スコアに基づく主要な 1 症状[†]の症状緩和までの時間 ‡ 主要な 1 症状とは、皮膚、腹部の浮腫に伴う「皮膚の腫脹」「皮膚の疼痛」「腹痛」の 3 症状のうち最も主要な症状を指す。 ・ VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失[‡]までの時間 ‡ ほぼ完全な症状消失とは、すべての VAS スコアが 10 mm 未満となった状態と定義した。 ・ 安全性 (有害事象、注射部位反応) など
<p>その他の評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 初回から 5 回目までの発作治療におけるフィラジルの投与回数
<p>統計解析手法</p>	<p>有効性の主要解析は皮膚・腹部の発作例の二重盲検期を対象とした。複合 VAS スコアの観察結果を基に症状緩和までの時間を Kaplan-Meier 法により推定し、フィラジル群とプラセボ群の差を Peto-Peto Wilcoxon 検定を用いて解析した。有意水準は両側 5%とした。患者及び治験担当医師の評価による最初の症状改善までの時間、VAS スコアに基づく主要な 1 症状の症状緩和までの時間、VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間についても主要解析と同様に解析した。非盲検継続投与期に参加し、フィラジルの投与した 5 回目までの発作データが得られている患者を治療集団とし、治療集団 (非盲検継続投与期を含む) から得られたデータを別の解析に用いた。</p>
<p>データカットオフ</p>	<p>2012 年 7 月 11 日 (最後の被験者の追跡調査来院日)</p>

有効性の結果

[主要評価項目]

有効性解析対象は、フィラジル群 43 例、プラセボ群 45 例であった。フィラジル群では 43 例全例 (100.0%)、プラセボ群では 45 例中 42 例 (93.3%) で症状緩和が得られた。症状緩和までの時間 (中央値) は、フィラジル群 2.0 時間 (95%信頼区間: 1.5、3.0)、プラセボ群 19.8 時間 (95%信頼区間: 6.1、26.3) でありフィラジル群で有意に短かった (p<0.001、Peto-Peto Wilcoxon 検定)。
また、症状緩和をイベントとした Kaplan-Meier プロットは以下の通りであった。



[副次評価項目]

- ・ 最初の症状改善までの時間
治験担当医師による評価では、フィラジル群 43 例中 42 例 (97.7%)、プラセボ群 45 例中 44 例 (97.8%) で最初の症状改善が得られた。最初の症状改善までの時間は、フィラジル群 0.8 (0.6、1.3) 時間に対しプラセボ群 3.4 (2.6、6.0) 時間 [いずれも中央値 (95%信頼区間)] であり、フィラジル群で有意に短かった (p<0.001、Peto-Peto Wilcoxon 検定)。被験者による評価では、フィラジル群 0.8 (0.5、1.0) 時間に対しプラセボ群 3.5 (1.9、5.4) 時間 [いずれも中央値 (95%信頼区間)] であり、フィラジル群で有意に短かった (p<0.001、Peto-Peto Wilcoxon 検定)。
- ・ VASスコアに基づく主要な 1 症状の症状緩和までの時間 (中央値) は、フィラジル群 1.5 時間、プラセボ群 18.5 時間であり、フィラジル群で有意に短かった (p<0.001、Peto-Peto Wilcoxon 検定)。
- ・ VASスコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間 (中央値) は、フィラジル群 8.0 時間、プラセボ群 36.0 時間であり、フィラジル群で有意に短かった (p=0.012、Peto-Peto Wilcoxon 検定)。

有効性の結果の要約

評価項目*	フィラジル群	プラセボ群	p値 ^a
	43 例	45 例	
	(時間)		
症状緩和までの時間の中央値	2.0	19.8	<0.001
主要な 1 症状の症状緩和までの時間の中央値	1.5	18.5	<0.001
ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値	8.0	36.0	0.012
治験担当医師の評価による最初の症状改善までの時間の中央値	0.8	3.4	<0.001
被験者の評価による最初の症状改善までの時間の中央値	0.8	3.5	<0.001

a. Peto-Peto Wilcoxon 検定

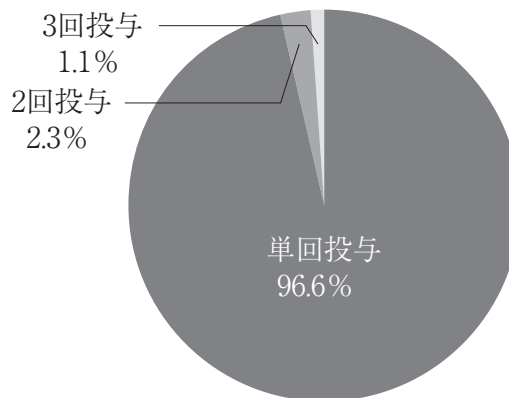
* Kaplan-Meier 法による推定値

有効性の結果

[その他の評価項目]

・フィラジルによる初回治療を受けた発作のうち 96.6%が、発作部位にかかわらず、単回投与で症状緩和が得られた。

初回発作におけるフィラジルの投与回数 (n = 88)



初回から 5 回目までの発作治療

	初回 (n = 88)	2 回目 (n = 70)	3 回目 (n = 55)	4 回目 (n = 37)	5 回目 (n = 31)
発作の種類、n (%)					
皮膚	43 (48.9)	28 (40.0)	24 (43.6)	18 (48.6)	15 (48.4)
腹部	33 (37.5)	32 (45.7)	24 (43.6)	16 (43.2)	11 (35.5)
喉頭部	11 (12.5)	10 (14.3)	7 (12.7)	3 (8.1)	5 (16.1)
不明	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発作 1 回当たりのフィラジル投与回数、n (%) *					
1	85 (96.6)	70 (100)	51 (92.7)	36 (97.3)	31 (100)
2	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (7.3)	1 (2.7)	0 (0.0)
3	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*症状が十分に緩和しない場合又は悪化した場合、医師の判断により 6 時間以上の間隔で最大 3 回の投与を可能とした。

安全性の結果

有害事象

〈二重盲検期〉

・被験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用。注射部位反応を除く）は、フィラジル群 46 例中 5 例（10.9%）、プラセボ群 46 例*中 3 例（6.5%）であった。フィラジル群の副作用は、頭痛 2 例（4.3%）、悪心 1 例（2.2%）、消化不良 1 例（2.2%）、下痢 1 例（2.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇 1 例（2.2%）、注射部位の紅斑 1 例（2.2%）であった。プラセボ群では、頭痛 2 例（4.3%）、そう痒症 1 例（2.2%）、不眠症 1 例（2.2%）であった。

・重篤な副作用及び死亡はフィラジル群では認められなかった。

*二重盲検期プラセボ群に割り付けられた 1 例は発作が重症化したため、プラセボ投与前にフィラジンを投与したことから、安全性解析においてプラセボ群から除外され、非盲検下投与として扱った。なお、この 1 例を含む非盲検下で初回発作に対してフィラジンを投与した 6 例では、有害事象は認められなかった。

〈二重盲検期 + 非盲検継続投与期〉

・フィラジルとの因果関係を否定できない有害事象（副作用）は、フィラジンを投与した発作のうち 1 回目の発作で 88 例中 12 例（13.6%）、2 回目の発作で 70 例中 5 例（7.1%）、3 回目の発作で 55 例中 3 例（5.5%）、4 回目の発作で 37 例中 3 例（8.1%）、5 回目の発作で 31 例中 2 例（6.5%）であった。主な事象は、頭痛 6 件、精神的機能障害 3 件、下痢 2 件、悪心 2 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件であった。

・重篤な副作用が 2 例 [不整脈 31 例中 1 例（3.2%）、非心臓性胸痛 37 例中 1 例（2.7%）] に認められ、うち 1 例（不整脈）が投与中止となった。

・死亡（心筋梗塞）が 1 例認められたが、治験薬との因果関係はなしとされた。

安全性の結果

副作用発現状況

〈二重盲検期〉

	フィラジル群	プラセボ群
安全性解析対象例数	46	46
副作用発現例数 (%)	5 (10.9)	3 (6.5)
下痢	1 (2.2)	0
悪心	1 (2.2)	0
消化不良	1 (2.2)	0
頭痛	2 (4.3)	2 (4.3)
注射部位紅斑	1 (2.2)	0
ALT 増加	1 (2.2)	0
そう痒症	0	1 (2.2)
不眠症	0	1 (2.2)

MedDRA/ver8.1

注射部位反応

〈二重盲検期〉

・注射部位反応は、フィラジル群 46 例全例 (100%) に認められ、最も多かったのは紅斑であった。重篤な有害事象として報告された注射部位反応はなかった。

フィラジル投与後に発現した注射部位反応

〈二重盲検期〉

	フィラジル群 (46 例)			プラセボ群 (46 例)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
注射部位反応	7 (15.2)	33 (71.7)	6 (13.0)	14 (30.4)	3 (6.5)	2 (4.3)
紅斑	7 (15.2)	32 (69.6)	6 (13.0)	10 (21.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
腫脹	23 (50.5)	16 (34.8)	3 (6.5)	9 (19.6)	2 (4.3)	0
熱感	12 (26.1)	7 (15.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	0
そう痒	12 (26.1)	6 (13.0)	1 (2.2)	0	0	0
温感	18 (39.1)	6 (13.0)	0	1 (2.2)	0	0
皮膚の疼痛	10 (21.7)	5 (10.9)	0	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.2)

〈二重盲検期 + 非盲検継続投与期〉

・注射部位反応は、初回～5 回目の発作治療全体で、94.6～98.2%に認められた。主な事象は、紅斑 (89.2～98.2%) 及び腫脹 (75.7～86.4%) であった。重篤な有害事象として報告された注射部位反応はなかった。

③海外第Ⅲ相二重盲検試験 (JE049-2102 試験) ¹²⁾

目的	I 型又は II 型の HAE 患者を対象として、フィラジルの皮下投与の有効性をトラネキサム酸経口薬* (フィルムコーティング錠を盲検化のためカプセルに封入した製剤) と比較する。 *本邦適応外
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検
対象	18 歳以上の I 型又は II 型 HAE 患者 74 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ I 型又は II 型 HAE の確定診断を受けた患者 ・ HAE による急性発作として、中等度から極めて重度の皮膚、腹部のいずれか又は両方の浮腫発作を発現した患者 (喉頭浮腫を発現した患者は除く)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ HAE 以外の血管性浮腫の患者 ・ 過去 1 カ月以内に別の治験に参加していた患者 ・ 冠動脈疾患、うっ血性心不全 (NYHA 3 以上) の患者 ・ 血清 CCR が 250 $\mu\text{mol/L}$ 以上の患者 ・ 妊娠中、授乳中の患者 ・ その他、治験責任医師が不適当と判断した患者
試験方法	<p>皮膚・腹部の発作 (中等度～極めて重度) を発現した患者を無作為に 2 群に割り付け、発作が中等度以上になった後 6 時間以内に、フィラジル 30 mg を単回皮下投与 (36 例) 又はトラネキサム酸 1 回 1,000 mg、1 日 3 回、2 日間を経口投与 (38 例) した (フィラジル群にはプラセボの経口投与、トラネキサム酸群にはプラセボの皮下投与を実施)。投与後、14 \pm 2 日まで観察し有効性と安全性を評価した。</p> <pre> graph LR A[スクリーニング] --> B["皮膚・腹部の発作 (中等度～極めて重度)"] B --> C["フィラジル群 30mg単回皮下投与 36例"] B --> D["トラネキサム酸群 1回 1,000mg、1日3回×2日間経口投与 38例"] C -- "投与後 14±2日" --> E[有効性及び安全性の評価] D --> E </pre>
主要評価項目	<p>皮膚、腹部の発作に伴う「皮膚の腫脹」「皮膚の疼痛」「腹痛」の 3 症状のうち、VAS スコアに基づく主要症状の治験薬投与から症状緩和*までの時間</p> <p>*症状緩和の開始は、欠測値を含まない 3 回の連続した測定時点のすべてで主要症状の VAS スコアが治験薬投与前 (X) から $6/7X - 16$ 未満まで低下 (X が 30 mm 以上の場合)、又は 68% 低下 (X が 30 mm 未満の場合) した最初の時点と定義した。</p>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 被験薬投与 4 時間後の奏効率 ・ VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失[†]までの時間 ‡ ほぼ完全な症状消失とは、すべての VAS スコアが 10 mm 未満となった状態と定義した。 ・ 治験担当医師による包括的改善度[‡] ‡ 改善度を「著明改善」「改善」「軽度改善」「変化なし」「軽度悪化」「悪化」「著明悪化」の 7 段階で評価 ・ 安全性など
統計解析手法	<p>有効性の解析は intent-to-treat (ITT) 集団を対象とした。VAS スコアに基づく主要症状の治験薬投与から症状緩和までの時間及びほぼ完全な症状消失までの時間を Kaplan-Meier 法で算出し、フィラジル群とトラネキサム酸群の差を log rank 検定の Wilcoxon 法を用いて解析した。被験薬投与 4 時間後の奏効率のフィラジル群とトラネキサム酸群の差は Fisher の直接確率検定を用いて解析した。有意水準は両側 5% とした。</p>
データカットオフ	2008 年 3 月 31 日 (最後の被験者の追跡調査来院日)

有効性の結果	<p>[主要評価項目] フィラジル群 35 例全例 (100%)、トラネキサム酸群 36 例中 34 例 (94.4%) で症状緩和が得られた。VAS スコアに基づく主要症状の治験薬投与から症状緩和までの時間 (中央値) *は、フィラジル群 2.0 時間、トラネキサム酸群 12.0 時間でありフィラジル群で有意に短かった (p<0.001、log rank 検定の Wilcoxon 法)。</p> <p>[副次評価項目] ・ 被験薬投与 4 時間後の奏効率 投与 4 時間後の奏効率は、フィラジル群 35 例中 28 例 (80.0%)、トラネキサム酸群 36 例中 11 例 (30.6%) であり、フィラジル群で有意に高率であった (p <0.001、Fisher の直接確率検定)。 ・ VAS スコアに基づくほぼ完全な症状消失までの時間 ほぼ完全な症状消失までの時間の中央値*は、フィラジル群 10.0 時間、トラネキサム酸群 51.0 時間であり、フィラジル群で有意に短かった (p <0.001、log rank 検定の Wilcoxon 法)。 ・ 治験担当医師による包括的改善度 投与 4 時間後の包括的改善度を評価したところ、「著明改善」はフィラジル群 36 例中 18 例 (50.0%)、トラネキサム酸群 38 例中 3 例 (7.9%)、「改善」はフィラジル群 36 例中 15 例 (41.7%)、トラネキサム酸群 38 例中 7 例 (18.4%) であった。 * Kaplan-Meier 法による推定値</p>																																							
安全性の結果	<p>・ 被験薬との因果関係を否定できない有害事象 (副作用) は、フィラジル群 5 例 (13.9%)、トラネキサム酸群 4 例 (10.5%) であった。 ・ トラネキサム酸群で 1 例死亡 (大動脈弁硬化症、心突然死) が認められたが、被験薬との因果関係はなしとされた。フィラジル群で死亡は認められなかった。 ・ 重篤な副作用、投与中止例はいずれの群でも認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現状況</p> <table border="1" data-bbox="459 965 1374 1503"> <thead> <tr> <th></th> <th>フィラジル群</th> <th>トラネキサム酸群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全性解析対象例数</td> <td>36</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数 (%)</td> <td>5 (13.9)</td> <td>4 (10.5)</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>0</td> <td>1 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>遺伝性血管性浮腫の悪化 又は再発</td> <td>2 (5.6)</td> <td>1 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>0</td> <td>1 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>無力症</td> <td>1 (2.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>熱感</td> <td>0</td> <td>1 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>1 (2.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>注射部位反応</td> <td>2 (5.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>高窒素血症</td> <td>0</td> <td>1 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>咳嗽</td> <td>0</td> <td>1 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>1 (2.8)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/ver8.1</p>		フィラジル群	トラネキサム酸群	安全性解析対象例数	36	38	副作用発現例数 (%)	5 (13.9)	4 (10.5)	貧血	0	1 (2.6)	遺伝性血管性浮腫の悪化 又は再発	2 (5.6)	1 (2.6)	嘔吐	0	1 (2.6)	無力症	1 (2.8)	0	熱感	0	1 (2.6)	注射部位疼痛	1 (2.8)	0	注射部位反応	2 (5.6)	0	高窒素血症	0	1 (2.6)	咳嗽	0	1 (2.6)	発疹	1 (2.8)	0
	フィラジル群	トラネキサム酸群																																						
安全性解析対象例数	36	38																																						
副作用発現例数 (%)	5 (13.9)	4 (10.5)																																						
貧血	0	1 (2.6)																																						
遺伝性血管性浮腫の悪化 又は再発	2 (5.6)	1 (2.6)																																						
嘔吐	0	1 (2.6)																																						
無力症	1 (2.8)	0																																						
熱感	0	1 (2.6)																																						
注射部位疼痛	1 (2.8)	0																																						
注射部位反応	2 (5.6)	0																																						
高窒素血症	0	1 (2.6)																																						
咳嗽	0	1 (2.6)																																						
発疹	1 (2.8)	0																																						

試験におけるトラネキサム酸経口薬は、国内承認外の効能又は効果、用法及び用量が含まれている。

トラネキサム酸錠の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

【効能・効果】

- 全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向
 (白血病、再生不良性貧血、紫斑病等、及び手術中・術後の異常出血)
- 局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血
 (肺出血、鼻出血、性器出血、腎出血、前立腺手術中・術後の異常出血)
- 下記疾患における紅斑・腫脹・そう痒等の症状
 湿疹及びその類症、蕁麻疹、薬疹・中毒疹
- 下記疾患における咽頭痛・発赤・充血・腫脹等の症状
 扁桃炎、咽喉頭炎
- 口内炎における口内痛及び口内粘膜アフター

【用法・用量】

トラネキサム酸として、通常成人1日750～2,000mgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
 トランサミン電子化された添付文書 2013年4月改訂(第10版)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 国内第Ⅲ相非盲検試験 (TAK-667-3001 試験)¹³⁾

