

日本標準商品分類番号

87449

2019年3月改訂（第3版）

市販直後調査

平成30年11月～平成31年4月

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。ご使用前に必ずお読みください。 —

新医薬品の「使用上の注意」の解説

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

 **フィラジル**[®] **皮下注**
30mgシリンジ
イカチバント酢酸塩 薬価基準収載

処方箋医薬品[※] 注) 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

製造販売元 シャイアー・ジャパン株式会社
シャイアーは、武田薬品グループです

はじめに

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す。

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、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）遺伝疾患です。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です。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ます。

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 人と推定されていますが、既治療患者は 400 人強であり、多くの方は治療されていないのが現状です。

急性発作の症状は 2～5 日間程度で軽快しますが、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ります。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ります。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ますが、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ありません。

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します。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します。また本剤は、在宅自己投与可能な皮下投与製剤であり、早期治療の実現、患者の通院負担軽減、QOL の改善等が期待されます。

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、現在、40 を超える国と地域で承認されています（2018 年 9 月現在）。

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相臨床試験（非対照オープンラベル試験）を実施しました。その結果、有効性と安全性が確認されましたので、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・効果として承認されました。

目次

効能・効果	4
用法・用量	4
禁忌	6
使用上の注意	8
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	8
2. 重要な基本的注意	8
3. 副作用	10
(1) 重大な副作用	12
(2) その他の副作用	12
4. 高齢者への投与	12
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	14
6. 小児等への投与	14
7. 過量投与	16
8. 適用上の注意	16
9. その他の注意	16

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 30 mg 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1回 30 mg 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。

効能・効果 [解説]

＜解説＞

HAE の急性発作は、ブラジキニンの過剰産生および急激な蓄積が起これ、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、およ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ます。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ました。

成人 HAE 患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（HGT-FIR-054 試験、JE049-2102 試験および JE049-2103 試験）ならびに国内第Ⅲ相臨床試験（SHP-FIR-301 試験）の結果、有効性および安全性が確認され効能・効果が設定されました。

用法・用量 [解説]

＜解説＞

海外で実施された臨床薬理試験および第Ⅱ相臨床試験の成績から、有効性、安全性、ならびに曝露量と反応の関係を臨床的に探索し、30 mg 単回皮下投与を設定しました。

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、ならびに、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ました。

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ました。

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てください。

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と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。

〈解説〉

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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組織ホルモンであることが実験的に確認されています。

本剤はブラジキニン B2 受容体拮抗作用をもつことから、急性虚血性心疾患および不安定狭心症の患者には慎重投与としました。

脳卒中直後は、ブラジキニン B2 受容体阻害による効果が示唆されていますが、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ことから、脳卒中後数週間以内の患者には慎重投与としました。

2. 重要な基本的注意

- (1) 患者による本剤の自己投与（自己注射）にあたっては、患者は本剤と自己投与について、事前に十分に理解しておく必要があります。医師は自己投与の妥当性を慎重に検討した上で、患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てください。

- (2) シリンジや注射針等の廃棄方法についても指導を徹底してください。

- (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%程度認められています。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ました。

使用上の注意

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。

◀解説▶

3. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、総投与例 8 例中、7 例（87.5%）に注射部位反応が認められました。

主な注射部位反応は紅斑 7 例、腫脹 7 例、温感 4 例でした。本剤に起因すると思われる臨床検査値異常は認められませんでした。

ほとんどの注射部位反応は軽度または中等度で、投与 8 時間後には消失しました。重度の注射部位反応（紅斑）が 1 例に認められましたが、投与 2 時間後には消失しました。

注射部位反応以外の副作用は認められませんでした。

海外第Ⅲ相臨床試験で認められた副作用については、複数の海外第Ⅲ相臨床試験の安全性併合解析を実施しました。投与後 0.5、1、2、4、8、12、24 時間および 14 日に、治験薬注射部の紅斑、腫脹、熱感、そう痒、温感、および皮膚の疼痛の有無を評価したところ、総投与例 113 例中、110 例（97.3%）で注射部位反応が認められました。

