

フィラジル皮下注 30mg シリンジ に関する資料

本資料に記載された情報に関わる権利及び内容についての責任はシャイアー・ジャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

シャイアー・ジャパン株式会社

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次	2
表 一覧	2
図一覧	2
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.2 開発の経緯	3
1.5.2.1 品質に関する試験の経緯	6
1.5.2.2 非臨床試験の経緯	6
1.5.2.3 外国における臨床開発の経緯	7
1.5.2.4 国内における臨床開発の経緯	9
1.5.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ	11
1.5.4 本剤の特徴及び有用性	13
1.5.5 本剤の治療上の位置づけについて	15
1.5.6 参考文献	16

表一覧

表 1.5.3-1 臨床データパッケージ	11
----------------------------	----

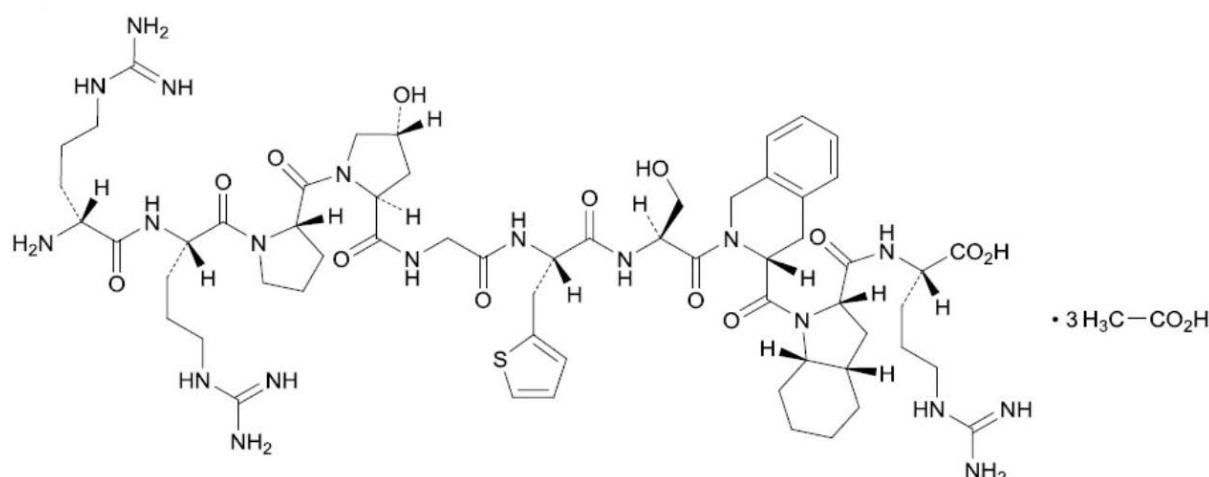
図一覧

図 1.5.1-1 イカチバントの構造	3
図 1.5.2-1 イカチバントの開発の経緯	5

1.5.1 起原又は発見の経緯

イカチバントは、ブラジキニン B2 受容体の特異的かつ選択的な競合的拮抗薬として開発された、5 つの非たん白質性アミノ酸を含む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ある。(図 1.5.1-1)

図 1.5.1-1 イカチバントの構造



1.5.2 開発の経緯

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、皮膚、喉頭及び消化管などの身体の様々な部位に予測できない浮腫発作を繰り返すことを臨床的な特性とする常染色体優性遺伝疾患であり（Cicardi and Agostoni 1996）、咽頭の発作時には窒息により死に至る場合もある（Bork et al. 2000b）。

HAE の急性発作の治療薬として日本で唯一承認されている薬剤は、静注用のヒト血漿由来 C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）濃縮製剤であるベリナート P[®]である。C1-INH 補充療法は、急性発作に対して有効であることが実証されているが、静脈内投与であり、医療施設での冷蔵保管が必要とされるため、常に簡単に投与が受けられるわけではない。急性発作の治療には、C1-INH 補充療法の他にトラネキサム酸や作用の弱いアンドロゲン（ダナゾール）が用いられることもある。トラネキサム酸は、経口投与であるため簡便ではあるが、有効性は C1-INH 補充療法に比べて低い。また、頻繁の投与が必要であるため、胃腸症状及び血栓塞栓性イベントのリスクが高まる可能性がある。ダナゾールは HAE の発作回数を減らすためには有効であるが、長期間使用すると安全性及び忍容性上の問題がある（Cicardi et al. 2010, Nussberger et al. 2002）。

イカチバントは強力かつ特異的なブラジキニン B2 受容体拮抗薬である。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あり、検討したヒトを含むすべての種で、B2 受容体に対してブラジキニンそのものと同一の親和性を有する（Knolle et al. 1992）。イカチバントは B2 受容体に

極めて特異的であり、*in vitro* 及び *in vivo* における高い力価を特徴とし、皮下投与による全身投与を可能にする十分な生物学的半減期を有する (Hock et al. 1991, Wirth et al. 1991)。HAE の急性発作治療の主な標的は、カリクレイン-キニン系の調節及びブラジキニンの産生又は薬理学的作用の阻害である。B2 受容体拮抗薬を用いたブラジキニン作用の阻害は、HAE の臨床症状に対する治療戦略であり、HAE 患者における血管浮腫の急性発作の治療にイカチバントを利用することの論理的根拠となる (Davis 2008)。