目的	I型又はII型の急性発作を発現した日本人小児及び青年HAE患者を対象として、フィラジルの安全性、有効性及び薬物動態を検討する。																																	
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化																																	
対象	<p>HAEの急性発作を発現した2歳以上18歳未満の日本人小児及び青年患者2例(思春期/思春期後1例、思春期前1例。いずれもTanner分類による。)</p> <p style="text-align: center;">Tanner 分類 (性成熟度分類: 1; 思春期前、2~5; 思春期/思春期後)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>分類</th> <th>女性の乳房</th> <th>女性の陰毛*</th> <th>男性外性器</th> <th>男性の陰毛*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 思春期前</td> <td>思春期前 乳頭のみ突出</td> <td>陰毛なし</td> <td>幼児型</td> <td>陰毛なし</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>蕾の時期 乳房、乳頭がややふくらみ、乳頭輪径が拡大</td> <td>長くやや黒さを増したうぶ毛様の真っ直ぐなまたはややカールした陰毛を認める (女兒:主として大陰唇にそって見られる)</td> <td>陰囊、睾丸は大きさを増し、陰囊はきめ細かくなり、赤みを帯びる</td> <td>長くやや黒さを増したうぶ毛様の真っ直ぐなまたはややカールした陰毛を認める (男児:陰茎基始部に見られる)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>乳房、乳頭輪は更にふくらみを増すが、両者は同一平面上にある</td> <td>陰毛は黒さを増し、硬くカールして、まばらに恥骨結合部に広がる</td> <td>陰茎は長くなり、やや太くなる。陰囊、睾丸はさらに大きさを増す</td> <td>陰毛は黒さを増し、硬くカールして、まばらに恥骨結合部に広がる</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>乳頭、乳頭輪が乳房の上に第二の隆起を作る</td> <td>陰毛は硬くカールして、量、濃さを増し、成人様となるが、大腿中央部までは広がっていない</td> <td>陰茎は長く、太くなり、亀頭が発育する。陰囊、睾丸はさらに大きさを増し、陰囊は黒ずんでくる</td> <td>陰毛は硬くカールして、量、濃さを増し成人様となるが、大腿中央部までは広がっていない</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>成人型、乳頭のみ突出して乳房、乳頭輪は同一平面となる</td> <td>成人型、陰毛は大腿部まで拡がり逆三角形となる</td> <td>成人型となり、大きさを増すことはない</td> <td>成人型、陰毛は大腿部まで拡がり逆三角形となる</td> </tr> </tbody> </table> <p>※本試験において、陰毛の発達は治験担当医師に指針を提供することを意図とし、Tanner分類2度への進行の根拠としては使用していない。</p>				分類	女性の乳房	女性の陰毛*	男性外性器	男性の陰毛*	1 思春期前	思春期前 乳頭のみ突出	陰毛なし	幼児型	陰毛なし	2	蕾の時期 乳房、乳頭がややふくらみ、乳頭輪径が拡大	長くやや黒さを増したうぶ毛様の真っ直ぐなまたはややカールした陰毛を認める (女兒:主として大陰唇にそって見られる)	陰囊、睾丸は大きさを増し、陰囊はきめ細かくなり、赤みを帯びる	長くやや黒さを増したうぶ毛様の真っ直ぐなまたはややカールした陰毛を認める (男児:陰茎基始部に見られる)	3	乳房、乳頭輪は更にふくらみを増すが、両者は同一平面上にある	陰毛は黒さを増し、硬くカールして、まばらに恥骨結合部に広がる	陰茎は長くなり、やや太くなる。陰囊、睾丸はさらに大きさを増す	陰毛は黒さを増し、硬くカールして、まばらに恥骨結合部に広がる	4	乳頭、乳頭輪が乳房の上に第二の隆起を作る	陰毛は硬くカールして、量、濃さを増し、成人様となるが、大腿中央部までは広がっていない	陰茎は長く、太くなり、亀頭が発育する。陰囊、睾丸はさらに大きさを増し、陰囊は黒ずんでくる	陰毛は硬くカールして、量、濃さを増し成人様となるが、大腿中央部までは広がっていない	5	成人型、乳頭のみ突出して乳房、乳頭輪は同一平面となる	成人型、陰毛は大腿部まで拡がり逆三角形となる	成人型となり、大きさを増すことはない	成人型、陰毛は大腿部まで拡がり逆三角形となる
分類	女性の乳房	女性の陰毛*	男性外性器	男性の陰毛*																														
1 思春期前	思春期前 乳頭のみ突出	陰毛なし	幼児型	陰毛なし																														
2	蕾の時期 乳房、乳頭がややふくらみ、乳頭輪径が拡大	長くやや黒さを増したうぶ毛様の真っ直ぐなまたはややカールした陰毛を認める (女兒:主として大陰唇にそって見られる)	陰囊、睾丸は大きさを増し、陰囊はきめ細かくなり、赤みを帯びる	長くやや黒さを増したうぶ毛様の真っ直ぐなまたはややカールした陰毛を認める (男児:陰茎基始部に見られる)																														
3	乳房、乳頭輪は更にふくらみを増すが、両者は同一平面上にある	陰毛は黒さを増し、硬くカールして、まばらに恥骨結合部に広がる	陰茎は長くなり、やや太くなる。陰囊、睾丸はさらに大きさを増す	陰毛は黒さを増し、硬くカールして、まばらに恥骨結合部に広がる																														
4	乳頭、乳頭輪が乳房の上に第二の隆起を作る	陰毛は硬くカールして、量、濃さを増し、成人様となるが、大腿中央部までは広がっていない	陰茎は長く、太くなり、亀頭が発育する。陰囊、睾丸はさらに大きさを増し、陰囊は黒ずんでくる	陰毛は硬くカールして、量、濃さを増し成人様となるが、大腿中央部までは広がっていない																														
5	成人型、乳頭のみ突出して乳房、乳頭輪は同一平面となる	成人型、陰毛は大腿部まで拡がり逆三角形となる	成人型となり、大きさを増すことはない	成人型、陰毛は大腿部まで拡がり逆三角形となる																														
主な登録基準	I型又はII型のHAEの確定診断を受けた患者 今回のHAE発作発現時の体重が12 kg以上である者 皮膚、腹部、及び/又は喉頭(喉頭と咽頭を含む)のHAE発作を発現した者。ただし、発作の重症度は問わない。																																	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 喉頭あるいは上気道の重度の浮腫発作を生じた患者 ・ HAE以外の血管性浮腫の患者 ・ 過去30日以内に他の治験に参加していた患者 ・ その他、治験担当医師が不適当と判断した患者 																																	

<p>試験方法</p>	<p>発作発現から12時間以内に、1回の発作症状に対して、ベースライン時に測定した体重に基づいて選択された5段階の体重区分別投与量(最大30 mg)のフィラジルを原則として腹部に皮下投与した。投与後6時間までの1時間ごと、投与8時間後に有効性を評価し、投与0.5、0.75、1、2、3、4、5、6、8時間後、投与24～48時間後、投与8日目に安全性を評価した。発作症状が十分に緩和しない場合又は悪化した場合は、初回投与から48時間以内において6時間以上の間隔をあけて最大2回の追加投与を可能とした。</p> <p>初回の発作症状が回復した後、同一被験者において新規に発現した2回目以降の発作(初回発作と合わせて計3回の発作)に対して、被験者及び両親/法的保護者の了承が得られた場合、フィラジルを追加投与した。ただし、前回の発作に対するフィラジルの初回投与から7日間以上経過した後に皮膚、腹部又は喉頭浮腫の急性発作が発現した場合に投与可能とした。当該発作に対する投与量及び投与方法は初回発作時と同一とした。初回発作の投与は、治験実施医療機関で治験担当医師の指示のもと、医療従事者又は被験者本人もしくは家族等の介護者が行った。医療従事者以外による投与は、被験者及び両親/法的保護者の了承が得られ、教育訓練を受けた投与者に対して治験担当医師が適切と判断した場合に、被験者又はその家族等の介護者が医療従事者の監督下で実施した。特に2回目以降の発作に対する投与は、可能な限り、治験実施医療機関で医療従事者の監督下で被験者本人もしくは家族等の介護者が実施した。</p> <p style="text-align: center;">体重区分別投与量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">体重*</th> <th style="text-align: center;">フィラジル投与量 (薬液量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">12～25 kg</td> <td style="text-align: center;">10 mg (1.0 mL)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">26～40 kg</td> <td style="text-align: center;">15 mg (1.5 mL)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">41～50 kg</td> <td style="text-align: center;">20 mg (2.0 mL)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">51～65 kg</td> <td style="text-align: center;">25 mg (2.5 mL)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">66 kg 以上</td> <td style="text-align: center;">30 mg (3.0 mL)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">*各体重間は、小数点1位を四捨五入し計算する。</p>	体重*	フィラジル投与量 (薬液量)	12～25 kg	10 mg (1.0 mL)	26～40 kg	15 mg (1.5 mL)	41～50 kg	20 mg (2.0 mL)	51～65 kg	25 mg (2.5 mL)	66 kg 以上	30 mg (3.0 mL)
体重*	フィラジル投与量 (薬液量)												
12～25 kg	10 mg (1.0 mL)												
26～40 kg	15 mg (1.5 mL)												
41～50 kg	20 mg (2.0 mL)												
51～65 kg	25 mg (2.5 mL)												
66 kg 以上	30 mg (3.0 mL)												
<p>主要評価項目</p>	<p>[安全性] ・注射部位反応を含む、有害事象の頻度及び程度(重症度)</p>												

副次評価項目

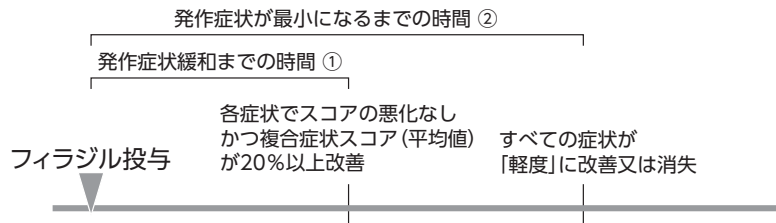
[有効性]

(1) 治験担当医師又は被験者の評価に基づく発作症状緩和*¹までの時間(①③)及び発作症状が最小になるまでの時間(②④)

・ 全被験者(2歳以上18歳未満)：皮膚、腹部及び喉頭浮腫の急性発作に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価

*¹各症状でスコアの悪化なしかつ複合症状スコア(平均値)が20%以上改善と定義した。

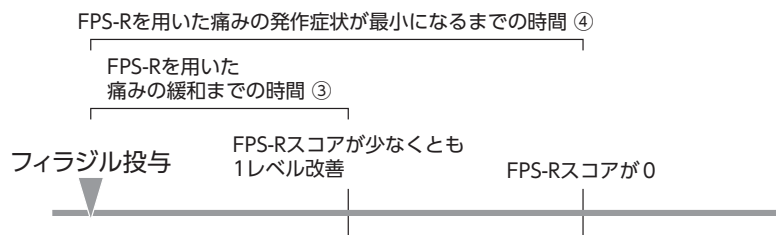
[発作症状緩和までの時間、発作症状が最小になるまでの時間の定義]



・ 痛みの評価尺度(FPS-R：Faces Pain Scale-Revised)を用いた被験者の評価によるスコア(4歳以上18歳未満の被験者)：痛みの緩和*²までの時間(③)及び痛みの発作症状が最小になるまでの時間(④)

*²FPS-Rスコアが少なくとも1レベル改善と定義した。

[FPS-Rを用いた痛みの緩和までの時間、痛みの発作症状が最小になるまでの時間の定義]



[症状スコア及び複合症状スコア]

症状スコア：0 = なし(無症状)、1 = 軽度(日常生活の制限なし)、2 = 中等度(中等度の日常生活の制限あり)、3 = 重度(重度な日常生活の制限あり)、4 = 極めて重度(極めて重度な日常生活の制限あり)

複合症状スコア：下記8症状又は13症状の症状スコアの平均値

※皮膚及び/又は腹部に分類される発作については、8症状(腹部圧痛、悪心、嘔吐(2時間を通じて)、下痢(2時間を通じて)、皮膚の疼痛、皮膚の紅斑、皮膚刺激、皮膚の腫脹)、喉頭発作については、治験担当医師は、13症状(腹部圧痛、悪心、嘔吐(2時間を通じて)、下痢(2時間を通じて)、皮膚の疼痛、皮膚の紅斑、皮膚刺激、皮膚の腫脹、嚥下障害、声の変化、呼吸困難、喘鳴、窒息)それぞれを症状スコアで評価する。

[FPS-R (表情であらわす痛みの評価尺度)]



IASP_Faces Pain Scale-Revised (<https://www.iasp-pain.org/resources/faces-pain-scale-revised/>)
2022年6月閲覧、を参考に作成

(2) 治験担当医師及び被験者の評価に基づく最初の発作症状改善までの時間

(3) 救済治療の実施状況

(4) 本剤の皮下投与2時間後から4時間後に、治験担当医師の評価による症状スコアに基づく発作症状の重症度が悪化した被験者の割合

副次評価項目	<p>[安全性]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安静時12誘導心電図パラメータのベースラインとの比較 ・ バイタルサイン測定値のベースラインとの比較 ・ 臨床検査値(血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査)のベースラインとの比較 ・ 生殖ホルモン濃度のベースラインとの比較 ・ 免疫原性(抗イカチバント抗体の有無)のベースラインとの比較 <p>[薬物動態]</p> <p>本剤を投与した初回発作に対する本剤の初回皮下投与後0.5、1.0、2.0及び4.0時間におけるイカチバント及び主要代謝物(M1及びM2)の血漿中濃度</p>
統計解析方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象はMedDRAで読み替え、器官別大分類及び基本語を、フィラジルを投与した発作ごと及び全体で要約した。 ・ 治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者を対象として、フィラジルを投与した発作ごとに、有効性の評価項目を要約した。症例数が少ないため、統計学的推測(統計的検定や信頼区間の算出)は実施しなかった。
安全性の結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 注射部位反応を除く副作用はみられなかった。 ・ 注射部位反応は2例全例(100%)に認められ、いずれも軽度又は中等度の注射部位反応がみられた。思春期前1例では、初回投与で投与4時間後に軽度の紅斑がみられたが、投与14時間後までに消失した。2回目の発作に対する投与で投与1時間後に軽度の紅斑及び軽度の腫脹がみられたが、投与4時間後までに消失した。3回目の発作に対する投与では、注射部位反応はみられなかった。思春期/思春期後1例で、投与1時間後に中等度の紅斑、中等度の腫脹及び軽度の熱感がみられたが、退院時まで消失した。 ・ 生殖ホルモン濃度、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。 ・ 免疫原性について、フィラジル投与後のいずれの時点でも本剤の抗体反応が陽性の被験者はみられなかった。

有効性の結果	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤を投与された4歳未満の患者はいなかった。 ・思春期前1例は、試験期間中さらに2回新規のHAE発作が発現したため、2回目及び3回目の発作に対して治験薬が追加投与された。1回の発作に対して最大2回の追加投与が可能であったが、すべての発作に対して本剤は1回のみ投与された。 			
	(1) 治験担当医師又は被験者の評価に基づく発作症状緩和までの時間及び発作症状が最小になるまでの時間 症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状緩和までの時間及び発作症状が最小になるまでの時間(最大の解析対象集団)			
		本剤を投与した発作	発作症状緩和までの時間	発作症状が最小になるまでの時間
	思春期／ 思春期後の1例	1回目	0.9	0.9
	思春期前の1例	1回目	1.0	1.0
		2回目	1.0	1.0
		3回目	1.0	1.0
	FPS-Rを用いた患者(4歳以上)の評価による痛みの緩和までの時間及び発作症状が最小になるまでの時間(最大の解析対象集団)			
		本剤を投与した発作	痛みの緩和までの時間	発作症状が最小になるまでの時間
	思春期／ 思春期後の1例	1回目	0.9	0.9
思春期前の1例	1回目	1.0	1.0	
	2回目	1.0	1.0	
	3回目	1.0	1.0	
(2) 治験担当医師及び被験者の評価に基づく最初の発作症状改善までの時間				
		治験医師の評価	患者の評価	
	本剤を投与した発作	最初の発作症状改善までの時間	最初の発作症状改善までの時間	
思春期／ 思春期後の1例	1回目	0.3	0.3	
思春期前の1例	1回目	1.0	1.0	
	2回目	1.0	1.0	
	3回目	1.0	1.0	
(3) 救済治療が実施された患者はいなかった。				
(4) 本剤の皮下投与2時間後から4時間後に、治験担当医師の評価による症状スコアに基づく発作症状の重症度が悪化した被験者の割合 初回投与の2例及び思春期前の1例における追加投与において、発作症状の重症度は悪化しなかった。				

2) 海外第Ⅲ相非盲検試験 (HGT-FIR-086 試験) (外国人データ)¹⁴⁾

目的	I型又はII型の小児及び青年のHAE患者を対象として、フィラジルを皮下投与したときの薬物動態、忍容性及び安全性(生殖ホルモン濃度に及ぼす影響を含む)を検討する。また、有効性につき評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化、単群
対象	HAEI型又はII型の確定診断を有する2歳以上18歳未満の外国人小児及び青年患者32例(思春期前11例、思春期/思春期後21例。いずれもTanner分類*による。) *V.5.(5)1国内第Ⅲ相非盲検試験(TAK-667-3001試験)「試験概要」の「対象」参照。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・I型又はII型HAEの確定診断を受けた患者 ・皮膚、腹部又は喉頭浮腫のHAEの急性発作を発現した思春期前及び思春期/思春期後の患者 ・HAEの急性発作を発現していない状態でフィラジル投与対象となる思春期/思春期後のHAEの患者 ※スクリーニング時に思春期前に分類された被験者については、フィラジルの投与対象となった初回発作の来院時の治験薬投与前に思春期の状態を再評価した。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・HAE以外の血管性浮腫と診断された者 ・過去30日以内又は本試験期間中に別の治験に参加していた者 ・心機能に著しく支障をきたす先天性又は後天性の心臓異常のある者 ・フィラジル投与前90日以内にホルモン避妊薬を使用した者 ・フィラジル投与前90日以内にアンドロゲン(スタノゾロール、ダナゾール、オキサンドロロン、メチルテストステロン、テストステロンなど)を使用した者 ・妊娠中又は授乳中の者 ・思春期の状態の判定を妨げる健康状態の者
試験方法	スクリーニング基準を満たしたが、HAEの急性発作を発現していない状態の思春期/思春期後の被験者に本剤を投与し、薬物動態及び安全性/忍容性を評価した。思春期/思春期後の最初の4例(発作の発現の有無を問わない)は、フィラジル0.4 mg/kg (最大投与量30 mg)を皮下投与し、薬物動態、安全性/忍容性及び有効性(該当する場合)についてデータ安全性モニタリング委員会(DSMB)で評価した。DSMBによる最初の4例の評価が終了した後、結果に従い思春期/思春期後の被験者の組入れを継続、かつ思春期/思春期後の被験者の2回目及び3回目のHAEの発作に対する治療を行うとともに、思春期前の被験者の組入れを開始した。 発作症状に対し、フィラジル0.4 mg/kg (最大投与量30 mg)を単回皮下投与し、投与8時間まで、24時間後、48時間後、投与8日目、90日目、6ヵ月後に評価した。実質的な試験参加期間は、投与日を1日目として、追跡調査期間が終了するまでの最短90日間とした。フィラジル初回投与(発作の発現の有無を問わない)後にHAEの急性発作を発現した思春期/思春期後の被験者に対しては、最大3回の発作まで投与を継続した。 初回投与は治験実施医療機関で医療従事者が実施し、2回目以降は、治験実施医療機関での医療従事者による投与、又は自宅での在宅医療提供者、両親/法的保護者/介護者による投与もしくは被験者による自己投与を選択することを可能とした。
主要評価項目	[薬物動態(推定値)] t_{max} 、 C_{max} 、 CL/F 、 AUC_4 、 AUC_t 、 AUC_{∞} 、 V_z/F 及び $t_{1/2z}$ [忍容性及び安全性] <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・各評価項目(身体検査、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、免疫原性など) ・注射部位反応(紅斑、腫脹、皮膚の疼痛、熱感、そう痒、及び温感)

