

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

フィラジル皮下注 30 mg シリンジに係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	フィラジル皮下注 30 mg シリンジ	有効成分	イカチバント酢酸塩
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87449
提出年月日		令和 6 年 8 月 30 日	

1.1 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	ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化	なし
	血圧低下	
	免疫原性	

1.2 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

2. 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
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)
3. 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

4. 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
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018年9月21日	薬効分類	87449
再審査期間	10年	承認番号	23000AMX00825000
国際誕生日	2008年7月11日		
販売名	フィラジル皮下注 30 mg シリンジ		
有効成分	イカチバント酢酸塩		
含量及び剤形	1 シリンジ中 (3.0 mL) にイカチバント酢酸塩 34.14 mg (イカチバントとして 30.00 mg) を含有する注射剤 (プレフィルドシリンジ)		
用法及び用量	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。 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 10～30 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。		
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作		
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。		
備考	1. 2020 年 10 月 1 日に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社から製造販売承認を承継した。 2. 2022 年 8 月 24 日に 2 歳以上の小児に対する用法及び用量について承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴
前回提出日 令和 5 年 10 月 4 日
変更内容の概要： 1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」において、特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）の調査期間及び患者登録期間を変更（軽微変更） 2. 特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）の実施計画書の調査期間及び患者登録期間を変更、調査完了日（最終解析完了日）を変更、委託会社名を変更、委託業務内容を追記、製造販売後調査等業務のための組織体制図の変更（添付資料、軽微変更）
変更理由： 1., 2. 全例調査の目標例数が確保できる見込みとなり、調査期間及び患者登録期間を短縮したため。 2. 委託会社名が変更となったため、委託業務を追加したため、及び製造販売後調査等業務のための組織体制が変更となったため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重篤な過敏症及び重度の注射部位反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： 18歳以上の患者を対象とした海外第3相臨床試験（JE049-2102試験、JE049-2103試験及びHGT-FIR-054試験）において、イカチバント（以下、本剤）投与群113例中110例（97.3%）に皮膚刺激、腫脹、疼痛、そう痒、紅斑、灼熱感等の注射部位反応が認められた。注射部位反応の多くは軽度から中等度であったが、本剤投与群の30例（26.5%）が重度の注射部位反応を示した。本剤投与群で最も頻繁に認められた重度の注射部位反応は紅斑であり、28例（24.8%）に認められた。本剤投与群で認められたその他の重度の注射部位反応の発現頻度はすべて7%未満であった。 18歳以上の患者を対象とした国内第3相臨床試験（SHP-FIR-301試験）において、本剤投与を受けた8例中7例（87.5%）に注射部位反応が認められた。1例（12.5%）において、重度の注射部位反応（紅斑）を発現したが、報告された注射部位反応の多くは軽度又は中等度で、数時間以内に消失した。日本人健康成人を対象とした海外第1相臨床試験（SHP-FIR-101試験）において、12例全例（100%）に注射部位反応が認められたが、重度の事象はなかった。これらの臨床試験において認められた局所の反応は海外臨床試験の結果と類似しており、ほとんどが注射部位の紅斑及び腫脹であった。 2歳以上18歳未満の患者を対象とした海外第3相臨床試験（HGT-FIR-086試験）において、初回投与では32例中29例（90.6%）に紅斑、腫脹等の注射部位反応が認められ、そのうち2例（6.3%）に重度の注射部位反応が発現した。2回目投与では9例全例〔100%、うち重度は3例（33.3%）〕に、3回目投与では9例中8例〔88.9%、うち重度は1例（11.1%）〕に注射部位反応が認められた。 2歳以上18歳未満の患者を対象とした国内第3相臨床試験（TAK-667-3001試験）において、2例全例（100%）に注射部位反応（紅斑、腫脹又は熱感）が認められたが、重度の事象はなかった。過敏症反応は本剤投与後のいずれの時点においても認められなかった。 国内外の製造販売後において、重篤な過敏症反応が報告されている。 以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）及び特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）を実施する。 【選択理由】 一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）及び特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）により、重篤な過敏症及び重度の注射部位反応の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 重篤な過敏症及び重度の注射部位反応の発現状況を医療従事者に対し確実に情報提供し、適切な使用がなされるよう理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化	
	重要な潜在的リスクとした理由：