海外においては、成人の HAE の急性発作治療薬として 2008 年 7 月に EU で最初に承認され、2011 年 2 月には欧州委員会が自己投与の使用を承認した。その後、2011 年 8 月には米国で自己投与による使用を含め承認された。現在、本剤は成人の HAE の急性発作治療薬として、世界中の 40 を超える国と地域で承認されている。

今回適応申請を行う HAE に係る開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。

図 1.5.2-1 イカチバントの開発の経緯

試験名	
構造決定、物性並びに規格及び試験方法	
安定性試験	
原薬	
製剤	
薬理試験	
効力を裏付ける試験	
副次的薬理	
安全性薬理	
薬物動態試験	
分析バリデーション	
吸収	
分布	
代謝	
排泄	
薬物相互作用	
毒性試験	
単回	
反復	
遺伝毒性	
がん原性	
生殖発生毒性	
局所刺激性	
その他の毒性	
臨床試験(海外)	
SHP-FIR-101(PⅠ)	
HGT-FIR-061(PⅠ)	
JE049-2102(PⅢ)	
JE049-2103(PⅢ)	
HGT-FIR-054(PⅢ)	
JE049-3101(PⅢ)	
臨床試験(国内)	
SHP-FIR-301(PⅢ)	

1.5.2.1 品質に関する試験の経緯

本製剤は 10.0mg/mL のイカチバント（遊離塩基）を含有し、酢酸及び水酸化ナトリウムで pH5.5 に緩衝化され、塩化ナトリウムを等張化剤としている。

本製剤は 3.0mL を注入するように設計された、単一用量、単回使用の滅菌したプレフィルドシリンジである。

初期の海外臨床試験では、ドイツの Hoechst AG 社によって製造された有効成分のイカチバントの濃度が異なる 3 つの製剤（1mg, 10mg 及び 40mg/mL）が使用された。その後、ガラスアンプル製剤から使い捨てシリンジ製剤への製品の容器及び施栓系の変更評価の一部として、市販の容器における使い捨てシリンジ製剤とガラスアンプル製剤の互換性を確認した。その結果、後期の第Ⅲ相試験では [REDACTED] でイカチバント 10mg /mL 含有の滅菌した等張緩衝液として調整されたプレフィルドシリンジ製剤を用いた。日本で実施された第Ⅲ相臨床試験においても、海外の第Ⅲ相臨床試験で使用されたプレフィルドシリンジ製剤が用いられた。

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

非臨床プログラムでは、臨床試験開始に先立ち（一部の試験は臨床試験と並行して）、[REDACTED] 年から薬理、薬物動態及び毒性試験によりイカチバントを評価した。

薬理試験では、イカチバントはヒトブラジキニン B2 受容体の強力な競合的拮抗薬であり、当該受容体に対する親和性はブラジキニンと同程度であることが示され、血管透過性亢進（C1 インヒビター欠損）、気管支収縮及び炎症の各種 *in vivo* モデルにおいて薬力学的作用を示すことを確認した。イカチバントはマウスの中樞神経系に影響を及ぼさなかった。イカチバント及び主要代謝物である M1 及び M2 は、*in vitro* で心伝導系（ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 [hERG] チャネル）に対して作用を示さず、*in vivo* のイヌ心不全モデル（心室ペーシング、労作、冠動脈結紮）でも影響は認められず、QT 補正間隔（QTc）及び血行動態にも変化はみられなかった。イカチバントの高用量（10 mg/kg）の静脈内投与でわずかな気管支拡張を示唆する軽微な作用が観察された。

薬物動態試験では、イカチバントの単回及び反復皮下投与により高いバイオアベイラビリティが示された。放射性標識したイカチバントをラット及びイヌに皮下投与後、血中放射能に 2 相性の減少がみられ、最初は急速で（投与後 1～2 時間）、その後の 2 相目は数日間持続した。全身オートラジオグラフィーを用いたラット分布試験では、投与後 4 時間までの時点で、注射部位及び排泄に関わる臓器（腎臓、肝臓、膀胱）で最も高い放射能濃度が認められた。イカチバントの代謝物として M1 及び M2 が生じ、これらはヒトに加えて、マウス、ラット及びイヌでも検出される。放射性標識イカチバントの排泄は主に腎臓で、イカチバント皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった。