注)本試験は、一部国内承認外の用法及び用量を含む。

<p>副次評価項目</p>	<p>[有効性(HAEの初回発作に対してフィラジルを投与した患者のみ)]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HAEの急性発作に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状緩和までの時間及び発作症状が最小になるまでの時間** ・痛みの評価尺度(FPS-R)を用いた被験者の評価による痛みの緩和までの時間及び痛みの発作症状が最小になるまでの時間(4歳以上)** <p>**V.5.(5)1国内第Ⅲ相非盲検試験(TAK-667-3001試験)「試験概要」の「副次評価項目」参照。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・痛みの評価尺度(FLACC: Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability)を用いた治験担当医師の評価による痛みの緩和[†]までの時間及び痛みの発作症状が最小になるまでの時間(4歳未満) <p>[†]FLACCの総スコアが20%以上改善と定義した。</p> <p>[FLACCを用いた痛みの緩和までの時間、痛みの発作症状が最小になるまでの時間の定義]</p>  <p>FLACCを用いた痛みの発作症状が最小になるまでの時間</p> <p>FLACCを用いた痛みの緩和までの時間</p> <p>フィラジル投与</p> <p>FLACCの総スコアが20%以上改善</p> <p>FLACCスコアが0(または疼痛なし)</p> <p>FLACC (小児の行動から評価する痛みの評価尺度)</p> <table border="1" data-bbox="470 851 1396 1299"> <thead> <tr> <th rowspan="2">カテゴリー</th> <th colspan="3">スコアリング</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表情</td> <td>無表情または笑顔</td> <td>時折しかめっ面、眉を潜めている、うつむく、無関心</td> <td>頻繁または持続的なしかめっ面、歯ざしり、戦慄</td> </tr> <tr> <td>下肢</td> <td>正常肢位またはリラックス</td> <td>落ち着きがない、じっとしてられない、緊張</td> <td>足を蹴る、突っ張る</td> </tr> <tr> <td>活動性</td> <td>おとなしく横になっている、正常位、容易に動く</td> <td>じっとしていない、体位変換を繰り返す、緊張</td> <td>反り返る、硬直する、ひきつけ</td> </tr> <tr> <td>啼泣</td> <td>泣いていない</td> <td>うめく、めそめそ泣く、時折苦痛を訴える</td> <td>泣き続ける、悲鳴をあげる、泣きじゃくる、不満を訴え続ける</td> </tr> <tr> <td>安静度</td> <td>満足している、リラックス</td> <td>時々、タッチングや抱っこ、声かけをすると落ち着く、注意散漫になることもある</td> <td>慰めたり、安心させたりすることが困難</td> </tr> </tbody> </table> <p>それぞれの分類は0-2点で点数化され、合計0-10点の行動スコア評価となる copyright © 2002, The Regents of the University of Michigan. All Rights Reserved *日本語版FLACCは、筑波大学松石らが実施した翻訳を使用 (http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/e-ccm/research/PedTool/FLACC.html)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最初の発作症状改善までの時間 ・救済治療の実施状況 ・フィラジル投与2時間後から4時間後にHAEの発作症状の重症度が悪化した被験者数 	カテゴリー	スコアリング			0	1	2	表情	無表情または笑顔	時折しかめっ面、眉を潜めている、うつむく、無関心	頻繁または持続的なしかめっ面、歯ざしり、戦慄	下肢	正常肢位またはリラックス	落ち着きがない、じっとしてられない、緊張	足を蹴る、突っ張る	活動性	おとなしく横になっている、正常位、容易に動く	じっとしていない、体位変換を繰り返す、緊張	反り返る、硬直する、ひきつけ	啼泣	泣いていない	うめく、めそめそ泣く、時折苦痛を訴える	泣き続ける、悲鳴をあげる、泣きじゃくる、不満を訴え続ける	安静度	満足している、リラックス	時々、タッチングや抱っこ、声かけをすると落ち着く、注意散漫になることもある	慰めたり、安心させたりすることが困難
カテゴリー	スコアリング																											
	0	1	2																									
表情	無表情または笑顔	時折しかめっ面、眉を潜めている、うつむく、無関心	頻繁または持続的なしかめっ面、歯ざしり、戦慄																									
下肢	正常肢位またはリラックス	落ち着きがない、じっとしてられない、緊張	足を蹴る、突っ張る																									
活動性	おとなしく横になっている、正常位、容易に動く	じっとしていない、体位変換を繰り返す、緊張	反り返る、硬直する、ひきつけ																									
啼泣	泣いていない	うめく、めそめそ泣く、時折苦痛を訴える	泣き続ける、悲鳴をあげる、泣きじゃくる、不満を訴え続ける																									
安静度	満足している、リラックス	時々、タッチングや抱っこ、声かけをすると落ち着く、注意散漫になることもある	慰めたり、安心させたりすることが困難																									
<p>統計解析方法</p>	<p>[有効性データの解析対象集団]は、初回の発作及び2回目以降の発作に治験薬を投与された被験者と定義した。有効性の評価項目である発作症状緩和までの時間及び発作症状が最小になるまでの時間、4歳以上の被験者でのFPS-Rを用いた痛みの緩和までの時間及び痛みの発作症状が最小になるまでの時間、4歳未満の被験者での治験担当医師によるFLACCを用いた痛みの緩和までの時間及び痛みの発作症状が最小になるまでの時間に関して、中央値と95%信頼区間をKaplan-Meier法で算出した。</p> <p>発作症状緩和以前に救済治療を使用した被験者が5例以上であった場合、最初の救済治療使用までの期間をKaplan-Meier法で算出することとした。</p> <p>また、必要に応じて、投与前値からの変化量などの有効性評価項目を記述的に要約した。</p> <p>[安全性データの解析対象集団]は、治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者と定義した。</p> <p>有害事象は、MedDRA Ver16.0で読み替え、思春期の分類別に、器官別大分類及び基本語ごとに要約し、有害事象が発現した被験者数、発現頻度及び有害事象の総件数を要約した。</p> <p>[薬物動態]</p> <p>測定時点ごとの本剤の血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータを記述的に要約した。</p>																											

注)本試験は、一部国内承認外の用法及び用量を含む。

<p>安全性の結果</p>	<p>(主要評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は、全体で32例中13例(40.6%)にみられた。主な事象は、鼻咽頭炎及び上気道感染が各3例(9.4%)、アレルギー性結膜炎、結膜炎、歯痛、発熱、頭痛及び口腔咽頭痛が各2例(6.3%)であった。 初回投与での有害事象は32例中10例(31.3%)にみられた。2例以上でみられた有害事象は、上気道感染3例(9.4%)、結膜炎、鼻咽頭炎及び頭痛が各2例(6.3%)であった。 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、初回投与でみられた口内乾燥及び疲労1例(3.1%) (同一症例)であった。重篤な有害事象はみられなかった。 注射部位反応 初回投与では、注射部位反応は29例(90.6%)にみられた。最も発現頻度が高かった注射部位反応は紅斑27例(84.4%)及び腫脹22例(68.8%)であった。ほとんどの注射部位反応の重症度は、軽度又は中等度であった。重度の注射部位反応は思春期/思春期後2例(紅斑1例、紅斑、熱感、腫脹及び温感1例)にみられた。いずれも投与1時間後にみられたが、投与6時間後までに消失した。 2回目投与では、注射部位反応は9例全例に認められた。主な事象は、紅斑9例(100%)及び腫脹7例(77.8%)であった。重度の注射部位反応は思春期/思春期後の3例(紅斑1例、皮膚の疼痛2例)に認められた。重度の紅斑1例は、投与1時間後に認められ、投与2時間後までに消失した。重度の皮膚の疼痛のうち1例は投与1時間後に認められ、投与2時間後に消失し、他の1例は投与6時間後に認められ、投与8時間後までに消失した。 3回目投与では、注射部位反応は9例中8例(88.9%)に認められた。主な事象は、紅斑8例(88.9%)及び腫脹7例(77.8%)であった。重度の注射部位反応は、思春期/思春期後の1例(皮膚の疼痛、そう痒及び腫脹)に認められた。重度の皮膚の疼痛は投与1時間後に認められ、投与4時間後までに消失した。重度のそう痒は、投与2時間後に認められ、投与4時間後までに消失した。重度の腫脹は投与1時間後及び投与2時間後に認められ、投与4時間後に消失した。 バイタルサイン及び心電図、生殖ホルモン濃度、臨床検査値について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。免疫原性についても、フィラジル投与後のいずれの時点でも陽性の被験者は認められなかった。 																												
<p>有効性の結果</p>	<p>(副次評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> HAE急性発作に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状緩和までの時間 初回投与では、本解析対象の22例全例で発作症状の緩和が認められた。全体における発作症状緩和までの時間の中央値は1.0時間(95%信頼区間:1.0, 1.1)であった。思春期前(11例)では1.0時間(95%信頼区間:1.0, 2.0)、思春期/思春期後(11例)では1.0時間(95%信頼区間:1.0, 2.0)であった。 2回目投与では、9例全例で発作症状の緩和が得られた。発作症状緩和までの時間(中央値)は1.0時間(95%信頼区間:1.0, 2.3)であった。治験実施医療機関での投与(1例)では4.0時間、介護者等又は被験者による投与(8例)では1.0時間(95%信頼区間:1.0, 2.3)であった。 3回目投与では、8例全例で発作症状の緩和が得られた。発作症状緩和までの時間(中央値)は1.1時間(95%信頼区間:1.0, 3.0)であった。治験実施医療機関での投与(1例)では1.0時間、介護者等又は被験者による投与(7例)では1.1時間(95%信頼区間:1.0, 3.0)であった。 (中央値及び95%信頼区間は、Kaplan-Meier法による推定値) <p>症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状緩和までの時間のKaplan-Meierプロット(初回投与)(有効性データの解析対象集団)</p> <table border="1"> <caption>Estimated data from the Kaplan-Meier plot</caption> <thead> <tr> <th>投与後時間 (時間)</th> <th>思春期前 (達成割合)</th> <th>思春期/思春期後 (達成割合)</th> <th>全体 (達成割合)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>0.9</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>1.0</td> <td>0.45</td> <td>0.45</td> <td>0.45</td> </tr> <tr> <td>1.1</td> <td>0.35</td> <td>0.35</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <td>2.0</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>4.0</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table>	投与後時間 (時間)	思春期前 (達成割合)	思春期/思春期後 (達成割合)	全体 (達成割合)	0.0	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	0.45	0.45	0.45	1.1	0.35	0.35	0.35	2.0	0.1	0.1	0.1	4.0	0.1	0.1	0.1
投与後時間 (時間)	思春期前 (達成割合)	思春期/思春期後 (達成割合)	全体 (達成割合)																										
0.0	1.0	1.0	1.0																										
0.9	1.0	1.0	1.0																										
1.0	0.45	0.45	0.45																										
1.1	0.35	0.35	0.35																										
2.0	0.1	0.1	0.1																										
4.0	0.1	0.1	0.1																										

注)本試験は、一部国内承認外の用法及び用量を含む。

有効性の結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ HAEの急性発作に対する症状スコアを用いた治験担当医師の評価による発作症状が最小になるまでの時間 初回投与では、投与前の時点ですべての発作症状が軽度又は症状なしであった思春期／思春期後の1例は本解析から除外した。本解析対象の21例全例で発作症状が最小になった。全体における発作症状が最小になるまでの時間の中央値は1.1時間(95%信頼区間:1.0, 2.0)であった。思春期前(11例)では1.9時間(95%信頼区間:1.0, 2.0)、思春期／思春期後(10例)では1.0時間(95%信頼区間:1.0, 2.0)であった。 2回目投与では、7例全例で発作症状が最小になった。発作症状が最小になるまでの時間(中央値)は1.2時間(95%信頼区間:1.0, 2.0)であった。 3回目投与では、治験期間中に発作症状が改善しなかった2例を打ち切りとした。本解析対象の7例中5例(71.4%)で発作症状が最小になった。発作症状が最小になるまでの時間(中央値)は2.2時間(95%信頼区間:1.0, -)であった。 ・ 最初の発作症状改善までの時間 初回投与では、22例全例で最初の発作症状改善が認められた。全体における最初の発作症状改善までの時間(中央値)は1.0時間(95%信頼区間:0.8, 1.1)であった。思春期前の被験者では1.0時間(95%信頼区間:0.8, 1.3)、思春期／思春期後の被験者では1.0時間(95%信頼区間:0.6, 1.0)であった。 ・ 痛みの評価尺度(FPS-R)を用いた被験者の評価(4歳以上の患者) <ul style="list-style-type: none"> ①痛みの緩和までの時間 初回投与では、4歳以上の被験者20例のうち、投与前のFPS-Rスコアが0(疼痛なし)又は不明の5例は本解析から除外した。本解析対象の15例全例で痛みの緩和が認められた。全体における痛みの緩和までの時間の中央値は1.0時間(95%信頼区間:0.8, 1.0)であった。思春期前の被験者では0.9時間(95%信頼区間:0.8, 1.0)、思春期／思春期後の被験者では1.0時間(95%信頼区間:0.6, 1.0)であった。 ②痛みの発作症状が最小になるまでの時間 初回投与では、投与前のFPS-Rスコアが0の3例は本解析から除外した。本解析対象の16例では発作症状が最小になった。投与44時間後までにFPS-Rスコアが0(疼痛なし)まで改善しなかった1例はFPS-Rスコアによる評価を打ち切りとした。全体における発作症状が最小になるまでの時間の中央値は3.4時間(95%信頼区間:1.8, 5.3)であった。思春期前の被験者では2.4時間(95%信頼区間:1.9, 5.3)、思春期／思春期後の被験者では3.8時間(95%信頼区間:1.0, 6.8)であった。 2回目投与では、8例全例で発作症状が最小になった。発作症状が最小になるまでの時間(中央値)は2.5時間(95%信頼区間:1.0, 4.0)であった。 3回目投与では、8例中7例(87.5%)で発作症状が最小になった。発作症状が最小になるまでの時間(中央値)は14.9時間(95%信頼区間:3.8, 24.1)であった。 (以上、中央値及び95%信頼区間は、Kaplan-Meier法による推定値) ・ 痛みの評価尺度(FLACC)を用いた治験担当医師の評価(4歳未満) 投与前の数値が0であった1例を除外した本解析対象の1例における痛みの緩和までの時間は1.0時間であり、発作症状が最小になるまでの時間は1.0時間であった。 ・ 救済治療の実施状況 症状緩和前に救済治療を使用した被験者はいなかった。2回目投与では、思春期／思春期後の1例において、症状緩和後の投与19時間後にC1-INHを使用した。 ・ 本剤投与2時間後から4時間後にHAEの発作症状の重症度が悪化した被験者数 初回投与では、HAEの発作症状のうち、もっとも多くみられた症状は皮膚に関連する皮膚の疼痛及び腫脹であったが、本剤投与後に悪化はみられなかった。投与2時間後から4時間後に重症度が悪化した被験者は1例で、腹部圧痛が投与2時間後から4時間後に無症状から軽度悪化した、投与6時間後までに消失した。 2回目投与では、投与2時間後から4時間後に重症度が悪化した被験者はいなかった。 3回目投与では、2例で重症度の悪化が認められた。1例は腹部圧痛が投与2時間後から4時間後に軽度から中等度に悪化した、投与8時間後までに軽快した。もう1例は、下痢が投与2時間後から4時間後に無症状から軽度に、投与6時間後に中等度に悪化した、投与8時間後までに消失した。
--------	---

注)本試験は、一部国内承認外の用法及び用量を含む。

(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

「V.5. (6) 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」の項参照

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

承認条件：

遺伝性血管性浮腫の急性発作について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

実施予定の試験：

- ・ 一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）（実施中）

成人におけるHAEの急性発作の症状治療を適応とした本剤の安全性及び有効性データを収集する。

- ・ 特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）（実施予定）

2歳以上18歳未満のHAE患者における急性発作の症状治療を適応とした本剤の安全性及び有効性データを収集する。

(7) その他

海外第Ⅲ相臨床試験 (JE049-3101 試験)¹⁵⁾

目的	外国人 HAE 患者を対象として、フィラジル自己投与による急性発作治療の安全性を評価する。																						
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群																						
対象	18 歳以上の I 型又は II 型 HAE 患者 97 例																						
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ I 型又は II 型 HAE の確定診断を受けた患者 ・ フィラジルの自己投与が可能な患者 																						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ HAE 以外の血管性浮腫の患者 ・ 1 カ月以内に、フィラジル以外の治験薬を投与されたことがある患者 ・ 症候性冠動脈疾患（特に不安定狭心症又は重度の冠動脈疾患）の既往がある患者 ・ 妊娠中、授乳中の患者 ・ 治験責任医師が不相当と判断した患者 																						
試験方法	HAE の急性発作時に、患者自身でフィラジル 30 mg を単回皮下投与し、安全性及び有効性を評価した。症状が十分に緩和しない場合又は悪化した場合は、投与後 6 時間から 48 時間以内は、6 時間以上の間隔をあけて最大 3 回まで追加投与可能とした。																						
主要評価項目	[安全性] 有害事象																						
副次評価項目	[有効性] 発作が十分回復したか、又は発作が消失したかを示す投与 48 時間後の評価* *被験者自身により行われた症状の評価。「症状は消失しましたか?」「症状は十分に回復しましたか?」の質問への「はい」「いいえ」「不明」の3つの回答を示した。																						
その他の評価項目	フィラジルの自己投与に関する満足度 (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication: TSQM)																						
統計解析手法	有害事象を MedDRA 器官別大分類及び基本語により要約した。 投与 48 時間の各種 VAS スコアの変化量を算出し、また、TSQM の一覧表を作成した。																						
データカットオフ	2011 年 6 月 22 日 (最後の被験者の治験終了日)																						
安全性の結果	<p>フィラジルの自己投与との因果関係を否定できない有害事象(副作用)は、97 例中 7 例(7.2%)に認められ、HAE の悪化又は再発 2 例(2.1%)、熱感 1 例(1.0%)、注射部位刺激感 1 例(1.0%)、頭痛 2 例(2.1%)、紅斑 1 例(1.0%)であった。重篤な副作用、投与中止例、死亡は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現状況</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>安全性解析対象例数</td> <td>97 例</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数 (%)</td> <td>7 (7.2)</td> </tr> <tr> <td>先天性, 家族性および遺伝性障害</td> <td>2 (2.1)</td> </tr> <tr> <td>遺伝性血管性浮腫の悪化又は再発</td> <td>2 (2.1)</td> </tr> <tr> <td>全身障害および投与局所様態</td> <td>2 (2.1)</td> </tr> <tr> <td>熱感</td> <td>1 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>注射部位刺激感</td> <td>1 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>2 (2.1)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>2 (2.1)</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td>1 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>紅斑</td> <td>1 (1.0)</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/ver 8.1</p>	安全性解析対象例数	97 例	副作用発現例数 (%)	7 (7.2)	先天性, 家族性および遺伝性障害	2 (2.1)	遺伝性血管性浮腫の悪化又は再発	2 (2.1)	全身障害および投与局所様態	2 (2.1)	熱感	1 (1.0)	注射部位刺激感	1 (1.0)	神経系障害	2 (2.1)	頭痛	2 (2.1)	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	紅斑	1 (1.0)
安全性解析対象例数	97 例																						
副作用発現例数 (%)	7 (7.2)																						
先天性, 家族性および遺伝性障害	2 (2.1)																						
遺伝性血管性浮腫の悪化又は再発	2 (2.1)																						
全身障害および投与局所様態	2 (2.1)																						
熱感	1 (1.0)																						
注射部位刺激感	1 (1.0)																						
神経系障害	2 (2.1)																						
頭痛	2 (2.1)																						
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)																						
紅斑	1 (1.0)																						
有効性の結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ フィラジルの自己投与 48 時間後、被験者自身により行われた症状の評価 (97 例) では、「症状は消失しましたか?」の質問に対し、「はい」が 79 例(81.4%)、「いいえ」が 13 例(13.4%)、不明が 5 例(5.2%)であった。また、「症状は十分に回復しましたか?」の質問に対し、「はい」が 75 例(77.3%)、「いいえ」が 18 例(18.6%)、不明が 4 例(4.1%)であった。 																						
その他の評価項目の結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ TSQM による満足度の回答では、82 例(84.5%)が「満足した」又は「非常に満足した」と回答した。また、81 例(83.5%)は「自己投与は簡単であった」又は「自己投与は非常に簡単であった」と回答した。 																						

