

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

処方箋医薬品[※]

フィラジル[®]皮下注 30mgシリンジ

FIRAZYR[®] subcutaneous injection 30mg syringe

イカチバント製剤

**承認番号	23000AMX00825000
薬価収載	2018年11月
販売開始	2018年11月
国際誕生	2008年 7月

貯法：2～25°Cで保存すること

使用期限：包装に表示されている期限内に使用すること

[※]注意－医師等の処方箋により使用すること

【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

【組成・性状】

1シリンジ中 (3.0mL)	成分	含量
有効成分	イカチバント酢酸塩（イカチバントとして）	34.14 (30.00) mg
添加物	水酢酸	3.96mg
	水酸化ナトリウム	1.92mg
	塩化ナトリウム	22.35mg
	注射用水	適量
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	
性状	無色～淡黄色澄明の液	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	0.9～1.2	

【効能・効果】

遺伝性血管性浮腫の急性発作

【用法・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。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1回30mg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。

**【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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〕
- (2) 脳卒中後数週間以内の患者〔本剤が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〕

2. 重要な基本的注意

- (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に対処法について患者が理解し、患者自ら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。
- (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。
- (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、直ちに医療機関に受診するよう患者に指導すること。

3. 副作用

国内臨床試験において、総投与例8例中、7例（87.5%）に注射部位反応が認められた。本剤に起因すると思われる臨床検査値異常は認められなかった。

HAE患者を対象とした海外第Ⅲ相比較臨床試験において、総投与例113例中、110例（97.3%）に注射部位反応が認められた。

(1) 重大な副作用

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ので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため、頻度不明。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満
消化器		悪心
皮膚・皮膚付属器		発疹、紅斑、そう痒症
精神神経系		浮動性めまい、頭痛
全身障害		発熱
臨床検査		トランスアミンアーゼ上昇
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、尋麻疹及び熱感）（96.7%）	

4. 高齢者への投与

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ため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- (1) 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のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験では、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〕
- (2) 本剤投与中の授乳婦は授乳を避けること。〔ヒト母乳中への移行は明らかではないが、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。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。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。

7. 過量投与

海外臨床試験において、本剤90mg投与で認められた有害事象は、30mgの投与の有害事象と類似していた。また、3.2mg/kg（臨床用量の約8倍）を健康な被験者に静脈内投与した臨床試験では、一過性の紅斑、そう痒、潮紅及び低血圧が認められたが、処置は必要としなかった。

8. 適用上の注意

- (1) 本剤の投与は皮下投与のみとすること。
- (2) 投与前：

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。
- (3) 投与时：
 - ① 腹部に注射する。
 - ② 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9. その他の注意

ラット及びイス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スでは認められなかった。

【薬物動態】¹⁻⁷⁾

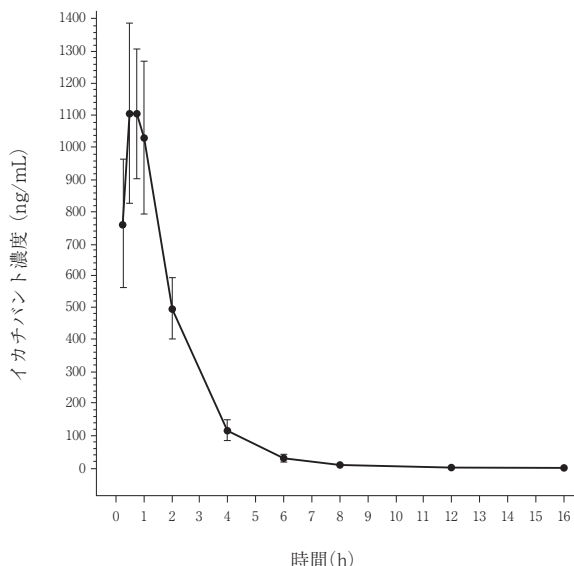
1. 血中濃度

1) 単回投与

健康成人（12例）に本剤30mgを単回皮下投与したときの血中本薬濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	V _d /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

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [最小値、最大値]



また、本剤30mg皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、約97%であった（外国人データ）。

2) 反復投与（外国人データ）

健康成人（21例）に本剤30mgを6時間間隔で3回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、明らかな蓄積性は認められなかった。

測定 時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{6h} (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	V _d /F (L)
1回目	957±342	0.75 [0.50, 1.00]	2001±568	2073±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	—	—

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [最小値、最大値]、—：未算出

2. 血漿タンパク結合率

*In vitro*試験において、本剤のヒト血漿タンパク結合率は44%であった。

3. 代謝及び排泄

本剤は、ペプチド分解酵素によって代謝されと考えられる。本剤の静脈内投与後、未変化体として排泄される割合は投与量の10%未満であった（外国人データ）。

4. 薬物相互作用

*In vitro*試験において、本剤は、主要チトクロームP450アイソザイム（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4）を阻害せず、CYP1A2及び3A4を誘導しなかった。