毒性試験では、単回皮下投与によりマウス、ラット及びイスでイカチバントの良好な忍容性が示され、反復投与毒性試験での主要所見は、イカチバントの主作用に関連すると考えられる、生殖器官に対する影響であった。イカチバントの遺伝毒性を示唆する所見は観察されず、マウス及びラットでがん原性のエビデンスは認められなかった。イカチバントは試験した高用量（10 mg/kg/day）で出産を遅延させ、また、胎児ストレス及び周産期死亡率を増加させた。これらはブラジキニン拮抗作用から予測された結果であった。イカチバントの皮下投与後、ウサギでの局所忍容性は良好と考えられた。代謝物である M1 及び M2 の非臨床評価は、反復投与毒性試験、胚胎児発生に関する試験及びがん原性試験の結果に基づき、十分になされていると考えられた。その他の毒性試験では、不純物イカチバント(7-10)の安全性は担保されていると考えられ、不純物イカチバント(1-6)のラット 13 週間反復投与試験における NOAEL は患者での 1 日最大許容量の 50 倍超であった。更に、モルモットでイカチバントの免疫原性は低いことが示唆され、ヒト新鮮血液を用いた *in vitro* 試験でイカチバントは溶血を誘導しないことが示された。包括的な試験プログラムにより、イカチバントの非臨床安全性プロファイルは確立されていると結論付けられる。

1.5.2.3 外国における臨床開発の経緯

1) 第 I 相臨床試験

HGT-FIR-061 試験（ 年 月～ 月）

健康な男女被験者を対象とし、イカチバント 30 mg 及び 90 mg を単回皮下投与した際の PK 及び QT/QTc 間隔について検討する無作為化、プラセボ対照、実薬対照、クロスオーバー試験であった。

30 mg 及び 90 mg の単回皮下投与により、イカチバントの C_{max} 、 AUC_{0-t} 、及び無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）の平均値にはおおむね用量に比例した増加がみられた。最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）は両用量とも 0.75 時間前後であり、 $t_{1/2}$ の平均値は 90 mg 投与（2.00 時間）の方が 30 mg 投与（1.48 時間）より多少長かった。

SHP-FIR-101 試験（ 年 月）

日本人健康成人被験者を対象にイカチバントを 30mg 単回皮下投与したときの PK を検討した。

日本人健康被験者を対象とした PK プロファイルは、非日本人健康被験者を対象とした先行臨床試験の結果と一致した。以上より、イカチバント 30 mg 皮下投与の暴露量に民族による差がないことが示された。

2) 第 III 相臨床試験

JE049-1001 試験における PK/PD 関係の探索，及び HAE 患者を対象にイカチバントの静脈内投与及び皮下投与を評価した第 IIa 相臨床試験 (JE049-2101) の結果から，HAE 患者に対するイカチバントの至適用量は 30 mg 皮下投与であることが示されていた。

HGT-FIR-054 試験 (年 月 年 月)

本試験は，I 型又は II 型の成人 HAE 患者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同，第 III 相臨床試験であった。本試験は，二重盲検期及び非盲検継続投与期の 2 期から構成された。本試験の主な目的は，中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の急性発作に対するイカチバントの有効性を，複合 VAS スコアに基づく症状緩和までの時間 (TOSR) においてプラセボと比較することであった。

イカチバントの 30 mg 皮下投与は，HAE の急性発作治療に関する複数の評価項目で臨床的に意味のある統計学的に有意な有効性を一貫して示した。

JE049-2102 試験 (年 月 年 月)

本試験は，HAE の治療に対するイカチバント皮下投与とトラネキサム酸経口投与を比較する無作為化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較，多施設共同，第 III 相臨床試験であった。本試験は二重盲検期，非盲検継続投与期及び改訂後の非盲検継続投与期の 3 期から構成された。

主な目的は，HAE の被験者を対象に，中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の血管性浮腫の急性発作の症状緩和までの時間について，ブラジキニン B2 受容体拮抗薬イカチバントの有効性をトラネキサム酸経口剤と比較して評価することであった。

その結果，二重盲検期において，症状緩和までの時間の中央値は，イカチバント群が 2.0 時間，トラネキサム酸群が 12.0 時間であった。この差は，イカチバントの優越性を示す統計学的に有意な群間差であった ($p < 0.001$)。非盲検継続投与期においては，症状緩和までの時間の中央値は，10 例以上のデータのある発作において 2.0 時間から 2.5 時間であった。本試験から得られた全体的な結果は，HAE 被験者における皮膚，腹部，及び喉頭浮腫の発作の治療に対するイカチバントの臨床的有效性を示した。

JE049-2103 試験 (年 月 年 月)

本試験は，HAE の治療に対するイカチバント皮下投与とプラセボを比較する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，第 III 相試験であった。本試験は二重盲検期，非盲検継続投与期及び改訂後の非盲検継続投与期の 3 期から構成された。

主な目的は、HAE の被験者を対象に、中等度から極めて重度の皮膚及び/又は腹部の血管性浮腫の急性発作の症状緩和までの時間について、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬イカチバントの有効性をプラセボと比較して評価することであった。

その結果、二重盲検期において、症状緩和までの時間の中央値は、イカチバント群が 2.5 時間、プラセボ群が 4.6 時間であった。この差は、イカチバントの優越性を示すものであるが、統計学的に有意ではなかった ($p = 0.142$)。