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

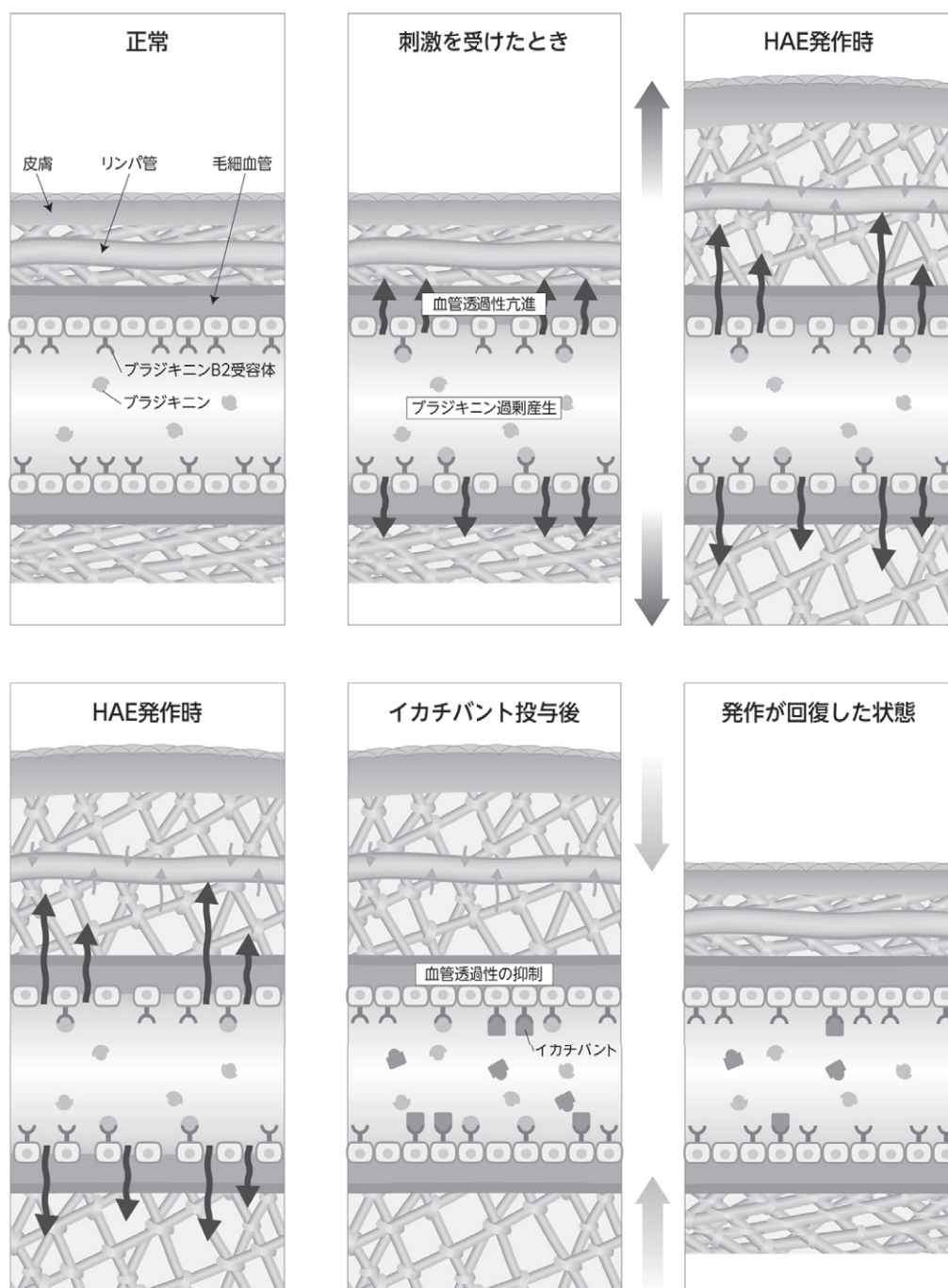
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁶⁻²⁰⁾

イカチバントは、ブラジキニンB2受容体に対する選択的な競合的拮抗剤であり、ブラジキニンと同程度の親和性を有する(B2受容体に対するKi値=2nM、B1受容体に対するKi値=1.2μM)。HAEは、C1-INHの欠損又は機能障害によるブラジキニンの過剰産生に起因し、ブラジキニンは、HAEの主要症状である局所の腫脹、炎症及び疼痛の原因と考えられる血管拡張作用を有する。イカチバントは、ブラジキニンのブラジキニンB2受容体への結合を阻害し、その結果、HAEの一時的な急性発作の臨床症状を改善する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ブラジキニンのアンタゴニスト作用 (*in vitro*)²¹⁻²²⁾

イカチバントのブラジキニン B1 及び B2 受容体に対する作用をブラジキニンとの競合的結合試験により評価した。

試験系	濃度	結果
ヒト遺伝子組換え CHO 細胞	—	IC ₅₀ 値：ブラジキニン B1 受容体 6 μM ブラジキニン B2 受容体 4.3 nM Ki 値：ブラジキニン B1 受容体 1.2 μM ブラジキニン B2 受容体 2 nM
ヒト遺伝子組換え CHO 細胞	10 μM	対照の結合阻害： ブラジキニン B1 受容体 83% ブラジキニン B2 受容体 100%

イカチバントのブラジキニン B2 受容体拮抗作用をブラジキニンで刺激した各種細胞を用いて評価した。

試験系	濃度	結果
モルモット気道上皮細胞 及びヒト滑膜細胞	—	モルモット気道上皮細胞： ブラジキニン 10 nM によるプロスタグランジン E ₂ (PGE ₂) 産生はイカチバントによって阻害され、IC ₅₀ 値は 2 nM で あった。 ヒト滑膜細胞： ブラジキニン 3 nM による細胞内カルシウム濃度上昇はイ カチバントによって阻害され、IC ₅₀ 値は約 10 nM であった。 ブラジキニン 10 nM による PGE ₂ 産生はイカチバントに よって阻害され、IC ₅₀ 値は 10 nM であった。
ラット、イヌ 及びヒト細胞株	イカチバント 0-1,000 nM ブラジキニン 0-1,000 nM	ブラジキニン刺激によるカルシウム動員はイカチバント によって阻害され、ラット胚性線維芽細胞 (Rat2)、イヌ 気管線維芽細胞 (CF52.Tr) 及びヒト包皮線維芽細胞 (HF15) における IC ₅₀ 値は 0.4 ~ 4 nM であった。 ブラジキニン刺激による分裂促進因子活性化タンパク質 キナーゼ (MAPK) 活性化はイカチバントによってヒト HF15 細胞では阻害されたが、ラット褐色細胞腫 (PC-12) 及びイヌ CF52.Tr 細胞では影響を受けなかった。

イカチバントのブラジキニン B2 受容体拮抗作用及びアゴニスト作用を、ブラジキニン B2 受容体を含むラット及びモルモットからの摘出組織標本を用いて評価した。また、ブラジキニン B1 受容体を含むウサギ大動脈標本を用いてブラジキニン B1 受容体に関するアゴニスト活性又はアンタゴニスト活性の可能性を評価した。

組織標本	イカチバントによる阻害 (IC ₅₀ 値、nM)	100 μM でのイカチバントの アゴニスト活性
ラット子宮 ^a	4.9 ^c	なし
モルモット回腸 ^a	11 ^c	16%
モルモット肺動脈 ^a	5.4 ^c	100%
モルモット心臓 ^b	31 ^c	決定せず
ウサギ大動脈 (B1) ^a	10 μM で作用なし ^d	なし

IC₅₀ 値：50% 阻害濃度、^a筋収縮による評価、^b冠血流量による評価、^cブラジキニンの拮抗、^d Des-Arg⁹-BK の拮抗

これらの結果から、イカチバントは強力なブラジキニン拮抗剤であることが示された。また、ブラジキニン B1 受容体のみを発現するウサギ大動脈では作用がみられなかったことから、イカチバントのブラジキニン B2 受容体に対する選択性が示された。

2) ブラジキニンのアンタゴニスト作用

①ブラジキニン誘発低血圧の阻害

本剤の静脈内投与により、ブラジキニンを負荷投与した健康成人において認められた、血圧低下、血管拡張及び反射性頻脈は阻害された²³⁾ (外国人データ)。

注)本剤で承認されている投与経路は皮下注射である。

(ラット)²⁴⁾

麻酔下ラットを用いて、ブラジキニンで誘発した低血圧に対するイカチバントの阻害効果を評価した。イカチバント(75pmol)を5分間にわたり動脈内持続注入したとき、ブラジキニンにより誘発される平均動脈圧(MAP)の低下は58%軽減された。ブラジキニンの降圧作用は、イカチバント20 nmol/kgの皮下投与1時間後に阻害された。拮抗作用は5時間を超えて持続し、ブラジキニンにより誘発される血圧低下は5時間後も60%阻害されていた。

②ブラジキニン誘発気管支収縮の阻害(モルモット)²⁴⁾

麻酔下モルモットを用いて、ブラジキニンにより誘発される気管支収縮に対するイカチバントの作用を評価した。イカチバントの静脈内投与(1～1,000pmol/kg)は、ブラジキニンにより誘発される気管支収縮を用量依存的に阻害し、50%阻害用量(ID₅₀)は、肺抵抗(R_L) 13.4pmol/kg、動肺コンプライアンス(C_{DYN}) 31.8pmol/kgであった。最大作用は投与1分後に観察され、反応の持続時間は用量依存的であった。

イカチバント(20 nmol/kg)を試験30分前に皮下投与したとき、ブラジキニンにより誘発される気管支収縮は2時間にわたって阻害された。前投与の4時間後でも、ブラジキニンにより誘発されるR_Lの上昇は50%阻害されたままであった。

3) C1-INH 欠損マウスの血管透過性に及ぼす作用 (マウス)^{20,25)}

C1-INH欠損マウスを用いて、イカチバントの血管透過性に及ぼす作用を評価した。イカチバントの静脈内投与により、亢進した血管透過性は抑制された。

(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) 単回投与

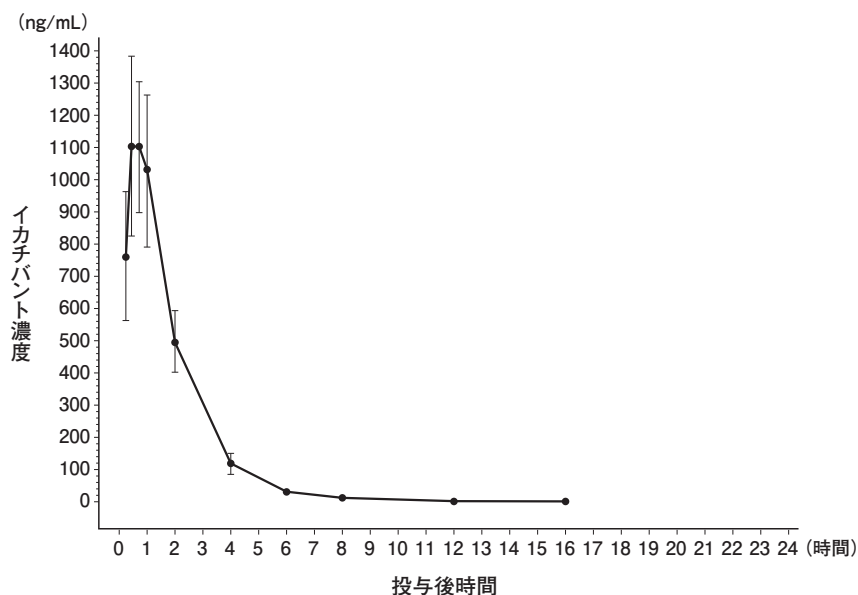
<成人>

①健康成人での単回皮下投与：海外第I相臨床試験(SHP-FIR-101 試験)³⁾

<日本人データ>

海外在住の日本人健康被験者12例(男性6例、女性6例、23～45歳)を対象に、イカチバント30 mg/3 mL を単回皮下投与した。血漿中イカチバント濃度推移並びに薬物動態パラメータは以下の通りであった。

健康成人被験者での単回皮下投与時の血中イカチバント濃度推移



イカチバント単回皮下投与での薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
1,190 ± 261	0.63 [0.53, 1.03]	2,320 ± 403	1.77 ± 0.36	220 ± 31.5	33.3 ± 6.77

n=12、平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値[最小値, 最大値]

CL/F：見かけのクリアランス、 V_z/F ：見かけの分布容積

②HAEの急性発作を発現した日本人患者での単回皮下投与：国内第Ⅲ相臨床試験(SHP-FIR-301試験)⁷⁾
 I型又はII型のHAEを有する18歳以上の日本人被験者8例(男性3例、女性5例、28～78歳)を対象に、イカチバント30 mg/3 mLを単回皮下投与した。投与0.75時間及び2時間後の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。

単回皮下投与から0.75及び2時間後のイカチバントの血漿中濃度

イカチバント (ng/mL)	N = 8	
	0.75 時間	2 時間
平均 (±標準偏差)	352 ± 265	366 ± 131

イカチバント単回皮下投与での薬物動態パラメータ

パラメータ、平均 (±標準偏差)	N = 8
C _{max} (ng/mL)	405 ± 194
t _{max} (h)	1.79 ± 0.51
AUC ₂ (ng·h/mL)	611 ± 338
AUC ₄ (ng·h/mL)	1,198 ± 495
AUC ₆ (ng·h/mL)	1,506 ± 509
t _{1/2α} (h)	1.14 ± 0.23
t _{1/2β} (h)	2.86 ± 0.17
CL/F (L/h)	17.5 ± 4.37
V/F (L)	31.4 ± 12.1

t_{1/2α} = α相の消失半減期(分布半減期)、t_{1/2β} = β相の消失半減期(終末半減期)
 注)自己投与した被験者が3例含まれる。

③小児

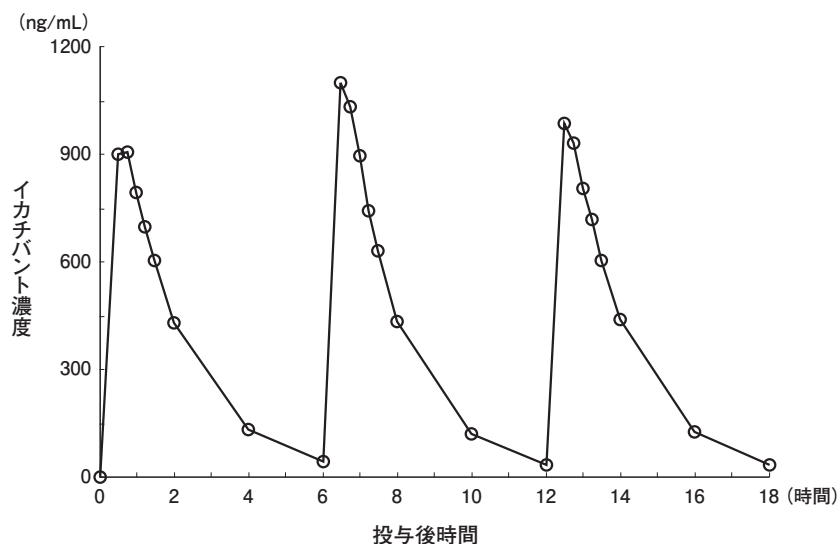
「Ⅶ.10. (3)小児」の項参照

2) 反復投与

健康成人での反復皮下投与(外国人データ)⁴⁾

健康成人21例(男性11例、女性10例、19歳～43歳)を対象に、イカチバント30 mg/3 mLを6時間間隔で3回腹部に皮下投与したときの、血漿中濃度推移並びに薬物動態パラメータは以下に示す通りであり、明らかな蓄積性は認められなかった。

健康成人被験者での反復皮下投与時の血中イカチバント濃度推移



イカチバント反復皮下投与での薬物動態パラメータ

測定時期	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_6 (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
1回目	957 ± 342	0.75 [0.50, 1.00]	2,001 ± 568	2,073 ± 584	1.16 ± 0.19	259 ± 69.3	26.0 ± 8.72
2回目	1,117 ± 295	0.51 [0.50, 1.00]	2,125 ± 522	—	1.06 ± 0.13	—	—
3回目	992 ± 245	0.51 [0.50, 0.81]	2,046 ± 530	—	1.07 ± 0.13	—	—

1回目～3回目：n=21、平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値[最小値, 最大値]、—：未算出
CL/F：見かけのクリアランス、 V_z/F ：終末相に基づく見かけの分布容積

(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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2コンパートメントモデルを用いて算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

「Ⅶ.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス

「Ⅶ.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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

<初回申請時>²⁶⁾

<日本人と外国人の併合データ>

18歳以上の健康被験者(JE049-1102試験、JE049-1103試験、HGT-FIR-061試験、HGT-FIR-065試験、SHP-FIR-101試験、157例)、18歳以上のHAE患者(JE049-2101試験、8例)、小児HAE患者(HGT-FIR-086試験、31例)及び18歳以上の日本人HAE患者(SHP-FIR-301試験、8例)、総計204例〔年齢中央値27.0歳、体重中央値69.0kg、男女比は女性43.1%、年齢18歳未満15.2%、65歳以上6.4%〕のPKデータを用いて、内因性及び外因性の要因(体重、年齢、性別、人種及びHAE発作発現の有無など)の影響について検討した。日本人被験者計は20例(9.8%)で、そのうち8例はHAE急性発作後12時間以内にイカチバントを投与したHAE患者であり、12例は健康被験者であった。

<用法及び用量変更申請時>

初回申請時に実施した母集団薬物動態解析における薬物動態モデルを基にモデル更新を行った。本母集団薬物動態解析に用いたデータは、初回申請時の解析に用いたデータにTAK-667-3001試験の2例のデータを追加したのみであることから、母集団薬物動態モデルに与える影響は限定的と考え、共変量探索は行わず、母集団パラメータの再推定のみを行い、最終モデルとした。

(2) パラメータ変動要因

<初回申請時>²⁶⁾

1) 曝露量－反応解析

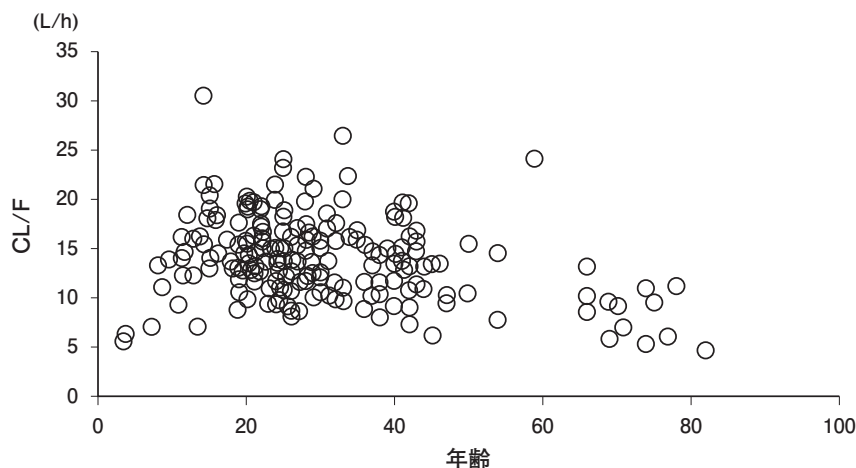
HAE発作の発現後12時間以内にイカチバントを皮下投与した評価可能な8例(男性3例、女性5例)のデータを用いて、イカチバント曝露の程度(投与された症例数、期間及び用量)と症状緩和が得られない確率との関係について検討した。