海外第Ⅲ相臨床試験併合解析による注射部位反応の発現一覧

安全性評価対象例数	113 例
注射部位反応発現例数（発現率）	110 例（97.3%）
注射部位反応の種類	発現例数（%）
紅斑	108（95.6）
腫脹	93（82.3）
熱感	41（36.3）
そう痒	35（31.0）
温感	60（53.1）
皮膚の疼痛	29（25.7）

使用上の注意

3. 副作用

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症（頻度不明^注）：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		トランスアミナーゼ上昇
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、蕁麻疹及び熱感）（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。

＜解説＞

3. 副作用

(1) 重大な副作用

国内外の臨床試験において、投与部位ならびに全身性の過敏症およびアナフィラキシー反応は認められていません。しかしながら、海外製造販売後に本剤と因果関係を否定できないアナフィラキシー等の過敏症が報告されているため（頻度不明）設定しました。

(2) その他の副作用

国内および各種海外臨床試験、海外市販後調査結果に基づき設定しました。

4. 高齢者への投与

40歳の患者と比べると、高齢者（75～80歳）では曝露量がおおよそ50～60%高くなることから、高齢患者（65歳以上）では慎重投与としました。

使用上の注意

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にのみ投与すること。[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。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与 / 小児等への投与 [解説]

〈解説〉

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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ません。一方、動物実験（ラット、ウサギ）により、子宮着床および胚・胎児死亡率に影響を及ぼすことが示されています。したがって、妊娠また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してください。

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します。動物実験（ラット）により、本剤の乳汁中濃度は血中濃度よりも高いことが示されています。したがって授乳婦への投与は避けてください。

6. 小児等への投与

国内外において低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する使用経験はなく、また、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では、雄の包皮分離遅延および精巣毒性、なら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ました。

使用上の注意

7. 過量投与

海外臨床試験において、本剤 90 mg 投与で認められた有害事象は、30 mg の投与の有害事象と類似していた。また、3.2 mg/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。

過量投与 / 適用上の注意 / その他の注意 [解説]

〈解説〉

7. 過量投与

過量投与に関する臨床情報はありません。90 mg (3カ所の投与部位にそれぞれ30 mgを皮下投与)の用量を検討した臨床試験における有害事象プロファイルは、1カ所の投与部位に30 mgを皮下投与した場合と類似していました。

別の臨床試験では、3.2 mg/kg (HAEの治療用量の約8倍)の静脈内投与により、健康被験者に紅斑、そう痒および低血圧が発現しました。治療的介入は必要ありませんでした。

8. 適用上の注意

本剤の有効性、安全性、薬物動態は、皮下投与した試験で評価されています。したがって皮下投与以外の投与経路で使用されることのないよう設定しました。

本剤は無色～淡黄色澄明の液剤であるため、異物や変色が認められる場合は使用しないでください。

- ①国内外の臨床試験での経験を踏まえ、腹部への投与が適切と考え設定しました。
- ②本剤は、1回投与量をあらかじめ充填したプレフィルドシリンジ製剤ですので、再使用しないよう指導してください。

9. その他の注意

本薬をラットおよ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、副生殖器ならびに乳腺の異常が認められています。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、本薬によるこうした影響がヒトでの安全性上の懸念となる可能性は低いと考えました。ただし、本薬がヒトの生殖器、副生殖器ならびに乳腺に影響を及ぼす可能性を否定できないことから、注意喚起のため設定しました。

フィラジル® 皮下注 30mgシリンジ

イカチバント酢酸塩

薬価基準収載

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

貯法	2～25℃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
日本標準商品分類番号	87449
承認番号	23000AMX00825000
承認年月	2018年9月
薬価基準収載年月	2018年11月
販売開始年月	2018年11月
国際誕生日	2008年7月11日

【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

販売名	フィラジル皮下注30mgシリンジ	
成分	1シリンジ中(3.0mL)の含量	
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	氷酢酸	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時間以上の間隔を置いて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と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^注):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、蕁麻疹及び熱感)(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にのみ投与すること。[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。

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、処置は必要とらなかった。

8. 適用上の注意

- (1) 本剤の投与は皮下投与のみとする。
- (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) 投与時:
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。

■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。

●その他の使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

●使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

(2018年11月作成) 第3版



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1丁目8番2号
シャイアーは、武田薬品グループです



シャイアー・ジャパン株式会社
東京都千代田区丸の内1丁目8番2号
シャイアーは、武田薬品グループです