非盲検継続投与期においては、症状緩和までの時間の中央値は 10 例以上のデータのある発作において 1.0 時間から 2.0 時間であった。

本試験から得られた全体的な結果は、主要評価項目は達成されなかったが、HAE 被験者における皮膚、腹部及び喉頭浮腫の発作の治療に対するイカチバントの臨床的有效性を示した。

JE049-3101 試験 (年 月 ~ 年 月)

本試験は、単一用量 (30mg) のイカチバントを用いた多施設共同、非盲検、第 III 相臨床試験であった。主な目的は、HAE の急性発作治療におけるイカチバント自己皮下投与による臨床的安全性を検討することであった。

本試験では、自己投与によるイカチバントの良好な安全性プロファイルが実証され、その目的が達成された。治験担当医師及び被験者の評価により有効性、局所忍容性、及び利便性が確認された。被験者は急性 HAE 発作に対するイカチバントの自己投与を理解し実施することが十分可能であった。実生活において被験者が HAE の急性発作を自己管理できたことを示したことにより、イカチバントの自己投与は安全で、忍容性が良好、有効であり、第 III 相比較対照試験で HCP によりイカチバント投与された際に観察されたのと同様のプロファイルが得られた。

1.5.2.4 国内における臨床開発の経緯

1) 治験相談 (相談 / 年 月)

に
について、 相談を行った。主な相談結果は以下の通りである。

① 相談事項 1 : [REDACTED]

[REDACTED]

ただし、海外で実施された HGT-FIR-061 試験（TQT 試験）については、評価資料として提出する必要があり、承認申請時には、[REDACTED]

② 相談事項 2 : [REDACTED]

a. [REDACTED]

[REDACTED]

b. [REDACTED]

[REDACTED]

上記の指導を踏まえ、[REDACTED]とするイカチバントの [REDACTED]を実施することとした。

2) 第 III 相臨床試験

SHP-FIR-301 試験（[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～[REDACTED] 年 [REDACTED] 月）

本試験は、日本におけるイカチバントの製造販売承認申請のために実施された、非対照、非盲検、単群、第 III 相臨床試験である。本試験の目的は、I 型又は II 型の HAE を有する日本人患者 8 例における HAE の急性発作治療に対するイカチバント 30mg 皮下投与の有効性、PK 及び安全性を評価することであった。

その結果、8 例全例（100%）に症状緩和が認められた。症状緩和までの時間の中央値は 1.75 時間（95%CI：1.00, 2.50）であり、症状緩和が早期に得られることを示した。投与 1.5 時間後には 8 例中 4 例（50%）、投与 2.5 時間後には 8 例中 7 例（87.5%）に症状緩和が認められた。

1.5.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ

イカチバントの臨床データパッケージの概要を表 1.5.3-1 に示す。

表 1.5.3-1 臨床データパッケージ

<評価資料>

試験の相	国内試験 (試験番号)	海外試験 (試験番号)	投与経路	対象	症例数	データの内容
I 相		SHP-FIR-101	皮下	日本人健康被験者	12	PK, 安全性
		HGT-FIR-061	皮下	健康被験者	71	PK, PD
III 相	SHP-FIR-301		皮下	日本人 HAE 患者	8	有効性, 安全性, PK
		HGT-FIR-054	皮下	HAE 患者	DB : 95 OLE : 82	有効性, 安全性
		JE049-2102	皮下	HAE 患者	DB : 77 OLE : 32	有効性, 安全性
		JE049-2103	皮下	HAE 患者	DB : 56 OLE : 37	有効性, 安全性
		JE049-3101	皮下	HAE 患者	97	有効性, 安全性

<参考資料>

試験の相	国内試験 (試験番号)	海外試験 (試験番号)	投与経路	対象	症例数	データの内容
I 相		JE049-9101	静脈内	健康被験者	24	PK
		JE049-9103	静脈内	健康被験者	8	PK
		JE049-9106	静脈内	健康被験者	6	PK
		JE049-1001	静脈内	健康被験者	26	PK, PD
		JE049-1101	静脈内	健康被験者	10	PK
		JE049-1102	皮下, 静脈内	健康被験者	Part 1: 16 Part 2: 24	PK
		JE049-1103	皮下	健康被験者	32	PK, PD
		HGT-FIR-062	皮下	健康被験者	32	PD, 安全性
		HGT-FIR-065	皮下	健康被験者	21	PK

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験の相	国内試験 (試験番号)	海外試験 (試験番号)	投与経路	対象	症例数	データの内容
II 相		JE049-2001	静脈内	Panel A: 肝機能障害を有する被験者 Panel B: 健康被験者	Panel A: 8 Panel B: 8	PK, PD, 安全性
		JE049-2002	静脈内	Panel A: 難治性腹水症を伴う肝硬変患者（II型肝腎症候群の合併あり又はなし） Panel B: 標準療法抵抗性のI型肝腎症候群患者	Panel A: 37 Panel B: 4	PK, PD, 安全性
		JE049-2101	皮下, 静脈内	HAE 患者	20	有効性, PK, PD
III 相		HGT-FIR-086	皮下	小児 HAE 患者 2 歳から 18 歳未満	32	有効性, 安全性, PK