その結果、評価可能であった被験者において、症状緩和までの時間(TOSR)は同程度であり、投与5時間後には、全例で症状緩和が得られた。

2) 体重及び年齢による影響

8つの臨床試験データ(JE049-1102試験、JE049-1103試験、HGT-FIR-061試験、HGT-FIR-065試験、SHP-FIR-101試験、JE049-2101試験、HGT-FIR-086試験、SHP-FIR-301試験)を用いたポピュレーションPK解析の結果、イカチバントのクリアランスは体重が軽いほど低下することが示唆された。クリアランスにおける年齢(2～82歳)の影響を体重で補正して検討したところ、以下の通りであった。

年齢とクリアランス(L/h)との関係(ポピュレーションPK解析対象母集団)



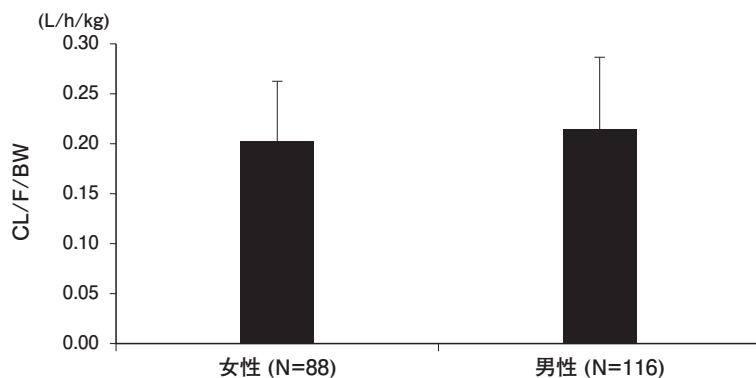
CL/F：見かけのクリアランス

注)一部国内承認外の用法及び用量を用いた試験を含む。

3) 性別による影響

クリアランスにおける性別の影響を体重で補正し検討したところ、以下の通りであった。

性別と体重標準化クリアランス(L/h/kg)との関係(ポピュレーションPK解析対象母集団)

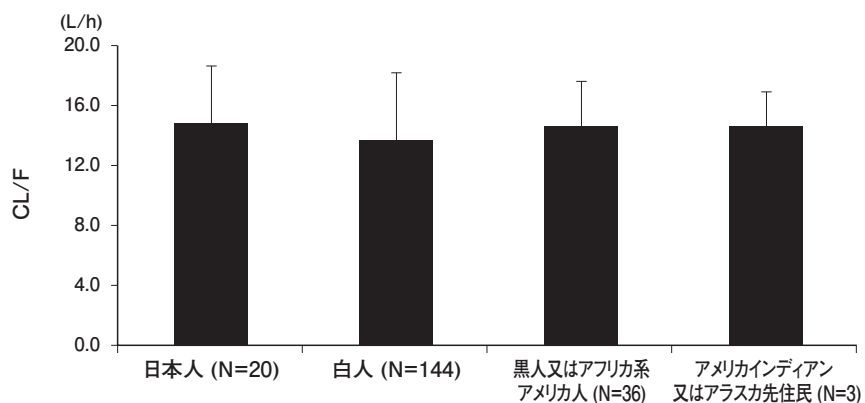


CL/F : 見かけのクリアランス

4) 人種による影響

クリアランスにおける人種による影響を評価したところ、以下の通りであった。

クリアランスに対する人種による影響(ポピュレーションPK解析対象母集団)

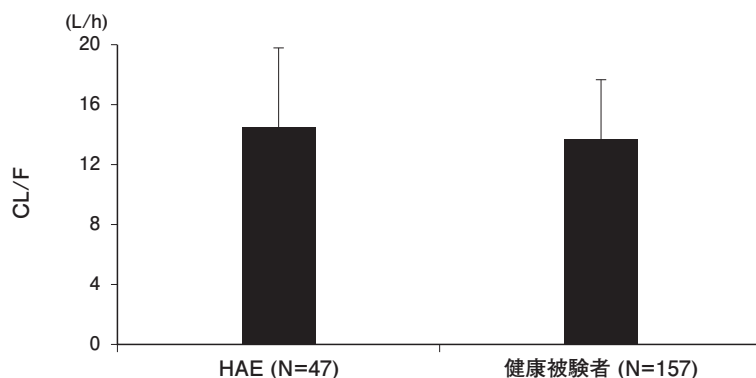


CL/F : 見かけのクリアランス

5) HAE による影響

健康被験者とHAE患者でクリアランスに差は認められなかった。

疾患の状態とクリアランス(L/h)との関係(ポピュレーションPK解析対象母集団)



注) 一部国内承認外の用法及び用量を用いた試験を含む。

<用法及び用量変更申請時>

「Ⅶ.10. (3)小児」の項参照

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

単回皮下投与と単回点滴静注による絶対バイオアベイラビリティの比較：海外第 I 相臨床試験 (JE049-1102 試験) <外国人データ>²⁷⁾

健康被験者24例を対象に、イカチバント10 mg/mL (0.4 mg/kg)又は20 mg/mL (0.4 mg/kg)のいずれか一方の皮下投与並びに0.4 mg/kgの30分点滴静注(1 mg/mL)を行い、評価した。

ノンコンパートメント解析を用いてPKを算出、静脈内投与時のパラメータを100%とし、絶対バイオアベイラビリティを評価した結果、20 mg/mL皮下投与では、 C_{max} が39.96%、 AUC_t が86.22%、 AUC_{∞} が86.10%であった。また、10 mg/mL皮下投与では、 C_{max} が50.84%、 AUC_t が97.61%、 AUC_{∞} が97.20%であり、静脈内投与に対する皮下投与の絶対バイオアベイラビリティが高いことが示された。

注)本剤で承認されている用法及び用量

通常、成人にはイカチバントとして1回30mgを皮下注射する。

通常、2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回10～30mgを皮下注射する。

効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔において同用量を追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

<参考>

吸収部位

雄ラット単回皮下投与での排泄及び分布に関する試験²⁸⁾

[Pro-3,4-³H]-イカチバント12 µg/kgを雄ラットに皮下投与したところ、全血中の放射能から、皮下投与部位からの急速な吸収が示され、投与5分後の最初の採取時点の平均濃度は1.8 ng eq./gであった。放射能濃度は、投与後1時間に C_{max} (2.9 ng eq./g)に達した後、投与6時間後には0.9 ng eq./gに低下し、その後再度上昇した。

この濃度低下の半減期($t_{1/2}$)は、1.8時間であった。放射能濃度は、投与24時間後に2回目の最高濃度(2.8 ng eq./g)に達し、その後平均半減期6.3日で減少した。

雄ラット単回皮下投与での放射能動態²⁹⁾

[Oic-6,7-³H]-イカチバント1 mg/kgを雄ラットに皮下投与したところ、全血中の放射能から、皮下投与部位からの急速な吸収が示され、投与5分後の最初の採取時点の平均濃度は48.4 ng eq./gであった。放射能濃度は投与1時間後に C_{max} (460 ng eq./g)に達し、その後二相性の低下を示した。投与後1時間から4時間後の初期相では、平均半減期は0.63時間であったのに対し、投与8時間から24時間又は48時間後の二次相では、平均半減期は13.9時間であった。

雄イヌ単回皮下投与での放射能動態³⁰⁾

[Oic-6,7-³H]-イカチバント0.2 mg/kgを雄ビーグル犬に皮下投与したところ、全血中の放射能から、皮下投与部位からの急速な吸収が示され、投与5分後の最初の採取時点での平均濃度は37.7 ng eq./gであった。 C_{max} (約200 ng eq./g)は投与0.5時間又は1時間後に観察され、その後放射能濃度は一相性に低下し、平均半減期は1.6時間であった。血漿中の放射能の経時的推移は全血と類似していたが、放射能濃度は投与72時間後まで検出可能であり、投与24時間後から72時間後にかけて緩徐な二次消失相が認められた。血漿中の放射能濃度は全血よりも1.4倍から1.8倍高く、 C_{max} の平均値は投与0.5時間後の317 ng eq./gであった。血漿中濃度の初期の消失相の平均半減期が1.5時間であったのに対し、全血では検出されなかった二次相のみかけの平均半減期は92時間であった。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

「Ⅶ. 5. (5) その他の組織への移行性 <参考>」の項参照

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラット単回静脈内投与での胎盤移行性に関する分布試験³¹⁾

[Pro-3,4-³H]-イカチバント 1 mg/kg を妊娠 14 日齢及び 18 日齢の Wistar ラットに静脈内投与したところ、妊娠 14 日目に投与したラットでは、母体の腎臓及び肝臓で最も高い放射能濃度が観察され、妊娠 18 日目に投与したラットでは、母体組織中の放射能濃度は妊娠 14 日目のラットと類似していた。

胎児及び母体組織中の平均放射能濃度

動物 ID	R97-R99	R101 ^a	R103-R105	R85、R86 R110 ^b	R87-R89	R90-R92
妊娠日	14	14	14	18	18	18
動物数	3	1	3	3	3	3
投与後時間 (h)	4	24	48	4	24	48
臓器 / 組織	平均濃度 (µg eq./g)					
血液	0.0293	0.0733	0.0709	0.0446	0.0855	0.0652
腎臓	2.479	3.067	1.333	3.772	2.600	1.975
肝臓	2.424	1.323	0.5939	3.173	1.452	0.7177
子宮	0.1228	0.1298	0.1089	0.1977	0.1479	0.1263
性腺	0.1476	0.1922	0.1411	0.1310	0.1304	0.1274
胎盤	0.1467	0.1541	0.1035	0.1363	0.1138	0.1109
羊水	0.0105	0.0123	0.0045	0.0101	0.0042	0.0044
羊膜嚢	0.2943	0.2384	0.2282	0.7694	0.6083	0.4421
胎児肝臓	NS	NS	NS	0.0716	0.1464	0.1595
胎児血液	NS	NS	NS	NS	0.0528	0.0856
胎児組織液	NS	NS	0.0555	NS	NS	NS
胎児	0.0269	0.0684	0.0760	NS	NS	NS
胎児屍体	NS	NS	NS	0.0205	0.0587	0.0982

NS = サンプルなし

a 1 匹の値；この群では 1 匹しか妊娠しなかった。

b ラット 84 はラット 110 に入れ換えた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳ラット単回静脈内投与での乳汁排泄に関する放射能動態試験^{32,33)}

[Pro-3,4-³H]-イカチバント 1 mg/kg を授乳期の雌SPF-Wistarラット(出産後およそ14日)に静脈内投与したところ、放射能は投与0.5時間後の最初の乳汁試料から検出され(平均0.32 µg eq./g)、投与7時間後に最高濃度(1.06 µg eq./g)に達し、その後徐々に低下して投与48時間後には平均0.34 µg eq./gとなった。

全血中の平均放射能濃度は、投与0.75時間後の最初の採取時点が最も高く(1.11 µg eq./g)、その後急速に低下して、投与3.25時間後には最小値(0.04 µg eq./g)となったが、その後再上昇し、投与24.25時間から48.25時間の間は約0.1 µg eq./gでプラトーに達した。

乳汁産生量に関する文献値を用いると、48時間にわたる採取期間に乳汁中に分泌された放射エネルギーの割合は、投与した量の約2%であった。乳汁中の放射能濃度は、最初の採取時点を除くすべての時点で血中よりも高く、放射能が血中から乳腺へ分布することが示唆された。

(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

<参考>

雄マウス単回皮下投与での排泄経路、動態及び臓器分布^{34,35)}

- ① [Pro-3,4-³H]-イカチバント 1 mg/kg を雄NMRIマウスに皮下投与したところ、投与96時間後では、投与した放射エネルギーのうち2.5%のみが組織中に残存していた。最高濃度は肝臓で検出され(0.35 µg eq./g)、投与した放射エネルギーの1.5%に相当し、これは、血液中(0.026 µg eq./g)の約14倍であった。腎臓、脾臓及び膀胱での放射能濃度は投与した放射エネルギーのそれぞれ0.29%、0.05%及び0.01%に相当した。

脳では極めて低濃度(0.004 µg eq./g)の放射能しか検出されず、血液-脳関門の通過性が低いことが示された。血漿中で検出された放射能濃度は、全血中より高かった(約1.4倍)。ヘマトクリット値を考慮すると、このことは赤血球への移行性が低いことを示している。

- ② [Oic-6,7-³H]-イカチバント 1 mg/kg を雄NMRIマウスに皮下投与したところ、投与96時間後では、投与した放射エネルギーのうち0.78%のみが組織中に残存していた。最高濃度は肝臓で検出され(0.16 µg eq./g)、投与した放射エネルギーの0.65%に相当する量であった。腎臓、胃内容物、大腸内容物及び投与部位の皮膚での放射能濃度はそれぞれ、0.02 µg eq./g、0.02 µg eq./g、0.03 µg eq./g、0.04 µg eq./gであった。検討した残りの組織で検出された放射能濃度は、0.02 µg eq./g 未満であったが、副腎、脾臓、大腸、小腸内容物、膀胱、骨及び眼で検出可能であったのに対し、全血及び血漿では放射能は検出されなかった。

雄ラット単回皮下投与での全身オートラジオグラフィ試験^{36,37)}

- ① [Prolyl-3,4-³H]-イカチバント 1 mg/kg を雄Wistarラットに皮下投与したところ、最初の採取時点(投与5分後)では、組織への吸収はほとんどなく、その後血液中及び組織中の放射能濃度は上昇し、投与1時間後では、大部分の組織で放射能が観察され、概ね投与4時間後に最高に達した。投与1時間後では、最も高い放射能濃度は投与部位のままであったが、それ以外では膀胱中の尿、腎臓及び尿管で最も高く、尿が主要排泄経路であることが示された。また、肝臓及び小腸内容物も高い放射能濃度を示し、胆汁排泄のエビデンスが示された。

投与24時間後では、投与部位の放射能は、投与4時間後のレベルから明らかに減少していた。組織中の放射能レベルも概ね同様に減少したが、消化管ではより顕著に減少し、また、副腎では低レベルの放射能がこの時点で認められた。投与24時間後では、肝臓及び腎臓が最も高い放射能濃度を有していた。

- ② [Oic-6,7-³H]-イカチバント 1 mg/kg を雄 Wistar ラットに皮下投与したところ、最初の採取時点(投与5分後)では、組織への吸収はほとんどなく、腎臓のみで放射能が検出された。

投与1時間後では、最も高い放射能濃度は投与部位のままであったが、大部分の組織で放射能濃度は最高に達し、膀胱中の尿、腎臓、肝臓及びリンパ節で最も高い放射能濃度が観察され、血液よりも高い放射能濃度であった。小腸内容物に放射能が検出された。

投与4時間後では、放射能濃度は全体的に低く、血液では検出されなかった。

放射能濃度は投与24時間後までにさらに低下したが、肝臓が最も高い放射能濃度を有し、濃度が低下した他の組織とは異なり、肝臓の放射能濃度は投与4時間後の濃度と類似していた。

雄ラット単回皮下投与での排泄及び分布に関する試験^{28,29)}

- ① [Pro-3,4-³H]-イカチバント 12 µg/kg を雄 SPF-Wistar ラットに皮下投与したところ、96時間の回収期間終了時では、投与した放射エネルギーのうち平均18.7%が組織中に残存していた。

放射能は、肝臓(3.3%)並びに骨格及び平滑筋(それぞれ2.9%及び2.7%)で最も高い割合で認められた。1%近くの放射能が、尿による汚染として体毛から洗い流された。血液は約0.5%の放射能を含み、腎臓(0.45%)及び投与部位(0.42%)は、血液よりわずかに少ない量の放射能を含んでいた。残りの屍体は、投与した放射エネルギーの6.1%を含んでいた。肝臓の放射能レベルが最も高かった(0.0071 µg eq./g)。

- ② [Oic-6,7-³H]-イカチバント 1 mg/kg を雄 SPF-Wistar ラットに皮下投与したところ、168時間の回収期間後、投与した放射エネルギーのうち平均2.1%が組織中に残存していた。放射能は肝臓(1.4%)で最も高い割合で認められ、その他に骨及び骨髄(どちらも0.2%)のみが投与した量の0.1%を超える放射能を含んでいた。

濃度の点からは、骨髄、脾臓及び肝臓の放射能レベルが最も高かった(それぞれ0.253 µg eq./g、0.229 µg eq./g及び0.212 µg eq./g)。

(6) 血漿蛋白結合率³⁸⁾

イカチバントのラット、イヌ、サル及びヒト血清蛋白への結合を、0.01 ~ 10 µg/mLの濃度で、限界ろ過法により検討したところ、いずれも血清蛋白への結合率は低く(38 ~ 49%)、濃度依存性は認められなかった(*in vitro*)。

ラット、イヌ、サル及びヒト血清中でのイカチバントの平均蛋白結合率

動物種	濃度範囲 (µg/mL)	血清蛋白結合率 (%)
ラット	0.01-10	49 ± 2
イヌ		38 ± 4
サル		38 ± 4
ヒト		44 ± 3

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

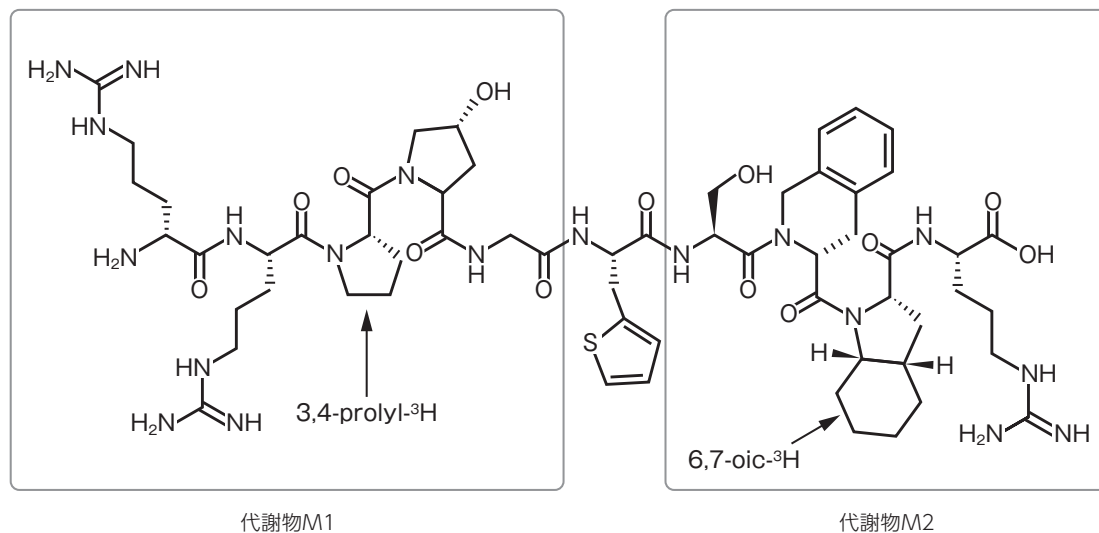
1) 代謝部位

ペプチド分解酵素によって広範に不活性代謝物に代謝される³⁹⁾。

2) 代謝経路⁴⁰⁻⁴⁴⁾

イカチバントはほとんどが不活性代謝物M1及びM2に代謝され、その代謝は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソ酸(NADPH)非依存性の蛋白分解酵素を介するものであり、CYP450を介したのではないと推測された。