	本剤はブラジキニン拮抗作用を有しており、虚血性心疾患の患者では、本剤投与下での心機能の悪化が理論的には起こり得る。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。したがって、ブラジキニン拮抗薬は心血管系疾患を有する患者に潜在的风险をもたらす可能性がある。心血管系に対する本剤の影響は一連の<i>in vitro</i>及び<i>in vivo</i>研究で検討され、心血管系に対する有害な影響が表れる可能性があるのは重度の急性虚血に限られることが明らかになっている。血流を制御するメカニズムはブラジキニン以外にも多数存在するため、本剤が虚血を引き起こす可能性は非常に低い。虚血性心疾患の場合、例えば、急性冠症候群では、ブラジキニン放出が急速に増加し心保護作用を示す場合がある。また、ブラジキニンB2受容体の拮抗作用がそれ自体で心筋虚血を誘発する証拠は認められていない。 国内外第3相臨床試験においては、心血管系に対する安全性の懸念は認められなかった。 以上の理由により、重要な潜在的风险とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）及び特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）を実施する。 【選択理由】 一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）及び特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）により、ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、急性虚血性心疾患及び不安定狭心症の患者に対する注意を記載する。 【選択理由】 虚血状態下での安全性を医療従事者に対して確実に情報提供し、適切な使用がなされるよう理解を促すため。
	血圧低下
	重要な潜在的风险とした理由： <i>In vitro</i>試験において、本剤はヒト肥満細胞を活性化させることが明らかになっている。動物を用いた本剤の高用量ボーラス静脈内注射試験において、血圧低下、疼痛反応、落ち着きのなさ、散瞳、流涎過多、浮腫のような全身反応が認められた。同様の症状はブラジキニンによっても誘発される。 国内外第3相臨床試験で本剤を皮下注射した場合、臨床的に重要な血圧低下作用は認められなかった。同様に、本剤投与群では対照薬群に比べて、有害事象又はバイタルサイン値で臨床的に意義のある血圧低下は認められなかった。国内外製造販売後において、血圧低下に関連する新たな重要な安全性の知見は認められていない。 以上の理由により、重要な潜在的风险とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）及び特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）を実施する。 【選択理由】 一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）及び特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）により、血圧低下の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合には、検討する。
免疫原性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 18歳以上の患者を対象とした海外第3相試験（JE049-2102試験、JE049-2103試験及びHGT-FIR-054試験）における反復投与により、4例において抗イカチバント抗体に対する一過性の陽性反応が認められた。4例中1例において、高いバックグラウンドシグナルとして投与前より陽性のシグナルが検出されていた。本剤投与に伴う過敏症又はアナフィラキシー反応の報告はなかった。抗イカチバント抗体と有効性の間に関連はみられず、イカチバントに対する中和抗体による有効性欠如は報告されなかった。 2歳以上18歳未満の患者を対象とした海外第3相臨床試験（HGT-FIR-086試験）及び国内第3相臨床試験（TAK-667-3001試験）では、免疫原性に関連する有害事象等は認められなかった。 毒性試験及び臨床試験において薬剤関連の抗体反応の徴候は認められなかった。国内外製造販売後においても、抗イカチバント抗体と過敏症との関連性は認められていない。 以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）及び特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）を実施する。 【選択理由】 一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）及び特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）により、免疫原性の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合には、検討する。