上記臨床データパッケージをもとに、申請を予定している効能・効果、用法・用量は下記の通りである。

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。

1.5.4 本剤の特徴及び有用性

単回投与による早期の症状緩和効果の発現と効果の維持

HAE の急性発作の治療におけるイカチバント 30 mg 皮下投与の有効性は、第 III 相比較対照試験である HGT-FIR-054 試験の結果により検証され、第 III 相比較対照試験である JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の結果により裏付けられた。これらの試験において、イカチバント投与により、HAE 患者にとって重要な症状の症状緩和が早期に得られ、効果の維持が示唆された。特に、窒息による死亡リスクのある喉頭浮腫の治療において、これらの知見は特に臨床的意味がある。

- HGT-FIR-054 試験における有効性の主要評価項目である喉頭浮腫以外（皮膚及び腹部）の急性発作に対する症状緩和までの時間（TOSR）は、プラセボ群（19.8 時間）と比較してイカチバント群（2.0 時間）で有意に短く、主な副次評価項目である主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）も、プラセボ群（18.5 時間）と比較してイカチバント群（1.5 時間）で有意に短かった（2.5.4.1.6.1 項）。
- HGT-FIR-054 試験で喉頭浮腫の発作を発現した 27 例における TOSR 及び TOSR-P はともに 2 時間であり、他の様々な有効性評価項目においてもイカチバントの一貫した有効性が示された。喉頭浮腫の発作で認められたイカチバントの有効性は、喉頭浮腫以外の発作で認められた結果と類似しており、その効果は早期に認められた（2.5.4.1.6.3 項）。
- HAE 発作の症状緩和のために 2 回目又は 3 回目のイカチバント投与を必要とした発作はわずかであり、91.5%は単回投与により治療可能であった（2.5.4.1.6.5 項）。
- 第 III 相比較対照試験 3 試験の併合解析の結果、様々な部分集団においても、喉頭浮腫以外の急性発作に対するイカチバントの効果が早期に得られた（2.5.4.1.6.4 項）。
- SHP-FIR-301 試験の結果、日本人 HAE 患者においても、他の地域で実施された臨床試験で認められた結果と同様に、イカチバント投与により HAE の急性発作に対して臨床的に意味のある症状緩和が早期に得られた（2.5.4.3 項）。
- SHP-FIR-301 試験で喉頭浮腫の発作を発現した 1 例でも、喉頭浮腫以外の発作と同様の効果が早期に認められた。

複数回投与による効果の維持

第 III 相比較対照試験 3 試験（HGT-FIR-054 試験、JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験）で発現した HAE の急性発作のうち、1 回目から 5 回目までの発作に対するイカチバントの反復投与による TOSR の中央値は 1.5 時間から 4.5 時間の範囲であり、いずれの発作回数でも 3 試験全体で一貫した有効性が示された。一貫した有効性は最大で 15 回目の発作まで維持され、反復して使用した場合もイカチバントの有効性が低下しないことが示された（2.5.4.1.6.5 項）。

安全かつ簡便な投与方法

本剤の投与経路は皮下注射であり、プレフィルドシリンジ製剤で供給されるため、安全かつ簡便な投与が可能である。HAE では、身体の様々な部位に予測できない浮腫発作が繰り返し発現するため、患者の精神的、肉体的、経済的負担は大きい。特に、喉頭浮腫の場合、急速な上気道閉塞を招き、窒息により死に至る場合もある。しかし、治療を早期に開始することにより、他の部位への進行を抑えるのと同時に、発作の重症度を軽減し、症状の持続時間を短縮できることが示唆されている。イカチバントは自己投与が可能であり、単回投与により早期に症状緩和を得ることができ、反復投与しても効果の低下がみられないことから、患者にとってのベネフィットは大きい。

- 自己投与の有効性を検討した JE049-3101 試験の結果、イカチバントの自己投与により、第 III 相比較対照試験で医療従事者が投与した場合と同様に症状緩和が早期に認められた (2.5.4.2 項)。
- 自己投与によるイカチバントの安全性プロファイルは、第 III 相安全性解析集団及び個々の第 III 相比較対照試験で認められた安全性プロファイルと類似していることが示された (2.5.5.10 項)。
- 日本人 HAE 患者を対象とした SHP-FIR-301 試験では、全 8 例のうち 3 例 (37.5%) が自己投与を行い、5 例 (62.5%) は医療従事者が投与した。すべての安全性評価項目について、自己投与した場合と医療従事者が投与した場合に大きな違いは見られなかった。

良好な安全性プロファイル

第 III 相比較対照試験 3 試験 (HGT-FIR-054, JE049-2102, JE049-2103) から得られた集積データの併合解析の結果、イカチバント投与により臨床的に特に懸念される有害事象は認められておらず、良好な安全性プロファイルが示された。初回発作に対してイカチバント 30 mg を盲検下で皮下投与した際に認められた安全性プロファイルは、初回発作以降に発現した発作に対して反復投与した際に認められたプロファイルと類似していた。