放射性標識部位を含むイカチバント及び主要代謝物(M1及びM2)の構造



(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

ヒト肝ミクロソームでのCYP450阻害⁴⁵⁾

ヒト肝ミクロソームを用いて、9種類のヒト肝CYP450アイソザイム(1A1/2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5)の触媒活性に対するイカチバントの阻害作用を標準阻害薬を用いて検討したところ、CYP450アイソフォームに対する臨床的に意味のある阻害はないと考えられた。

ヒト肝細胞を用いた CYP450 酵素活性誘導の測定⁴⁵⁾

7例のドナー (男性4例、女性3例：肝細胞生存率77～96%)から新しく単離した播種前のヒト肝細胞を用いてCYP450アイソザイム1A2及び3A4に対するイカチバントの触媒活性誘導を検討したところ、イカチバントによる誘導は確認されなかった。

(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

イカチバントのブラジキニンB2受容体に対する作用に比べ、代謝物M1及びM2はいずれもイカチバント投与後のブラジキニンに対する拮抗作用には関与しないと考えられた。

7. 排泄

本剤の静脈内投与後、未変化体として尿中に排泄される割合は投与量の10%未満であった^{46,47)} (外国人データ)。

注)本剤で承認されている投与経路は皮下注射である。

<参考>

雄マウス単回皮下投与での排泄経路、動態及び臓器分布⁴⁸⁾

[Pro-3,4-³H]-イカチバント 1.205 mg/kgを雄NMRIマウスに皮下投与したところ、投与した放射能の96時間にわたる採取期間での総回収率は95%であり、うち85%が尿中に回収され、糞中は9%のみであった。放射能の排泄は投与24時間後までにほぼ完了し、ほとんどが腎排泄であった。

[Pro-3,4-³H]-イカチバント 1 mg/kgを雄マウスに皮下投与したときの放射能の尿中及び糞中累積排泄率

時間 (hour)	尿 (%)	糞 (%)	ケージ洗浄液 (%)	合計 (%)
0-8	60.28	2.95	0.45	63.68
0-24	81.57	6.73	0.82	89.12
0-48	83.70	7.93	0.98	92.61
0-72	84.39	8.53	1.10	94.02
0-96	84.66	8.82	1.13	94.61

n=5

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

(1) 性別及び年齢の影響 (外国人データ)⁴⁸⁾

健康被験者24例(男性12例、女性12例、19～82歳)を対象に、イカチバント 30 mg/3 mLを投与したときの薬物動態について、性別及び年齢の影響を検討した。女性は男性に比べ、平均AUC₀₋₆及び平均C_{max}は約26%増加した。また、高齢者(65～82歳)は非高齢者(18～64歳)に比べ、AUC₀₋₆は約59%、C_{max}は約36%増加した。

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）⁴⁹⁾

肝機能障害(Child-Pugh 5～12)を有する被験者8例と健康被験者8例を対象に、イカチバント 0.15 mg/kg/日を3日間持続点滴静注し、ノンコンパートメント解析を実施した。肝機能障害患者の $t_{1/2}$ は2.65時間、CLは14.4L/時間、 V_z は50.8 L、健康被験者ではそれぞれ2.58時間、13.9L/時間、51.4 Lであり、薬物動態パラメータに差異は認められなかった。

肝機能障害患者と健康被験者の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	t_{max} (h)	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
肝機能障害患者 (n=7)	44.2 ± 17.8	24.0 [1.08, 48.2]	2,356.5 ± 624.9	2.65 ± 1.15	14.4 ± 5.2	50.8 ± 15.3
健康被験者 (n=8)	41.8 ± 16.2	36.2 [1.35, 72.3]	2,362.0 ± 258.3	2.58 ± 0.74	13.9 ± 3.5	51.4 ± 16.9

平均値 ± 標準偏差、 t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

$t_{1/2}$: 消失半減期、CL: クリアランス、 V_z : 終末相の分布容積

注) 本剤で承認されている用法及び用量

通常、成人にはイカチバントとして1回30mgを皮下注射する。

通常、2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回10～30mgを皮下注射する。

効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔において同用量を追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

(3) 小児

本剤を単回皮下投与したときのイカチバントの薬物動態パラメータの最終モデルを用いた母集団薬物動態解析に基づく日本人小児患者2例のパラメータ推定値は下表の通りであった。

本剤を単回皮下投与したときのイカチバントの薬物動態パラメータ (最終モデルを用いた母集団薬物動態解析に基づく推定値)

	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_6 (h·ng/mL)	AUC_{24} (h·ng/mL)	$t_{1/2 \beta}$ (h)	CL/F (L/h)	V_c/F (L)
日本人小児 HAE 患者 ¹⁾	2	957, 996	0.600, 0.600	1640, 1720	1660, 1750	2.67, 2.88	9.05, 14.3	7.94, 16.1

1) 個別値

(用法及び用量変更申請時資料)

日本人小児の仮想集団に本剤を体重区分別用量で単回皮下投与したときの、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションに基づく薬物動態パラメータを以下に示す⁵⁰⁾。

薬物動態パラメータ

体重	投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_6 (ng·h/mL)
12～25kg	10mg	778 [476, 1270]	1236 [818, 1876]
26～40kg	15mg	776 [471, 1217]	1385 [925, 2010]
41～50kg	20mg	856 [543, 1287]	1632 [1117, 2372]
51～65kg	25mg	873 [557, 1448]	1734 [1169, 2590]
65kg 超	30mg	907 [594, 1385]	1841 [1274, 2635]

中央値 [5%, 95%]

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

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ある患者

<解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、再投与により重大な過敏症症状があらわれることがあるので、「本剤の成分に対し過敏症のある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

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

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

8.1.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

8.1.2 シリンジの安全な廃棄方法について指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。

8.1.3 本剤の自己投与の適用が可能と判断された患者に対しては、遺伝性血管性浮腫の発作が喉頭に発現した場合、本剤の投与を行った後、直ちに医療機関を受診するよう患者又はその保護者に指導すること。

<解説>

8.1.1 本剤の自己投与(自己注射)にあたっては、患者又はその保護者が本剤の自己投与について、事前に十分理解しておく必要がある。医師は自己投与の妥当性を慎重に検討した上で、患者又はその保護者に十分な教育訓練を実施し、適切な管理指導のもとで自己投与を実施させる必要がある。これらのことから注意喚起のため設定した。

8.1.2 シリンジや注射針等の廃棄方法について、指導を徹底する必要があるため設定した。

8.1.3 本剤を投与しても、効果不十分例あるいは症状再発例が10%程度認められている。喉頭発作が発現した場合は生命にかかわる危険もあり、直ちに設備の整った医療施設を受診し、適切な処置を受けることが重要であることから、注意喚起のため設定した。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性虚血性心疾患及び不安定狭心症の患者

虚血状態下ではブラジキニン B2 受容体拮抗作用により、心機能低下と冠血流量減少が生じる可能性がある。

9.1.2 脳卒中後数週間以内の患者

ブラジキニンの後期神経保護作用を弱める可能性がある。

<解説>

9.1.1 ブラジキニンは、心保護作用、平滑筋収縮作用、血管拡張作用、血圧降下作用を有するホルモンであることが実験的に確認されている。本剤はブラジキニン B2 受容体拮抗作用をもつことから、急性虚血性心疾患及び不安定狭心症の患者には慎重に投与すること。

9.1.2 本剤のブラジキニン B2 受容体拮抗作用により、ブラジキニンの後期神経保護作用を弱める可能性があることから、脳卒中後数週間以内の患者には慎重に投与すること。

(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

9.5 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。動物試験(ラット、ウサギ)では、着床前死亡率、着床後死亡率及び胚・胎児死亡率の上昇、出産遅延が認められた⁵¹⁾。

<解説>

国内外の臨床試験で、妊娠中の患者に対する使用経験はなく、安全性は確立されていない。したがって、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。なお、動物試験(ラット、ウサギ)においては、子宮着床及び胚・胎児死亡率への影響などが認められた。「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

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。³H-イカチバント酢酸塩を用いた動物試験(ラット)で、放射能の乳汁中への移行が確認されている³²⁾。

<解説>

多くの薬物がヒト乳汁中に排泄されるため、授乳婦に本剤を投与する際には注意を要する。動物試験(ラット)では、イカチバントの乳汁中濃度は血中濃度よりも高いことが示されているため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
[17.1.3、17.1.4参照]

9.7.2 幼若ラットにイカチバントを連日投与した試験では、雄で包皮分離遅延及び精巣毒性が、イカチバントを投与した雄と交配した非投与の雌で着床前死亡率の高値が認められている⁵¹⁾。

<解説>

9.7.1 小児患者を対象とした国内外第Ⅲ相非盲検試験(TAK-667-3001試験及びHGT-FIR-086試験)では、2歳以上を対象としたため、本項目を設定した。

9.7.2 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では、雄の包皮分離遅延及び精巣毒性並びにイカチバント投与雄と交配した非投与の雌の着床前死亡率増加が認められていることから、注意喚起のため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。高齢患者(65歳以上)では、非高齢患者(18～45歳)と比較して本剤の全身曝露量が増加する可能性がある。[16.6.2参照]

<解説>

外国人データでは、本剤を高齢者に投与したとき、非高齢者と比較し、AUC₀₋₂₄及びC_{max}はそれぞれ約59%及び36%増加したことから、高齢者には慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症(頻度不明)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

<解説>

国内外の臨床試験(155例)において、投与部位並びに全身性の過敏症及びアナフィラキシー反応は認められていない。しかしながら、海外製造販売後に本剤との因果関係を否定できないアナフィラキシー等の重篤な過敏症(頻度不明)が報告されているため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
投与部位	注射部位反応(内出血、血腫、灼熱感、紅斑、知覚低下、刺激感、しびれ感、浮腫、疼痛、不快感、そう痒感、腫脹、じん麻疹、熱感)(96.7%)		
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	じん麻疹
その他		悪心、浮動性めまい、頭痛、発熱、トランスアミンナーゼ上昇	

<解説>

国内及び海外の各臨床試験、海外市販後調査結果に基づき設定した。各臨床試験での副作用発現状況については「Ⅷ.8. ■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

小児HAE患者及び成人HAE患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(HGT-FIR-086試験、HGT-FIR-054試験、JE049-2102試験、JE049-2103試験)並びに国内第Ⅲ相臨床試験(TAK-667-3001試験、SHP-FIR-301試験)での本剤の副作用は以下の通りであった。

海外データ

例数	小児 HAE 患者対象試験 ^{a)}		成人 HAE 患者対象試験 併合集団 ^{b)}	
	n=32		n=113	
発現時期	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}
有害事象 ^{e)}	7 (21.9)	11 (34.4)	31 (27.4)	48 (42.5)
重篤な有害事象 ^{e)}	0	0	0	1 (0.9)
死亡 ^{e)}	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0	0	0
副作用 ^{e)}	1 (3.1)	1 (3.1)	11 (9.7)	14 (12.4)
注目すべき有害事象*				
重篤な過敏症	0	0	0	0
過敏症	0	1 (3.1)	2 (1.8)	2 (1.8)
注射部位反応	29 (90.6)	29 (90.6)	109 (96.5)	110 (97.3)
紅斑	27 (84.4)	27 (84.4)	108 (95.6)	108 (95.6)
腫脹	23 (71.9)	23 (71.9)	92 (81.4)	93 (82.3)
熱感	12 (37.5)	12 (37.5)	40 (35.4)	41 (36.3)
温感	11 (34.4)	11 (34.4)	60 (53.1)	60 (53.1)
皮膚の疼痛	12 (37.5)	12 (37.5)	28 (24.8)	29 (25.7)
そう痒	8 (25.0)	8 (25.0)	33 (29.2)	35 (31.0)
重度の注射部位反応	5 (15.6)	5 (15.6)	30 (26.5)	30 (26.5)
紅斑	3 (9.4)	3 (9.4)	28 (24.8)	28 (24.8)
腫脹	2 (6.3)	2 (6.3)	7 (6.2)	7 (6.2)
熱感	1 (3.1)	1 (3.1)	5 (4.4)	5 (4.4)
温感	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
皮膚の疼痛	2 (6.3)	2 (6.3)	2 (1.8)	2 (1.8)
そう痒	1 (3.1)	1 (3.1)	3 (2.7)	3 (2.7)
心機能悪化	0	0	0	1 (0.9)
血圧低下	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	2 (1.8)
免疫原性	—		1 (0.49) ^{f)}	
注目すべき有害事象以外の有害事象				
細菌性外陰膺炎	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
浮動性めまい	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	2 (1.8)
口内乾燥	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
疲労	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
遺伝性血管浮腫	1 (3.1)	1 (3.1)	12 (10.6)	18 (15.9)
上咽頭炎	1 (3.1)	2 (6.3)	0	2 (1.8)
発熱	1 (3.1)	1 (3.1)	3 (2.7)	4 (3.5)
嘔吐	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
腹部膨満	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)
腹痛	0	1 (3.1)	2 (1.8)	3 (2.7)
無力症	0	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
尿中血陽性	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
悪寒	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)

注)一部国内承認外の用法及び用量を用いた試験を含む。

	小児 HAE 患者対象試験 ^{a)}		成人 HAE 患者対象試験 併合集団 ^{b)}	
例数	n=32		n=113	
発現時期	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}
下痢	0	1 (3.1)	1 (0.9)	2 (1.8)
排尿困難	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
頭痛	0	2 (6.3)	2 (1.8)	5 (4.4)
注射部位疼痛	0	0	3 (2.7)	3 (2.7)
注射部位反応	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
白血球尿	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
鼻閉	0	0	2 (1.8)	2 (1.8)
悪心	0	0	2 (1.8)	2 (1.8)
発疹	0	0	2 (1.8)	2 (1.8)
咽喉刺激感	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
尿路感染	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)
歯痛	0	2 (6.3)	0	0
背部痛	0	1 (3.1)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (3.1)	0	0
毛包炎	0	1 (3.1)	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (3.1)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (3.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.9)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (0.9)
膀胱炎	0	0	0	1 (0.9)
消化不良	0	0	0	1 (0.9)
転倒	0	0	0	1 (0.9)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.9)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.9)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (0.9)
注射部位腫脹	0	0	0	1 (0.9)
靱帯捻挫	0	0	0	1 (0.9)
腎結石症	0	0	0	1 (0.9)
浮腫	0	0	0	1 (0.9)
咽頭炎	0	0	0	1 (0.9)
副鼻腔炎	0	0	0	3 (2.7)

MedDRA/J Ver.24.0

例数(%)

a) HGT-FIR-086 試験

b) HGT-FIR-054、JE049-2102 及び JE049-2103 試験

c) それぞれの発作について、治験薬投与後24時間以内、試験中止まで、新たな発作に治験薬を投与するまでに発現した有害事象

d) それぞれの発作について、治験薬投与後14日以内、試験中止まで、新たな発作に治験薬を投与するまでに発現した有害事象

e) 注射部位反応を除く

f) 成人 HAE 患者を対象とした試験では、HGT-FIR-054 試験、JE049-2102 試験、JE049-2103 試験で免疫原性を検討した。投与後の結果が得られた検体数は、HGT-FIR-054 試験では 34 検体、JE049-2102 及び 2103 試験では 172 検体であった。割合は、結果が得られた検体数に基づいた数値で示した。

注)一部国内承認外の用法及び用量を用いた試験を含む。

*注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象	定義
過敏症	MedDRA 標準検索式「過敏症」(広域)に該当する有害事象
注射部位反応	注射部位反応(紅斑、腫脹、熱感、皮膚の疼痛、そう痒)を、有害事象とは別に、重度、中等度、軽度及びなしで評価した。注射部位反応の程度が重度、中等度又は軽度であった被験者
心機能悪化	MedDRA 標準検索式「虚血性心疾患」(広域)に該当する有害事象
血圧低下	MedDRA 基本語が「外来血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「拡張期低血圧」、「起立血圧低下」、「血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「処置後低血圧」、「処置による低血圧」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「低血圧」、「起立性低血圧」、「失神寸前の状態」、「失神」、「回転性めまい」、「頭位性回転性めまい」、「意識消失」、「意識レベルの低下」、「循環虚脱」、「ショック」、「ショック症状」及び「低血圧クリーゼ」に該当する有害事象
免疫原性	抗イカチバント抗体が陽性であった被験者

MedDRA/J Ver.24.0

国内データ

例数	小児 HAE 患者対象試験 ^{a)}		成人 HAE 患者対象試験 ^{b)}	
	n=2		n=8	
発現時期	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}	急性期 ^{c)}	観察期 ^{d)}
有害事象 ^{e)}	0	0	2 (25.0)	3 (37.5)
重篤な有害事象 ^{e)}	0	0	0	0
死亡 ^{e)}	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0	0	0
副作用 ^{e)}	0	0	0	0
注目すべき有害事象*				
重篤な過敏症	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0
注射部位反応	2 (100.0)	2 (100.0)	7 (87.5)	7 (87.5)
紅斑	2 (100.0)	2 (100.0)	7 (87.5)	7 (87.5)
腫脹	2 (100.0)	2 (100.0)	7 (87.5)	7 (87.5)
熱感	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)
温感	0	0	4 (50.0)	4 (50.0)
皮膚の疼痛	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
そう痒	0	0	3 (37.5)	3 (37.5)
重度の注射部位反応	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
紅斑	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
腫脹	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0
温感	0	0	0	0
皮膚の疼痛	0	0	0	0
そう痒	0	0	0	0
心機能悪化	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0
免疫原性	—		—	
注目すべき有害事象以外の有害事象				
遺伝性血管浮腫	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)
頭痛	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)

MedDRA/J Ver.24.0

例数(%)

a) TAK-667-3001 試験

b) SHP-FIR-301 試験

c) それぞれの発作について、治験薬投与後24時間以内、試験中止まで、新たな発作に治験薬を投与するまでに発現した有害事象

d) それぞれの発作について、治験薬投与後14日以内、試験中止まで、新たな発作に治験薬を投与するまでに発現した有害事象

e) 注射部位反応を除く

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 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色～淡黄色澄明の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

14.1.2 腹部に注射すること。

14.1.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

14.1.4 用量調節が必要な場合は、目盛付きシリンジ及びコネクタを用いて行うこととし、下記に従い必要な薬液量を採取すること。プレフィルドシリンジの残液は、その後の投与に使用せず適切に廃棄すること。[6.、7.参照]