重要な不足情報
なし

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2. 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）	
	【安全性検討事項】 重篤な過敏症及び重度の注射部位反応、ブ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 【目的】 成人における遺伝性血管浮腫（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。 【実施計画】 ・調査期間：2018年11月～2023年4月30日 ・登録期間：2018年11月～2023年8月10日 ・予定症例数：75例 ・実施方法：全例調査方式 ・観察期間：最大3ヵ月 ・主な調査項目：安全性検討事項（重篤な過敏症及び重度の注射部位反応、ブ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）及び有効性に関する検討事項（投与までの時間、最初に症状が改善するまでの時間及び症状が完全に改善するまでの時間） 【実施計画の根拠】 ・観察期間：本剤の第3相臨床試験のデータ（前回の発作からの月数の中央値：1.5ヵ月）に基づき、本剤投与から3ヵ月まで観察を行う。 ・予定症例数：本邦におけるHAE診断患者は400例、このうちの約2/3が急性発作に対する治療を受けていると想定されるが、本剤発売後に既存製剤から順次本剤使用への切り替えが見込まれるため、3年間で登録可能な症例数は約75例と考えられる。国内第3相臨床試験（SHP-FIR-301試験）において、重度の注射部位反応の発現率は12.5%（1/8例）であり、75例の収集により重度の注射部位反応を95%の確率で少なくとも3例検出できる。75例の症例を収集するために登録期間3年、調査票回収及び症例固定までの期間1年間を考慮し、調査期間は約4年間と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時及び再審査申請時：安全性情報について包括的な検討を行う。 ・報告書作成時：報告書はデータ収集完了後に作成する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）の結果に基づき、新たな安全性上の懸念やリスクが特定された場合には、追加の安全性監視活動やリスク最小化活動の可否を検討する。
特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）	
	【安全性検討事項】 重篤な過敏症及び重度の注射部位反応、ブ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 【目的】 小児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。 【実施計画】 調査期間：小児に対する用法及び用量の承認取得日～2025年10月31日^{注)} 患者登録期間：小児に対する用法及び用量の承認取得日～2024年12月31日

注) 調査期間は、本調査で処方のみが確認された最後の症例の処方日から 1 年後までに本剤の投与を必要とする発作が発症しない場合は、その時点で症例の観察期間満了とし、その 1 ヶ月後までに調査票を初回回収し、さらにその 2 ヶ月後までに再調査を完了する。ただし、処方のみで登録された症例において、処方から 1 年以内に本剤の投与を必要とする発作が発症した場合は、その投与日から 3 ヶ月間調査の観察を行うものとする。

予定症例数：10 例

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は最大 3 ヶ月間。

【実施計画の根拠】

本剤の 2 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした国内第 3 相臨床試験 (TAK-667-3001 試験) における被験者は 2 例であった。国内外の臨床試験の結果より、小児における安全性プロファイルについて成人との大きな違いは示唆されていないが、本剤の小児に対する使用経験は限られていることから、日常診療における使用実態下での小児の HAE 患者に対する本剤の安全性及び有効性データを収集するために特定使用成績調査 (以下、本調査) を計画した。

本調査では、HAE の罹患率に関する疫学データ、HAE の発症率及び診断率、並びに治療を要する HAE 患者の割合等から想定される症例登録の実施可能性を考慮し、予定症例数を 10 例と設定した。また、本剤の一般使用成績調査「成人投与」(全例調査) 及び 2 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした海外第 3 相臨床試験 (HGT-FIR-086 試験) のデータと比較するため、観察期間を 3 ヶ月間と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

調査終了後 (報告書作成時)：登録症例全例のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・安全性検討事項について、新たな知見が見出された場合には、電子添文の改訂等リスク最小化計画の変更要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含め、リスク最小化計画の策定、医薬品安全性監視活動内容の追加・変更の要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。
追加のリスク最小化活動
なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査「成人投与」	該当せず	販売開始 6 ヶ月後	終了	作成済（2019 年 7 月提出）
市販直後調査「小児投与」	該当せず	小児に対する用法及び用量の承認 6 ヶ月後	終了	作成済（2023 年 4 月提出）
一般使用成績調査「成人投与」（全例調査）	75 例	安全性定期報告時及び再審査申請時	実施中	
		報告書作成時		調査終了後の安全性定期報告時
特定使用成績調査「小児投与」（全例調査）	10 例／10 例	安全性定期報告時	実施中	
		調査終了後（報告書作成時）		調査終了後（報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査「成人投与」による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	終了
市販直後調査「小児投与」による情報提供	小児に対する用法及び用量の承認 6 ヶ月後	終了