注射部位反応はイカチバント群のほぼすべての被験者に認められたが、重篤な有害事象に相当する事象はなく、ほとんどが投与後 4 時間以内に特別な処置を必要とすることなく消失した。第 III 相安全性解析集団において、注射部位反応以外の有害事象全般の発現率は低く、イカチバント群と対照薬群で同程度又はイカチバント群の方が低かった (2.5.5.3.1 項)。

日本人 HAE 患者を対象とした SHP-FIR-301 試験で認められた安全性の結果は、他の地域で実施された臨床試験で認められた結果と類似しており、特に問題となる安全性の事象は認められなかった (2.5.5.9 項)。

1.5.5 本剤の治療上の位置づけについて

HAE の治療法は、発作を防ぐための長期予防、待機的外科手術の前の短期予防、及び急性発作の治療に大別することができる。現在、海外では、長期予防の治療には、作用の弱いアンドロゲン（ダナゾール、stanozolol など）が使用されている。作用の弱いアンドロゲンは HAE の発作回数を減らすためには有効であるが、長期間使用すると体重増加、月経不順、高血圧、結核および潜在的な肝細胞腺腫などの安全性及び忍容性上の問題がある（Cicardi et al. 2010, Nussberger et al. 2002）。短期予防にはいくつかのタイプの C1-INH 補充療法が使用されており、急性発作の治療でも有効性が実証されている。C1-INH 補充療法は米国で長期予防に対して承認され、欧州でも症例によって長期予防に使用されている。しかし、C1-INH 補充療法には、ウイルス感染及び他の感染病原体への曝露のリスクがあることから、ブレイクスルー発作の予防が十分行えない可能性がある（Cicardi et al. 2010, Craig et al. 2009）。C1-INH 補充療法は、急性発作に対して有効であることが実証されているが、静脈内投与であり、新鮮凍結血漿であるため、急性発作における使用において、他の治療法より不便である。新鮮凍結血漿は限られた状況で使用され、輸血に伴うもの、およびその他のタイプのアレルギー反応などの予測できない副作用を有し、さらに HAE 症状が悪化することがある。他の急性発作の治療法としては、トラネキサム酸、Ecallantide およびイカチバントが使用されている。トラネキサム酸は、経口投与であるため簡便ではあるが、有効性は予防投与としての作用の弱いアンドロゲンより低く、急性発作治療における C1-INH 補充療法に比べても低い。さらにトラネキサム酸は頻回に投与する必要があるが、胃腸不耐性を誘発し、血栓塞栓症のリスクを増大させる可能性がある。カリクレイン阻害薬である Ecallantide (Kalbitor®) は、米国では HAE に対する治療薬として承認されている。Ecallantide は部位にかかわらず急性発作に対して有効であることが示されているが、発現率は低いものの、過敏症反応との関連が認められており、アナフィラキシーを管理するための適切な医学的対応をとった上で、医療従事者が投与しなければならない（Cicardi et al. 2010, Dyax Corporation 2009）。

自己投与可能製剤であるイカチバントは、成人の HAE の急性発作治療薬として、現在 40 を超える国と地域で使用されている。

一方、本邦においては、2010 年に補体研究会（現日本補体学会）が作成した HAE のガイドライン（Horiuchi et al. 2012）によると、一次治療は急性発作の治療である。長期予防は、発作が頻発する患者でのみ検討される。HAE の急性発作の治療薬として日本で唯一承認されているのは、静注用のヒト血漿由来 C1-INH 濃縮製剤であるベリナート®である。日本全国の医師を対象とした調査の結果から、C1-INH 欠損症の患者の急性発作の治療には C1-INH 補充療法の他に、トラネキサム酸やダナゾールも使用されていることが示されたが、国際的な HAE 治療ガイドライン（Craig et al. 2012）を鑑みると、これらは次善の治療法と考えられている。

以上のように、生命を脅かす可能性のある HAE の急性発作には現在限られた治療法しかない。既に海外で広く用いられているイカチバントは、本邦における急性発作に対する選択肢を増やすことが可能となり、医療現場におけるメディカルニーズを満たすことができる。