(1)コネクタの両端のキャップを取り除き、プレフィルドシリンジにコネクタを固定する。コネクタの反対側に同様に目盛付きシリンジを固定する。

(2)プレフィルドシリンジのプランジャーを押し、目盛付きシリンジに必要な薬液量を採取する。

(3)目盛付きシリンジを取り外し、目盛付きシリンジに注射針を取り付ける。

<解説>

14.1.1 本剤は無色～淡黄色澄明の液剤であるため、投与前に内容物を目視し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 国内外の臨床試験では、腹部への皮下投与にて有効性及び安全性を確認していることから設定している。

14.1.3 本剤は、イカチバント30mg^(注)をあらかじめ充填したプレフィルドシリンジ製剤であるため、再使用しないよう指導すること。

注)成人又は体重66kg以上の小児患者に対する1回投与量

14.1.4 日本人小児患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験(TAK-667-3001試験)では、本剤のプレフィルドシリンジから、コネクタでつなげた空の目盛付きシリンジに必要な投与量を採取して投与した。

2歳以上の小児に対しては、体重区分別の投与量を目安として投与することが推奨されることから、用量調節に用いる目盛付きシリンジ及びコネクタの使用について記載した。

また、前項14.1.3で示した通り、本剤は1回使用の製剤であることから、プレフィルドシリンジに残液があっても再使用することなく廃棄するように、患者又はその保護者を指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌにイカチバントを連日皮下投与した試験において、精巣及び前立腺の萎縮、精子数の減少、テストステロン濃度の低下、卵巣の小型化、黄体の変性、前立腺分泌の低下、発育卵胞数の減少、乳腺の男性化、子宮萎縮が認められた。これらの所見は、イカチバントを1日3回、週2回反復皮下投与したイヌでは認められなかった⁵²⁾。

<解説>

イカチバントをラット及びイヌに連日反復皮下投与した試験では、上に示す生殖器、副生殖器及び乳腺の異常が認められている。しかし、イヌに1日3回週2回の反復皮下投与を行った試験では同様の異常は認められておらず、また、実臨床での使用状況を想定した場合、本剤の非臨床試験での所見がヒトでの安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられる。ただし、本剤がヒトの生殖器、副生殖器及び乳腺に影響を及ぼす可能性を否定できないことから、情報提供のため設定した。

IX. 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 (*in vitro*、マウス、ラット、イヌ)^{24,53-61)}

試験の種類	動物種又は発現細胞	投与経路 / 投与量	結果	
中枢神経系	行動観察	マウス /NMRI (雄6)	静脈内 / 0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg	NOEL = 0.1 mg/kg
	自発運動量	マウス (雄5)	静脈内 / 0.01, 0.1, 1 mg/kg	NOEL = 1.0 mg/kg 自発運動量への影響はなかった。
	ヘキソバルビタール誘発睡眠時間の増強	マウス /NMRI (雄10)	静脈内 / 0.01, 0.1, 1 mg/kg	NOEL = 1.0 mg/kg ヘキソバルビタール誘発睡眠時間の増強はなかった。
心血管系	hERG カリウム電流	CHO 細胞	<i>in vitro</i> / 10, 100, 300 μ M	hERG を介した外向き電流に対して影響を及ぼさなかった。
	hERG カリウム電流	アフリカツメガエル卵母細胞	<i>in vitro</i> / 10, 30, 100 μ M	イオン電流に阻害作用を示さなかった。
	急性腎血管性高血圧	ラット /Sprague-Dawley (雄4) - 麻酔下	静脈内持続注入 / 40 μ g/0.05 mL/min	急性腎血管性高血圧の発現に対する顕著な影響はなかった。
	血漿レニン活性	ラット /Wistar (雄5)	静脈内持続注入 / 0.83 nmol/min/kg	血漿レニン活性の上昇をもたらさなかった。
	血圧及び心拍数	イヌ / ビーグル (雄4, 雌1)	静脈内 / 0.01, 0.1, 0.6, 1 mg/kg	0.6 及び 1 mg/kg では、2頭のイヌで血圧が5～10分間著しく低下し、疼痛反応、不穏、散瞳及び流涎過多を伴っていた。 1 mg/kg では、血圧及び心拍数が5分間測定できなかった。他の用量で影響は認められなかった。
	血行力学的及び心電図上の作用	イヌ / 雑種 (雌雄6)	静脈内 / 0.1, 0.3, 0.5 mg/kg	0.5 mg/kg では全身動脈圧がわずかに上昇し、心拍数が増加したが、変化は一過性であった。他の用量では影響は観察されなかった。
	心電図上の作用	イヌ / ビーグル (雄5, 雌5)	皮下 / 1, 33 mg/kg 1日3回、週2回 (投与間隔6時間)	心電図に影響は観察されなかった。
	虚血による不整脈	ラット / Sprague Dawley (雄、例数報告なし)	静脈内ボース投与 / 40, 400 μ g/kg, 4 mg/kg	心室期外収縮、心室細動、心室性頻脈の平均回数及び死亡率は用量依存的に低下した。プレコンディショニングの有益な効果を減弱させなかった。4 mg/kg は抗不整脈作用を示した。
		ラット摘出心臓	<i>in vitro</i> / 0.1-10 nM	0.1 nmol/L 及び 1 nmol/L は虚血後再灌流不整脈の持続時間を増加させ、10 nmol/L はVFの頻度及び持続期間を低下させた。
	心血管系	イヌ / ジャーマンシェパード31 (虚血雌雄26, 非虚血5)	冠動脈内持続注入 / 0.5 ng/kg/min \times 1時間	軽度～中程度の血行力学的変化が認められた。梗塞サイズに影響はなかった。冠動脈閉塞後に対照群より高い死亡率がみられたが、冠動脈閉塞なしでイカチバントを投与した群では死亡動物はなかった。

試験の種類	動物種又は発現細胞	投与経路 / 投与量	結果	
呼吸器系	ラット / Wistar (Han) (雄 8)	静脈内 / 0, 1, 3, 10 mg/kg	10 mg/kg で、軽微かつ一過性のポーズの減少がみられ、わずかな気管支拡張が示唆された。他の用量で影響は認められなかった。	
腎臓 / 泌尿器系 : 腎機能	イヌ / ビーグル (6)	静脈内 / 0.03, 0.3 mg/kg	0.3 mg/kg で、尿量及びナトリウム排泄が減少した。糸球体濾過率又は腎血漿流量に影響はなかった。	
胃腸管系	消化管通過	ラット / Rj:Wistar (Han) (雄 8)	静脈内ボラス投与 (30 秒) / 0, 1, 3, 10 mg/kg	消化管通過に影響はみられなかった。
	胃酸分泌	ラット / Rj:Wistar (Han) (雄 8)	静脈内ボラス投与 (30 秒) / 1, 3, 10 mg/kg	10 mg/kg の静脈内投与は胃液量及び酸度を低下させた。他の用量で影響は認められなかった。
	ヒスタミン誘発胃酸分泌	ラット / Sprague-Dawley (雄 4)	静脈内 / 0.3 mg/kg	ヒスタミン誘発胃酸分泌に影響はみられなかった。
グルコース代謝におよぼす作用 : 血糖値	ラット / Wistar (雄 7)	静脈内 / 0.1, 0.5, 1 mg/kg	投与後 6 時間まで血糖値に影響はみられなかった。	

(3) その他の薬理試験 ⁶²⁻⁶⁴⁾

試験の対象	試験系	投与方法	濃度
受容体結合及び酵素活性	受容体 : α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , AT_1 , AT_2 , CGRP, CB_1 , D_1 , D_2 , ETA, ETB, GABA, IL- 1β , TNF- α , $M_1 \sim M_5$, NK_1 , オピエート, μ , ORL_1 , EP_1 , P2X, P2Y, 5-HT, VIP_1 , VIP_2 酵素 : ホスホリパー A ₂ , COX ₁ , COX ₂ , ACE, ECE, カテプシン G, 中性エンドペプチダーゼ	<i>in vitro</i>	最初の解析 : 10 μ M 以降の解析 : 0.1 nM-1 μ M
	結果 受容体 : 5 種の受容体で 10% を超える結合阻害がみられた : M_4 (16%), オピエート (19%), EP_1 (13%), VIP_1 (56%), VIP_2 (41%)。 酵素 : 最初の解析では 2 種の酵素で 10% を超える作用がみられた : COX ₁ (203% の活性化), ACE (100% の阻害)。その後の解析では COX ₁ (最高用量で 19% の阻害) 及び ACE (保存溶液及び新鮮な溶液での IC ₅₀ 値は、それぞれ 2.3 及び 5.1 μ M) に対してわずかな阻害がみられた。		
	受容体 : アデノシン A ₁ , A _{2A} , A ₃ , α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , AT_1 , AT_2 , BZD (中枢 / 末梢), BB (非選択的), B ₂ , CGRP, CB_1 , CCK _A , CCK _B , D_1 , D_{2S} , D_3 , $D_{4.4}$, D_5 , ET _A , ET _B , GABA (非選択的), GAL1, GAL2, PDGF, CXCR2, TNF- α , CCR1, H ₁ , H ₂ , MC ₄ , MT ₁ , $M_1 \sim M_5$, NK_1 , NK_2 , NK_3 , Y ₁ , Y ₂ , NT ₁ , δ_2 , κ , μ , ORL_1 , PACAP, PCP, TXA ₂ /PGH ₂ , P2X, P2Y, 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₃ , 5-HT _{5A} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , σ (非選択的), sst (非選択的), VIP_1 , VI_{1a} イオンチャネル : Ca^{2+} (L, ベラパミル部位), K^+_v , SK^+_{Ca} , Na^+ (site 2), Cl ⁻ トランスポーター : NE, DA, 5-HT	<i>in vitro</i>	イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 : 10 μ M NK_2 の解析 (イカチバント) : 0.1 nM-10 μ M
	結果 : イカチバントは、ブラジキニン B2 受容体の結合を 98% 阻害した。また、3 種の受容体で 30% を超える結合阻害がみられた : M_3 (52%), NK_2 (96%), VI_{1a} (66%)。M2 では、30% を超える阻害がブラジキニン B2 受容体 (62%) のみでみられたが、M1 ではいずれの標的に対しても阻害はみられなかった。 NK_2 受容体の解析におけるイカチバントの IC ₅₀ 値は、420 nM であった。		
	LH-RH 受容体	<i>in vitro</i>	イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 : 1.10 μ M
結果 : 検討したいずれの濃度においても、イカチバント、M1、又は M2 による LH-RH 受容体結合の有意な阻害は認められなかった (-16 ~ 11% の阻害)。			

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁵⁻⁷¹⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数 / 群	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス / NMRK f	皮下投与	483, 614, 767, 769	雄 2/ 雌 2 雄 1/ 雌 1	614	>767
	静脈内投与	19.2 30.7 48.3 76.7	雄 2/ 雌 2 雄 2/ 雌 2 雄 2/ 雌 2 雄 1/ 雌 1	30.7	< 76.7
ラット / Wiskf	皮下投与	1,227	雄 1/ 雌 1	1,227	> 1,227
	静脈内投与	12.3, 19.2	雄 2/ 雌 2	12.3	< 19.2
ラット / SD	静脈内注入	0	雄 5	100	> 100
		4	雄 10		
		20	雄 10		
		100	雄 10		
イヌ / ビーグル	静脈内投与	0.4, 2.0, 10.0	雄 2	10.0	> 10.0
	静脈内注入	15, 30, 60	雄 3	60	> 60

(2) 反復投与毒性試験⁵²⁾

1) ラット 6 カ月間皮下投与試験 (0, 3, 10 及び 30 mg/kg/ 日、4 週間の回復期間)

10 及び 30 mg/kg/ 日群で、濃度依存性の注射部位局所での不耐容性の徴候が観察された。

用量依存的に雄の体重増加量の減少、テストステロン濃度の低下(雄)、卵巣刺激ホルモン(FSH)濃度の低下(雄)及び黄体形成ホルモン(LH)濃度の低下(雌)が認められた。回復期間中には、体重増加に反動的な上昇が、FSH濃度に対照群のレベルを超える回復がみられ、テストステロン濃度はほぼ対照群のレベルに戻った。LH濃度は回復期間の終了時点でも低いままであったが、対照群の動物を含め、多くの値が測定下限未満であった。

30 mg/kg/ 日群では肝臓の重量が増加し(最大29%増加)、10 mg/kg/ 日群でもわずかな(< 10%)増加がみられた。

すべての投与群で副腎重量の増加、胸腺及び脾臓重量の低下、卵巣重量の増加、前立腺重量の低下がみられたが、脾臓重量(増加)を除いていずれも回復した。

組織学的検査では、注射部位の変化に加え、多岐にわたる所見がみられたが、骨髓、褐色細胞、精巣上体、腎臓、肝臓、乳腺、前立腺、精囊、脾臓、胸腺、子宮及び膈内における所見は回復期間中に完全に消失し、副腎及び精巣では部分的な消失が観察され、十分な時間を与えれば完全に消失する可能性が示された。

30 mg/kg/ 日群の雄の脾臓では、髓外造血の頻度と重症度が対照群の動物を上回っており、また、30 mg/kg/ 日群の雌の卵巣では、発育卵胞の数が対照群の動物よりも多かった。これらの所見は、いずれもリバウンド効果を示しているものと考えられた。

すべての投与量でさまざまな顕微鏡的所見がみられたため、本試験では無毒性量(NOEL)は確定できなかった。

2) イヌ 9 カ月間皮下投与試験

(0, 1, 10 mg/kg/ 日(連日投与)、追加の投与群では 1 mg/kg を 1 日 3 回、週 2 回投与、4 週間の回復期間)

10 mg/kg/ 日群の初回投与後数分以内に、すべての雌及びほとんどの雄で、特に顔面と耳に発赤や腫脹などの一般症状がみられたが、その頻度及び重症度は反復投与に伴って低下した。

10 mg/kg/ 日を投与した雄では、39 週間の投与期間後に平均で対照群の 4 倍を超えて体重が増加し(2.03 kg 対 0.47 kg)、臨床的に肥満と記録された。摂餌量の状態は投与の影響を受けていないと考えられた。回復期間後の体重増加量は対照群と同程度であった。

検査したすべての血液学的パラメータで投与に関連した明らかな変化はみられず、雄で用量依存的なコレステロール値のわずかな増加(対照より最大+36%)が回復期間中も引き続きみられた点以外は、血液生化学検査で毒性学的に意味のある変化はみられなかった。

10 mg/kg/日群で、テストステロン濃度低下、FSH濃度低下傾向(雌雄)、精巣サイズ、前立腺及び精巣(及び精巣上部)の平均重量の減少、卵巣及び子宮の平均重量の減少が認められたが、回復、あるいは回復傾向がみられた。

ホルモンに対する変化は、顕微鏡的には10 mg/kg/日群で、重度の両側性精細管萎縮、乳腺の萎縮と不活性化、前立腺の重度の萎縮、軽微から中等度の子宮萎縮、卵巣における無黄体又は無発育卵胞、及び精巣上体管中の精子の欠如として認められた。

イカチバント10 mg/kg/日では一連の所見がみられたが、それらの所見は低用量では不明瞭であったことから、1 mg/kg/日と1 mg/kg 1日3回、週2回投与の両方が、本試験におけるNOAELと考えられた。

(3) 遺伝毒性試験⁷²⁻⁷⁹⁾

Salmonella typhimurium 及び *Escherichia coli* を用いた変異原性試験並びにヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) のいずれにおいても遺伝毒性は認められなかった。

ハムスターの骨髄を用いた試験並びにマウス及びラットの小核試験で、細胞遺伝学的作用の可能性を検討したところ、イカチバントはすべての試験で陰性であった。

(4) がん原性試験⁸⁰⁻⁸²⁾

マウス及びラットの長期(2年)がん原性試験で、腫瘍の発生頻度や形態にイカチバントのがん原性の可能性を示す投与の影響はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁵¹⁾

試験	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)
雄マウス授胎能	交配5週前から	皮下	0, 16.2, 80.8
		静脈内	0, 5, 30
ラット授胎能	雄-交配10週前から 雌-交配2週前から	皮下	0, 1, 3, 10
ラット胚及び胎児発生	妊娠7-18日	皮下	0, 0.25, 2.5, 25.0
ウサギ胚及び胎児発生	妊娠6-18日	皮下	0, 0.1, 1, 10
ラット出生前及び出生後	交尾後6日目から出産後21日目まで	皮下	0, 1, 3, 10

1) 授胎能及び初期胚発生に関する試験

雄マウスの授胎能試験では、精子数、運動性又は形態あるいは繁殖成績に、イカチバント投与の影響は示されなかった。したがって、雄マウスにおける授胎能に関するNOAELは30 mg/kg/日 静脈内投与及び80.8 mg/kg/日 皮下投与であった。

雄ラットの授胎能又は精子学的パラメータに影響はみられなかった。交配後15日目に子宮摘出した結果、投与した雄(10 mg/kg/日)と交配した10 mg/kg/日群の雌で、着床前死亡率の増加が示され(高投与量群で16.0%、対照群では6.4%)、着床後死亡率も10 mg/kg/日群でわずかに高かった(24の胚損失、対照群では16)。しかし、イカチバントを投与した雄を未投与の雌と交配させたとき、着床に影響はみられなかった。

NOAELは、雄の交配及び授胎能については10 mg/kg/日、雌の交配及び授胎能については3 mg/kg/日と結論付けられた。

ラット及びウサギの胚胎児毒性試験のいずれにおいてもイカチバントは催奇形性作用を示さなかった。

2) 胚及び胎児発生に関する試験

ラットの胚及び胎児発生に関する試験では、イカチバントの投与はF0母動物の全身状態、摂餌量又は体重に影響を及ぼさなかった。妊娠終了時の検査では、高投与量群の母動物で心臓重量のごくわずかな増加が示された。出生児の子宮内発生及び出生後発達も投与による影響を受けず、感覚機能の発達、行動又はF1世代の受胎能にも影響は観察されなかった。帝王切開した胎児の外表、内臓及び骨格異常に関する形態学的検査では、イカチバントが胚毒性や催奇形性の可能性を有するという徴候は示されなかった。NOAELは25 mg/kg/日を超えると考えられた。

予備的なウサギの胚及び胎児発生に関する試験では、母動物の全身状態に影響はみられなかったが、すべての投与量(10, 25, 50 mg/kg/日、皮下)で妊娠の障害がみられた。主試験ではより低用量(0.1, 1, 10 mg/kg/日、皮下)を評価したが、流産及び早産が認められたため、0.1及び1 mg/kg/日群で動物を追加して補足的試験を実施した結果、先の試験の所見を再現しなかった。0.1 mg/kg/日の母動物1匹で、子宮内に吸収された死亡胚・胎児原基しかなかったこと以外は、すべての母体が帝王切開による出産まで生存胎児を有していた。黄体数、着床数又は生存胎児数、胚胎児死亡率及び生存率に、対照群と投与群との間で差は認められなかった。主試験及び補足的試験に基づき、イカチバントは0.1及び1 mg/kg/日の投与量では有害作用はないが、10 mg/kg/日では胚胎児死亡率を上昇させると結論付けられた。本試験ではイカチバントの催奇形性作用は検出されなかった。

3) 出生前及び出生後の発生に関する試験

ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠中の母動物には顕著な影響はみられなかったが、10 mg/kg/日では出産の遅れが認められた。高投与量では出産中にも顕著な一般症状が観察された。

