

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

貯法：2～25℃で保存すること  
有効期間：18ヵ月

# フィラジル<sup>®</sup>皮下注 30mgシリンジ

## FIRAZYR<sup>®</sup> subcutaneous injection 30mg syringes

規制区分：処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00825
販売開始	2018年11月

### 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

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

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

#### 3.2 製剤の性状

販売名	フィラジル皮下注30mgシリンジ
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	約1（日局生理食塩液に対する比）

### 4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作

#### \*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。[7.、14.1.4参照]

#### \*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 <sup>(注)</sup>	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。

### 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、直ちに医療機関に受診するよう患者又はその保護者に指導すること。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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。

#### 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<sup>1)</sup>。

#### 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。<sup>3</sup>H-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<sup>2)</sup>。

#### 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<sup>1)</sup>。

#### 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]

### 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。

#### 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。

##### 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

	10%以上	10%未満	頻度不明
その他		悪心、浮動性めまい、頭痛、発熱、トランスアミナーゼ上昇	

## 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。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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<sup>3)</sup>。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### \* 16.1.1 単回投与

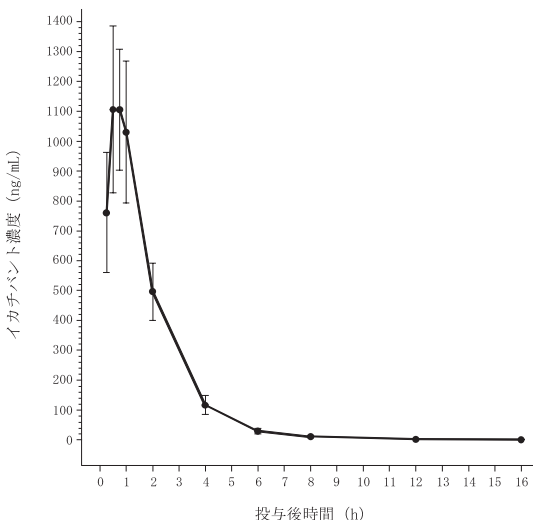
〈健康成人〉

健康成人（12例）に本剤30mgを単回皮下投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す<sup>4)</sup>。

薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/min)	V <sub>z</sub> /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<sub>max</sub>は中央値〔最小値、最大値〕



本剤の血中濃度推移 (平均値±標準偏差)

〈小児〉

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<sup>5)</sup>。

薬物動態パラメータ

体重	投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>6</sub> (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%]

#### 16.1.2 反復投与

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<sup>6)</sup> (外国人データ)。

薬物動態パラメータ

測定時間	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>6</sub> (ng・h/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/min)	V <sub>z</sub> /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	-	-

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値〔最小値、最大値〕、-：未算出

#### 16.2 吸収

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<sup>7)</sup> (外国人データ)。

#### 16.3 分布

*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<sup>8)</sup>。

#### 16.4 代謝

本剤は、ペプチド分解酵素によって代謝されると考えられる<sup>9)</sup>。

#### 16.5 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<sup>10,11)</sup> (外国人データ)。

#### 16.6 特定の背景を有する患者

##### 16.6.1 肝機能障害患者における体内動態

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<sup>12)</sup> (外国人データ)。

##### 16.6.2 性別及び年齢の影響

本剤を女性被験者に投与したとき、平均AUC<sub>6</sub>及び平均C<sub>max</sub>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、AUC<sub>6</sub>及びC<sub>max</sub>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<sup>13)</sup> (外国人データ)。[9.8参照]

#### 16.7 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<sup>14)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 海外第Ⅲ相臨床試験 (成人)

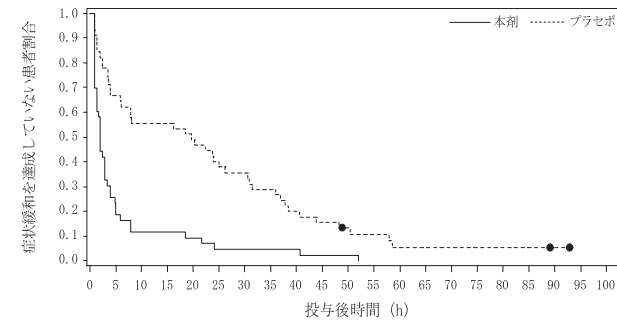
18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に本剤30mgを皮下投与したプラセボ対照無作為化二重盲検併行群間比較試験において、

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）及び症状緩和をイベントとしたKaplan-Meierプロットは以下のとおりであり、プラセボに対する本剤の有効性が検証された<sup>15,16)</sup>。

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）

	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 <sup>注)</sup>	<0.001	

注) Peto-Peto Wilcoxon検定、有意水準両側5%



at risk 本剤 43 10 5 5 4 2 2 2 2 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 プラセボ 45 30 25 25 22 18 16 13 9 7 5 4 2 2 2 2 2 2 1 0

喉頭浮腫以外のITT集団〔皮膚・腹部の発作〕における患者の症状緩和をイベントとしたKaplan-Meierプロット

注射部位反応を除く副作用の発現頻度<sup>注)</sup>は10.9% (5/46例)で、主な副作用は頭痛4.3% (2/46例)であった<sup>15,16)</sup>。