1.5.6 参考文献

- [1] Cicardi, M. & Agostoni, A. (1996). Hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 334, 1666-7.
- [2] Bork, K., Siedlecki, K., Bosch, S., Schopf, R. E., Kreuz, W. C. I. N. M. C. P. A. & Pmid (2000). Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clinic proceedings*. Mayo Clinic, 75, 349-54.
- [3] Cicardi, M., Levy, R. J., Mcneil, D. L., Li, H. H., Sheffer, A. L., Campion, M., Horn, P. T. & Pullman, W. E. (2010). Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 363, 523-31.
- [4] Nussberger, J., Cugno, M. & Cicardi, M. (2002). Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med*, 347, 621-2.
- [5] Knolle, J., Breipohl, G., Henke, S., Wirth, K. & Scholkens, B. (1992). New and highly potent bradykinin antagonists. *Agents Actions Suppl*, 38 (Pt 1), 559-64.
- [6] Hock, F. J., Wirth, K., Albus, U., Linz, W., Gerhards, H. J., Wiemer, G., Henke, S., Breipohl, G., Konig, W. & Knolle, J. (1991). Hoe 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vitro studies. *British journal of pharmacology*, 102, 769-73.
- [7] Wirth, K., Hock, F. J., Albus, U., Linz, W., Alpermann, H. G., Anagnostopoulos, H., Henk, S., Breipohl, G., Konig, W. & Knolle, J. (1991). HOE 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vivo studies. *British journal of pharmacology*, 102, 774-7.
- [8] Davis, A. E., 3rd (2008). Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100, S7-12.
- [9] Craig, T. J., Levy, R. J., Wasserman, R. L., Bewtra, A. K., Hurewitz, D., Obtulowicz, K., Reshef, A., Ritchie, B., Moldovan, D., Shirov, T., Grivcheva-Panovska, V., Kiessling, P. C., Keinecke, H. O. & Bernstein, J. A. (2009). Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*, 124, 801-8.
- [10] Dyax Corporation 2009. Kalbitor (ecallantide): Highlights of Prescribing Information. Hernandez Fernandez De Rojas, D., Ibanez, E., Longhurst, H., Maurer, M., Fabien, V., Aberer, W., Bouillet, L., Zanichelli, A. & Caballero, T. (2015). Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. *Int Arch Allergy Immunol*, 167, 21-8.
- [11] Horiuchi, T., Ohi, H., Ohsawa, I., Fujita, T., Matsushita, M., Okada, N., Seya, T., Yamamoto, T., Endo, Y., Hatanaka, M., Wakamiya, N., Mizuno, M., Nakao, M., Okada, H., Tsukamoto, H., Matsumoto, M., Inoue, N., Nonaka, M. & Kinoshita, T. (2012). Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary

publication. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology, 61, 559-62.

- [12] Craig, T., Aygoren-Pursun, E., Bork, K., Bowen, T., Boysen, H., Farkas, H., Grumach, A., Katelaris, C. H., Lockey, R., Longhurst, H., Lumry, W., Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Ritchie, B., Nast, A., Pawankar, R., Zuraw, B. & Maurer, M. (2012). WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. World Allergy Organ J, 5, 182-99.

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次	2
1.6 外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1 欧州連合（EU）における製品特性概要（2018 年 5 月版）	4
1.6.1.1 EU 製品特性概要 原文	5
1.6.1.2 EU 製品特性概要 和訳	19
1.6.2 米国における添付文書（2015 年 12 月版）	33
1.6.2.1 米国添付文書 原文	34
1.6.2.2 米国添付文書 和訳	54
1.6.3 企業中核データシート（CCDS）	73
1.6.3.1 COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)	74

表一覧

表 1.6-1 外国における承認状況（2018 年 6 月現在）	3
----------------------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

イカチバント（本薬）の外国における承認状況を表 1.6-1 に示す。

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) により自己注射が認可された。米国では、2011 年 8 月に食品医薬品局から自己注射薬としての承認を取得し、2018 年 6 月現在、45 カ国で承認されている。

また、外国における本薬の添付文書に関する情報として、欧州連合 (EU) における製品特性概要を 1.6.1 項に、米国における添付文書を 1.6.2 項に、企業中核データシート (CCDS) を 1.6.3 項に示す。

表 1.6-1 外国における承認状況（2018 年 6 月現在）

承認国又は地域	承認年月（年/月）	販売名	剤型・含量
欧州連合 (EU) *	2008/07	Firazyr®	<u>注射剤(プレフィルドシリンジ)</u> イカチバント 30 mg 含有の注射液 3mL
アイスランド	2008/07		
ノルウェー	2008/07		
リヒテンシュタイン	2009/06		
スイス	2009/06		
ロシア	2009/10		
ブラジル	2009/12		
アルゼンチン	2010/05		
イスラエル	2010/05		
オーストラリア	2010/09		
メキシコ	2010/08		
米国	2011/08		
コロンビア	2013/02		
セルビア	2013/03		
カナダ	2014/06		
韓国	2014/06		
ニュージーランド	2015/11		
トルコ	2017/11		

*Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom.

1.6.1 欧州連合（EU）における製品特性概要（2018 年 5 月版）

欧州連合（EU）における製品特性概要の原文を 1.6.1.1 に，その和訳を 1.6.1.2 に添付する。

1.6.1.1 EU 製品特性概要 原文

1.6.1.2 EU 製品特性概要 和訳

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Firazyr 30 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe of 3 ml contains icatibant acetate equivalent to 30 mg icatibant.

Each ml of the solution contains 10 mg of icatibant.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

The solution is a clear and colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Firazyr is indicated for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults, adolescents and children aged 2 years and older, with C1-esterase-inhibitor deficiency.

4.2 Posology and method of administration

Firazyr is intended for use under the guidance of a healthcare professional.

Posology

Adults

The recommended dose for adults is a single subcutaneous injection of Firazyr 30 mg.