10 mg/kg/日群で、投与困難のため殺処分された、あるいは死亡した母動物の剖検では、すべての動物で子宮角に死亡胎仔が認められた。出生児の大多数は出産後1日目又は2日目に死亡したが、出産後初期の数日を生き残った高投与量群(10 mg/kg/日)の出生児は、最初はより小さい傾向にあったが、その後の数日間で体重が回復し、発達にその他の有害な作用は認められなかった。F1世代の受胎能は影響を受けなかった。

(6) 局所刺激性試験⁸³⁾

イカチバント投与溶液のウサギにおける局所忍容性を、動脈内、静脈内及び静脈傍投与(それぞれ1 mg/mL溶液を0.5、0.5及び0.1 mL)、関節内投与(0.01及び0.06 mg/mL溶液を0.5 mL)及び皮下投与(0.5、10、20及び40 mg/mL溶液を1 mL)により評価した。いずれもイカチバント溶液の忍容性は良好であった。また、ウサギの無傷及び擦過皮膚並びにウサギの眼に対する刺激性を検討した試験でも同様に、良好な忍容性を示した。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験^{84,85)}

モルモットを用いてイカチバントの抗原性を検討した結果、イカチバントのみを経鼻又は皮下投与により感作した場合には、抗体形成は観察されなかった。フロイントアジュバントと併せて感作した場合には、ウシ血清アルブミン(BSA)－イカチバント混合物を用いてチャレンジしたときに弱い抗体形成が認められたが、イカチバントのみのチャレンジでは反応は認められなかった。

フロイントアジュバントとイカチバントを併せて予め感作した動物において、イカチバントを用いて皮膚でのチャレンジを行ったところ、極めて軽微な紅斑が生じた。イカチバントは、アジュバントとともに投与したとき、軽度の抗原性を有し、したがって、イカチバントは弱い感作性物質に分類されると結論付けられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：フィラジル[®]皮下注30 mgシリンジ

処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イカチバント酢酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：18 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～25℃で保存すること

4. 取扱い上の注意

設定されていない

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

その他の患者向け資材：

・成人自己注射ガイドブック

・成人自己注射トレーニングキット

・小児自己注射ガイドブック

・小児自己注射トレーニングキット

・遺伝性血管性浮腫(HAE)と診断された患者さんにご家族の方へ HAEガイドブック

・遺伝性血管性浮腫(HAE)と診断された方へ 医療費助成制度を調べるには

・HAEノートご紹介リーフ

・HAEカード

・フィラジル治療患者さん対象 患者サポートプログラム TOMO

(最新情報は、<https://www.firazyr.jp> 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：乾燥濃縮人C1-インアクチベーター

7. 国際誕生年月日

2008年7月11日：欧州連合(EU)

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フィラジル [®] 皮下注30 mgシリンジ	2018年9月21日	23000AMX00825	2018年11月20日	2018年11月20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

用法及び用量の変更：2022年8月24日

変更された用法及び用量(下線部)

通常、成人にはイカチバントとして1回30mgを皮下注射する。

通常、2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回10～30mgを皮下注射する。

効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔をおいて同用量を追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

<成人>

10年：2018年9月21日～2028年9月20日(希少疾病用医薬品)

<用法及び用量の変更>

上記の残余期間：2022年8月24日～2028年9月20日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
フィラジル® 皮下注30mgシリンジ	4490406G1029	4490406G1029	126579802	622657901

14. 保険給付上の注意

フィラジル皮下注30mgシリンジ

①本製剤は、イカチバント製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

②本製剤は注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

(平成30年11月19日付、保医発1119第4号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Ohsawa I, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 ; 114 : 492-498. (PMID : 25872948)
- 2) Yamamoto T, et al. : Am J Med Sci. 2012 ; 343 : 210-214. (PMID : 21934598)
- 3) イカチバントの海外第 I 相試験成績①(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.11)
- 4) イカチバントの海外第 I 相試験成績②(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.10)
- 5) 社内資料(承認時参考資料) : 海外第 I 相臨床試験 : 臨床薬理試験(JE049-1001 試験).
- 6) 社内資料(承認時評価資料) : 海外第 I 相臨床試験 : QT/QTc 評価試験(HGT-FIR-061 試験).
- 7) イカチバントの国内第 III 相試験成績①(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.20)
- 8) 秀道広, 他 : アレルギー . 2018 ; 67 (2) : 139-147.
- 9) イカチバントの海外第 III 相試験成績①(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.16)
- 10) Lumry WR, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 ; Vol.107 : 529-537. (PMID : 22123383)
- 11) Lumry WR, et al. : Int Arch Allergy Immunol. 2015 ; 168 : 44-55. (PMID : 26556097)
- 12) 社内資料(承認時評価資料) : 海外第 III 相臨床試験(JE049-2102 試験).
- 13) イカチバントの国内第 III 相試験成績②(2022年8月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 14) イカチバントの海外第 III 相試験成績②(2022年8月24日承認、CTD2.7.6.3)
- 15) 社内資料(承認時評価資料) : 海外第 III 相臨床試験 : 自己投与による安全性の評価(JE049-3101 試験).
- 16) Zuraw BL. N : Engl J Med. 2008 ; 359 : 1027-1036. (PMID : 18768946)
- 17) Craig T, et al. : World Allergy Organ J. 2012 ; 5 : 182-199. (PMID : 23282420)
- 18) Tse K, et al. : Cleve Clin J Med. 2013 ; 80 : 297-308. (PMID : 23636922)
- 19) Shire. FIRAZYR (icatibant) Summary of Product Characteristics. July 2015.
- 20) Han ED, et al. : J Clin Invest. 2002 ; 109 : 1057-1063. (PMID : 11956243)
- 21) イカチバントの非臨床薬理試験成績(2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.2)
- 22) 社内資料 : モルモット気管上皮細胞及びヒト滑膜細胞において、HOE 140 がBK 受容体及びBK 誘発反応に及ぼす作用(JE049-0002 試験)
- 23) イカチバントの海外第 I 相試験成績⑥(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.5)
- 24) 社内資料 : HOE 140 (S 89 0140) がラット腹膜肥満細胞のヒスタミン遊離に及ぼす作用(JE049-0001 試験)
- 25) Han Lee ED, et al. : Immunology Letters. 2003 ; 89 : 155-160. (PMID : 14556973)
- 26) 社内資料(承認時評価資料) : ポピュレーション PK 解析及び探索的な曝露量-反応解析.
- 27) イカチバントの海外第 I 相試験成績③(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.1)
- 28) 社内資料 : 雄ラット単回投与での排泄および分布に関する試験(JE049-0305 試験)
- 29) 社内資料 : 雄ラット単回投与での排泄および分布に関する試験(JE049-0306 試験)
- 30) 社内資料 : 雄ビーグル犬単回投与での排泄および分布に関する試験(JE049-0309 試験)
- 31) 社内資料 : ラット単回静脈内投与したときの胎盤移行性に関する分布(JE049-0316 試験)
- 32) イカチバントの非臨床薬物動態試験成績①(2018年9月21日承認、CTD2.6.4.6)
- 33) Sachs HC, et al. Pediatrics. 2013; 132: e796-809.
- 34) 社内資料 : 雄マウス単回投与での排泄経路, 動態および臓器分布(JE049-0326 試験)
- 35) 社内資料 : 雄マウス単回投与での排泄経路, 動態および臓器分布(JE049-0327 試験)
- 36) 社内資料 : 雄ラット単回投与での全身オートラジオグラフィ試験(JE049-0311 試験)
- 37) 社内資料 : 雄ラット単回投与での全身オートラジオグラフィ試験(JE049-0312 試験)
- 38) イカチバントの非臨床薬物動態試験成績②(2018年9月21日承認、CTD2.6.4.4)
- 39) イカチバントの非臨床薬物動態試験成績③(2018年9月21日承認、CTD2.6.4.5)

- 40) 社内資料：[Pro-3,4-³H] -イカチバント 0.2mg/kgをイヌに静脈内投与したときの尿抽出物のHPLC分析(JE049-0308 試験)
- 41) 社内資料：[Pro-3,4-³H] -イカチバント 1mg/kgをマウスに皮下投与したときの尿中排泄(JE049-0321 試験)
- 42) 社内資料：[Pro-3,4-³H] -イカチバント 5mg/kgを雄マウスに静脈内投与したときの放射能の尿中及び糞中累積排泄率(JE049-0322 試験)
- 43) 社内資料：0.012mg/kgの[Pro-3,4-³H] -イカチバントを雄ラットに皮下投与したときの放射能の尿中及び糞中累積排泄率(JE049-0323 試験)
- 44) 社内資料：[Oic-6,7-³H] -イカチバント 0.2mg/kgをイヌに皮下投与したときの尿試料のHPLC分析(JE049-0325 試験)
- 45) イカチバントの非臨床薬物動態試験成績④(2018年9月21日承認、CTD 2.6.4.7)
- 46) イカチバントの海外第I相試験成績④(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.2)
- 47) イカチバントの海外第I相試験成績⑤(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.3)
- 48) イカチバントの臨床薬理試験成績(2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2)
- 49) イカチバントの海外第II a相試験成績(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.8)
- 50) イカチバントの薬物動態試験成績(2022年8月24日承認、CTD2.7.2.3)
- 51) イカチバントの非臨床毒性試験成績①(2018年9月21日承認、CTD2.6.6.6)
- 52) イカチバントの非臨床毒性試験成績②(2018年9月21日承認、CTD2.6.6.3)
- 53) 社内資料：覚醒下イヌの運動条件下におけるHOE 140の血行力学的及び心電図上の作用(JE049-0205 試験)
- 54) 社内資料：ビーグル犬を用いた1日3回、週2回投与(+8週間の休薬期間)による4週間皮下投与毒性試験(JE049-0116 試験)
- 55) 社内資料：プレコンディショニングあり又はなしの麻酔下ラットにおいて、HOE 140が虚血誘発性不整脈に及ぼす作用(JE049-0207 試験)
- 56) 社内資料：麻酔下イヌの心筋梗塞モデルにおけるBK拮抗剤HOE 140の作用(JE049-0206 試験)
- 57) 社内資料：覚醒下ラットに静脈内投与したときの呼吸機能に関するイカチバント酢酸塩の安全性薬理試験(全身プレチスモグラフィ) (JE049-0208 試験)
- 58) 社内資料：ビーグル犬において、HOE 140がナトリウム及びカリウムの尿中排泄並びに腎クリアランスに及ぼす作用(JE049-0213 試験)
- 59) 社内資料：イカチバント酢酸塩をラットに静脈内投与したときの胃腸通過に及ぼす作用の評価(JE049-0209 試験)
- 60) 社内資料：イカチバント酢酸塩をラットに静脈内投与したときの胃酸分泌に及ぼす作用の評価(JE049-0210 試験)
- 61) 社内資料：胃内腔灌流ラットにおいて、HOE 140がヒスタミン刺激による胃酸分泌に及ぼす阻害作用(JE049-0211 試験)
- 62) 社内資料：イカチバント(HOE 140)の各種受容体結合及び酵素試験(JE049-0201 試験)
- 63) 社内資料：ハイスループットプロファイルーイカチバント、M2、及びM1の試験(JE049-0218 試験)
- 64) 社内資料：LH-RH受容体結合アッセイーイカチバント、M2、及びM1の試験(JE049-0217 試験)
- 65) 社内資料：マウスにおける単回皮下投与毒性試験(JE049-0101 試験)
- 66) 社内資料：マウスの単回静脈内投与毒性試験(JE049-0102 試験)
- 67) 社内資料：ラットの単回皮下投与毒性試験(JE049-0103 試験)
- 68) 社内資料：ラットの単回静脈内投与毒性試験(JE049-0104 試験)
- 69) 社内資料：ラットを用いたHOE 140の単回静脈内インフュージョン投与毒性試験(JE049-0105 試験)
- 70) 社内資料：イヌを用いたHOE 140の単回静脈内投与毒性試験(JE049-0106 試験)
- 71) 社内資料：イヌを用いたHOE 140の単回静脈内インフュージョン毒性試験(JE049-0107 試験)

- 72) 社内資料： *Salmonella typhimurium* を用いた変異原性試験(エームス試験) (JE049-0126 試験)
- 73) 社内資料： *Salmonella typhimurium* (エームス試験) 及び *Escherichia coli* を用いた変異原性試験 (JE049-0130 試験)
- 74) 社内資料： *Salmonella typhimurium* (エームス試験) 及び *Escherichia coli* を用いた変異原性試験 (JE049-0131 試験)
- 75) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験(JE049-0132 試験)
- 76) 社内資料：培養ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験(JE049-0133 試験)
- 77) 社内資料：静脈内投与による雌雄NMRIマウスの小核試験(JE049-0134 試験)
- 78) 社内資料：静脈内投与によるラットの骨髄小核試験(JE049-0135 試験)
- 79) 社内資料：チャイニーズ・ハムスターの骨髄細胞を用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験における S 89 0140 (HOE 140) の評価一染色体分析(JE049-0136 試験)
- 80) 社内資料：マウスの104週間皮下投与がん原性試験(JE049-0161 試験)
- 81) 社内資料：マウスの104週間皮下投与がん原性試験(JE049-0175 試験)
- 82) 社内資料：ラットの104週間皮下投与がん原性試験(JE049-0162 試験)
- 83) 社内資料：ウサギを用いた単回投与局所忍容性試験(動脈内/静脈内/静脈傍投与) (JE049-0143 試験)
- 84) 社内資料：モルモットを用いたHOE 140の抗原性試験一同種4時間受動皮膚アナフィラキシー試験(JE049-0147 試験)
- 85) 社内資料：Pirbright-Whiteモルモットを用いたMaximization Testによる感作性の検討(JE049-0148 試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本薬は、2008年7月に欧州連合(EU)で最初の承認を得た後、2011年2月に欧州委員会(European Commission)により自己投与が認可された。米国では、2011年8月にFDAから自己投与薬としての承認を取得し、2022年5月現在、56カ国で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添付「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書記載内容及びオーストラリア分類とは異なる。

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。動物試験(ラット、ウサギ)では、着床前死亡率、着床後死亡率及び胚・胎児死亡率の上昇、出産遅延が認められた⁵¹⁾。

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。³H-イカチバント酢酸塩を用いた動物試験(ラット)で、放射能の乳汁中への移行が確認されている³²⁾。

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from published literature and the pharmacovigilance database with Firazyf (icatibant) use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, icatibant, administered by the subcutaneous route during the period of organogenesis, did not cause structural abnormalities in rats or rabbits; however, premature birth and abortion were observed in rabbits at doses approximately 0.025 times the maximum recommended human dose (MRHD) and higher. Decreased embryofetal survival was observed in rabbits at a subcutaneous dose that was 13 times the MRHD. In a pre- and post-natal development study in rats, delayed parturition was observed at subcutaneous doses 0.5 times the MRHD and higher, which resulted in deaths of dams at doses 2 times the MRHD and higher. Fetal death and early pup deaths were observed with doses 2 times the MRHD (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study with rats that received icatibant from gestation days 7 to 18, there was no evidence of any treatment-related structural abnormalities or effects on embryo-fetal survival with maternal doses up to 2.7 times the MRHD (on a mg/m² basis with maternal subcutaneous doses up to 25mg/kg/day). In a fertility and early embryonic development study with rats, icatibant increased preimplantation loss at a dose that was 7 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal dose of 10 mg/kg/day).

In an embryo-fetal development study with rabbits that received icatibant from gestation days 7 to 18, premature birth and abortion rates increased at doses approximately 0.025 times the MRHD and higher (on a mg/m² basis at maternal subcutaneous doses of 0.1 mg/kg and higher). Icatibant treatment resulted in dose-related decreases of total implantations and total number of live fetuses as well as dose-related increases of percent pre-implantation loss at a dose that was 13 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal subcutaneous dose of 10 mg/kg/day). There was no evidence of any treatment-related structural abnormalities with maternal doses up to 13 times the MRHD (on an AUC basis with maternal subcutaneous doses up to 10 mg/kg/day).

In a pre- and post-natal development study in the rat, dams received icatibant by the subcutaneous route at doses of 1, 3, and 10 mg/kg/day from gestation day 6 to post-partum (PPD) day 20. Delayed parturition was observed at doses 0.5 times the MRHD and higher (on an AUC basis with maternal subcutaneous doses of 1 mg/kg/day and higher), which resulted in deaths of dams at doses 2 times the MRHD and higher (on an AUC basis with maternal subcutaneous doses of 3 mg/kg/day and higher). Fetal death and increased pup deaths through PPD 4 were observed with doses 2 times the MRHD (on an AUC with a maternal subcutaneous dose of 3 mg/kg/day and higher). Impairment of pup righting reflex and decreased pup hair growth were also observed at 7 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal dose of

10mg/kg). Icatibant and the M2 metabolite were found in maternal milk following subcutaneous administration of icatibant. The no effect dose for F1 pups was identified at a dose 0.5 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal subcutaneous dose of 1 mg/kg/day). A no effect dose was not identified for F₀ maternal toxicity.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of icatibant in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Icatibant and the M2 metabolite were found in rat milk following subcutaneous administration of icatibant (*see Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. However, systemic absorption of icatibant in infants is not expected after oral exposure through breast milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for FIRAZYR and any potential adverse effects on the breastfed child from FIRAZYR or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

Icatibant is excreted into the milk of lactating rats at concentrations that sometimes slightly exceeded those measured in the maternal plasma.

■ オーストラリアの分類

	分類
Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	C (2022年5月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：Category C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文の記載は以下の通りであり、米国及び欧州の添付文書記載内容とは異なる。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
[17.1.3、17.1.4参照]

9.7.2 幼若ラットにイカチバントを連日投与した試験では、雄で包皮分離遅延及び精巢毒性が、イカチバントを投与した雄と交配した非投与の雌で着床前死亡率の高値が認められている⁵¹⁾。

■米国の添付文書(2021年10月改訂)

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 years have not been established.

Juvenile Toxicity Data

Subcutaneous daily administration of icatibant to young rats during the juvenile period of development (postnatal days 22–70) delayed the sexual maturation of male reproductive tissues (atrophy of testes and epididymides) at exposures approximating one-third or greater the MRHD on a mg/m² basis. Impaired fertility and reproductive performance were also observed in male rats at the end of the postnatal treatment period at exposures approximating the MRHD or greater on a mg/m² basis. No effects were observed in females at exposures approximating 3-fold the MRHD on a mg/m² basis. The observed tissue findings in males were consistent with those seen in sexually mature rats and dogs and are attributed to antagonism of the bradykinin B2 receptor and subsequent effects on gonadotropins. The observed effects may be a consequence of daily icatibant administration. Toxicity to the testis did not occur in dogs treated twice a week for 9 months [see *Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility (13.1)*].

■欧州の添付文書(2022年8月改訂)

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The recommended dose of Firazyr based on body weight in children and adolescents (aged 2 to 17 years) is provided in table 1 below.

Table 1: Dosage regimen for paediatric patients

Body Weight	Dose (Injection Volume)
12 kg to 25 kg	10 mg (1.0 ml)
26 kg to 40 kg	15 mg (1.5 ml)
41 kg to 50 kg	20 mg (2.0 ml)
51 kg to 65 kg	25 mg (2.5 ml)
>65 kg	30 mg (3.0 ml)

In the clinical trial, not more than 1 injection of Firazyr per HAE attack has been administered. No dosage regimen for children aged less than 2 years or weighing less than 12 kg can be recommended as the safety and efficacy in this paediatric group has not been established.

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

患者向け資材：

最新情報は、<https://www.frazyr.jp> 参照