5. 特別な集団

1) 肝機能障害患者（外国人データ）

肝機能障害（Child-Pugh 5～12）を有する被験者及び肝機能障害を有していない被験者で、イカチバント0.15mg/kg/日を3日間持続点滴静注したときの曝露量に差異は認められなかった。

2) 性別及び年齢の影響（外国人データ）

本剤を女性被験者に投与したとき、平均AUC₀₋₆及び平均C_{max}は男性被験者と比較し、約26%増加した。本剤を高年齢者（65～82歳）に投与したとき、AUC₀₋₆及びC_{max}は非高年齢者（18～64歳）と比較し、それぞれ約59%及び36%増加した。

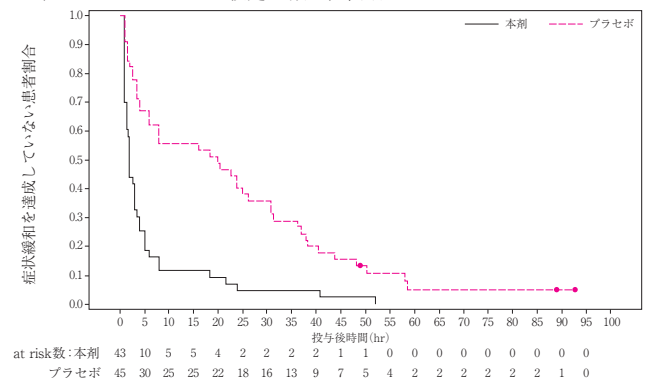
【臨床成績】^{8,9)}

1. 海外第Ⅲ相試験（HGT-FIR-054試験）

18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に、遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する本薬の有効性及び安全性の検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。主要評価項目である、喉頭浮腫以外のITT集団 [皮膚・腹部の発作] における患者のVASスコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）は下表、症状緩和をイベントとしたKaplan-Meierプロットは下図のとおりであり、プラセボに対する本剤の有効性が検証された。

	本剤群（43例）	プラセボ群（45例）
TOSRの中央値 [95%CI] (時間)	2.0 [1.5, 3.0]	19.8 [6.1, 26.3]
p値 ^{a)}	<0.001	

a) Peto-Peto Wilcoxon検定、有意水準両側5%



2. 国内臨床試験 (SHP-FIR-301試験)

18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者 (8例) を対象に、遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。主要評価項目である、TOSRの中央値 [95%信頼区間] は、1.75時間 [1.00, 2.50] であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

遺伝性血管性浮腫では、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ブラジキニンの濃度が上昇する。ブラジキニンはブラジキニン2 (B2) 受容体と結合し、血管拡張や血管透過性の亢進を引き起こし、血管性浮腫が発症すると考えられている。本剤はB2受容体に対する選択的な競合的拮抗薬であり、そのB2受容体親和性 ($K_i=2\text{nM}$) はブラジキニン1 (B1) 受容体に対する親和性 ($K_i=1.2\mu\text{M}$) の600倍である¹⁰⁾。

2. 薬理作用

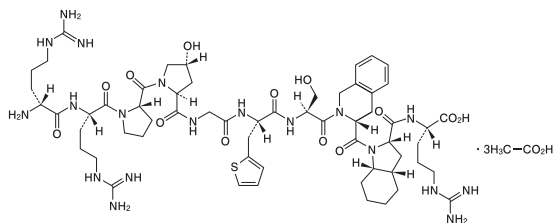
- (1) 本剤の静脈内投与により、C1-INH欠損マウスにおいて亢進した血管透過性は抑制された¹¹⁾。
- (2) 本剤の静脈内投与により、ブラジキニンを負荷投与した健康成人において認められた、血圧低下、血管拡張及び反射性頻脈は阻害された (海外データ)¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イカチバント酢酸塩 (JAN)

化学名：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

構造式：



分子式：C₅₉H₈₉N₁₉O₁₃S · 3C₂H₄O₂

分子量：1,484.68

性状：本品は白色の粉末である。

**【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。
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。

【包装】

フィラジル皮下注30mgシリンジ：3.0mL×1シリンジ、3.0mL×3シリンジ

【主要文献】

- 1) SHP-FIR-101試験 (社内文書)
- 2) JE049-1102試験 (社内文書)
- 3) HGT-FIR-065試験 (社内文書)
- 4) JE049-0310試験 (社内文書)
- 5) JE049-9103試験 (社内文書)
- 6) JE049-0331試験 (社内文書)
- 7) JE049-2001試験 (社内文書)
- 8) William R. Lumry et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, Vol. 107 : 529-537
- 9) 秀道広 他 : アレルギー, 67(2), 139-147, 2018
- 10) 非臨床試験報告書 (社内文書)
- 11) E. D. Han Lee et al. : Immunology Letters, 2003, Vol. 89 : 155-160.
- 12) JE049-1001試験 (社内文書)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
シャイアー・ジャパン株式会社
くすり相談室
〒100-0005
東京都千代田区丸の内1丁目8番2号
TEL : 0120-914-193
FAX : 03-6737-0097

【製造販売元】

シャイアー・ジャパン株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目8番2号