注射部位反応の発現頻度<sup>注)</sup>は100% (46/46例)で、主なものは紅斑〔軽度15.2% (7/46例)、中等度69.6% (32/46例)、高度13.0% (6/46例)〕であった<sup>15,16)</sup>。

注) 二重盲検期に無作為化された患者

### 17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験（成人）

18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に本剤30mgを皮下投与した非盲検非対照試験において、患者のVASスコアに基づくTOSRの中央値 [95%信頼区間] (8例)は、1.75時間 [1.00, 2.50]であった<sup>17,18)</sup>。

注射部位反応を除く副作用は認められなかった<sup>17,18)</sup>。

注射部位反応の発現頻度は87.5% (7/8例)で、主なものは紅斑87.5% (7/8例)、腫脹87.5% (7/8例)及び熱感50.0% (4/8例)であった<sup>17,18)</sup>。

### \* 17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（小児）

2歳以上18歳未満の遺伝性血管性浮腫患者を対象に本剤0.4mg/kgを皮下投与した非盲検非対照試験において、症状スコアを用いた医師の評価に基づくTOSRの中央値 [95%信頼区間] (22例)は、1.0時間 [1.0, 1.1]であった<sup>19)</sup>。

注射部位反応を除く副作用の発現頻度は3.1% (1/32例)で、口内乾燥及び疲労1例であった<sup>19)</sup>。

注射部位反応の発現頻度（初回投与時）は90.6% (29/32例)で、主なものは紅斑84.4% (27/32例)及び腫脹68.8% (22/32例)であった<sup>19)</sup>。[9.7.1参照]

### \* 17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験（小児）

2歳以上18歳未満かつ12kg以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に本剤を体重区別で投与〔最大用量30mg (12~25kg : 10mg、26~40kg : 15mg、41~50kg : 20mg、51~65kg : 25mg、65kg超 : 30mg)〕した非盲検非対照試験において、症状スコアを用いた医師の評価に基づくTOSRは、思春期前 (1例)及び思春期/思春期後 (1例)の患者でそれぞれ1.0時間及び0.9時間であった<sup>20)</sup>。注射部位反応を除く副作用は認められなかった<sup>20)</sup>。注射部位反応の発現頻度は100% (2/2例)で、紅斑2例、腫脹2例及び熱感1例であった<sup>20)</sup>。[9.7.1参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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る。

### 18.2 薬理作用

#### 18.2.1 ブラジキニン受容体拮抗作用

*In vitro*において、イカチバントのB2受容体親和性 (Ki=2nM)は、ブラジキニン1 (B1) 受容体に対する親和性 (Ki=1.2μM)の600倍であった<sup>21)</sup>。

#### 18.2.2 血管透過性抑制作用

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<sup>22)</sup>。

#### 18.2.3 ブラジキニンに対する阻害作用

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<sup>23)</sup> (外国人データ)。

## 19. 有効成分に関する理化学的見聞

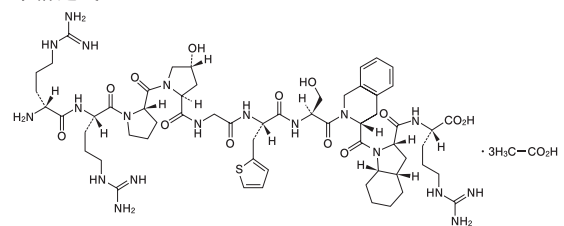
一般名：イカチバント酢酸塩 (Icatibant Acetate) [JAN]

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-tetrahydroisquinolin-3-yl)carbonyl]-(2*S*,3*aS*,7*aS*)-[hexahydroindolin-2-yl)carbonyl]-L-arginine triacetate

分子式：C<sub>59</sub>H<sub>89</sub>N<sub>19</sub>O<sub>13</sub>S · 3C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：1,484.68

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

## 22. 包装

3.0mL×1シリンジ

## \* 23. 主要文献

- 1) 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、CTD 2.6.6.6)
- 2) 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、CTD 2.6.4.6)
- 3) 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、CTD 2.6.6.3)
- 4) 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、CTD 2.7.6.11)
- 5) イカチバントの薬物動態試験成績 (2022年8月24日承認、CTD 2.7.2.3)
- 6) 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、CTD 2.7.6.10)
- 7) 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、CTD 2.7.6.1)

- 8) 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、CTD 2.6.4.4)
- 9) 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、CTD 2.6.4.5)
- 10) 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、CTD 2.7.6.2)
- 11) 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、CTD 2.7.6.3)
- 12) 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、CTD 2.7.6.8)
- 13) イカチバントの臨床薬理試験成績 (2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.2)
- 14) 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)
- 15) William R. Lumry, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 ; Vol.107 : 529-537.
- 16) 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、CTD 2.7.6.16)
- 17) 秀道広, 他 : アレルギ- . 2018 ; 67 (2) : 139-147.
- 18) 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、CTD 2.7.6.20)
- 19) 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、CTD 2.7.6.3)
- 20) 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、CTD 2.7.6.2)
- 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) E.D. Han Lee, et al. : Immunology Letters. 2003 ; Vol.89 : 155-160.
- 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、CTD 2.7.6.5)

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室  
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号  
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)

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

## 武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号