In the majority of cases a single injection of Firazyr is sufficient to treat an attack. In case of insufficient relief or recurrence of symptoms, a second injection of Firazyr can be administered after 6 hours. If the second injection produces insufficient relief or a recurrence of symptoms is observed, a third injection of Firazyr can be administered after a further 6 hours. No more than 3 injections of Firazyr should be administered in a 24 hour period.

In the clinical trials, not more than 8 injections of Firazyr per month have been administered.

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.

Elderly

Limited information is available on patients older than 65 years of age.

Elderly people have been shown to have increased systemic exposure to icatibant. The relevance of this to the safety of Firazyr is unknown (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with hepatic impairment.

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment.

Method of administration

Firazyr is intended for subcutaneous administration preferably in the abdominal area.

Firazyr solution for injection should be injected slowly due to the volume to be administered.

Each Firazyr syringe is intended for single use only.

Refer to the patient information leaflet for instructions for use.

Caregiver/self-administration

The decision on initiating caregiver or self-administration of Firazyr should only be taken by a physician experienced in the diagnosis and treatment of hereditary angioedema (see section 4.4).

Adults

Firazyr may be self-administered or administered by a caregiver only after training in subcutaneous injection technique by a healthcare professional.

Children and adolescents aged 2-17 years

Firazyr may be administered by a caregiver only after training in subcutaneous injection technique by a healthcare professional.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Laryngeal attacks

Patients with laryngeal attacks should be managed in an appropriate medical institution after injection until the physician considers discharge to be safe.

Ischemic heart disease

Under ischemic conditions, a deterioration of cardiac function and a decrease in coronary blood flow could theoretically arise from antagonism of bradykinin receptor type 2. Caution should therefore be observed in the administration of Firazyr to patients with acute ischemic heart disease or unstable angina pectoris (see section 5.3).

Stroke

Although there is evidence to support a beneficial effect of B2 receptor blockade immediately following a stroke, there is a theoretical possibility that icatibant may attenuate the positive late phase neuroprotective effects of bradykinin. Accordingly, caution should be observed in the administration of icatibant to patients in the weeks following a stroke.

Caregiver/self-administration

For patients who have never received Firazyr previously, the first treatment should be given in a medical institution or under the guidance of a physician.

In case of insufficient relief or recurrence of symptoms after self-treatment or administration by a caregiver, it is recommended that the patient or caregiver should seek medical advice. For adults, subsequent doses that may be required for the same attack should be administered within a medical institution (see section 4.2). There are no data on administering subsequent doses for the same attack in adolescents or children.

Patients experiencing a laryngeal attack should always seek medical advice and be observed in a medical institution also after having taken the injection at home.

Paediatric population

There is limited experience with treatment of more than one HAE attack with Firazyr in the paediatric population.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic drug interactions involving CYP450 are not expected (see section 5.2).

Co-administration of Firazyr with angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors has not been studied. ACE inhibitors are contraindicated in HAE patients due to possible enhancement of bradykinin levels.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

For icatibant, no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies showed effects on uterine implantation and parturition (see section 5.3), but the potential risk for humans is unknown.

Firazyr should be used during pregnancy only, if the potential benefit justifies the potential risk for the foetus, (e.g for treatment of potentially life threatening laryngeal attacks).

Breast-feeding

Icatibant is excreted in the milk of lactating rats at concentrations similar to those in maternal blood. No effects were detected in the post-natal development of rat pups.

It is unknown whether icatibant is excreted in human breast milk but it is recommended that breastfeeding women, who wish to take Firazyr, should not breastfeed for 12 hours after treatment.

Fertility

In both rats and dogs, repeated use of icatibant resulted in effects on reproductive organs. Icatibant had no effect on the fertility of male mice and rats (see section 5.3). In a study of 39 healthy adult men and women treated with 30 mg every 6 hours for 3 doses every 3 days for a total of 9 doses, there were no clinically significant changes from baseline in basal and GnRH-stimulated concentration of reproductive hormones in either females or males. There were no significant effects of icatibant on the concentration of luteal phase progesterone and luteal function, or on menstrual cycle length in females and there were no significant effects of icatibant on sperm count, motility and morphology in males. The dosing regimen used for this study is unlikely to be sustained in the clinical setting.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Firazyr has minor influence on the ability to drive and use machines. Fatigue, lethargy, tiredness, somnolence, and dizziness have been reported following the use of Firazyr. These symptoms may occur as a result of an attack of HAE. Patients should be advised not to drive and use machines if they feel tired or dizzy.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical studies used for registration, a total of 999 HAE attacks have been treated with 30 mg Firazyr administered subcutaneously by a healthcare professional. Firazyr 30 mg SC has been administered by a healthcare professional to 129 healthy subjects and 236 patients with HAE.

Almost all subjects who were treated with subcutaneous icatibant in clinical trials developed reactions at the site of injection (characterised by skin irritation, swelling, pain, itchiness, erythema, burning sensation). These reactions were generally mild to moderate in severity, transient, and resolved without further intervention.

Tabulated list of adverse reactions

The frequency of adverse reactions listed in Table 1 is defined using the following convention: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

All adverse reactions from post-marketing experience are *italicised*.

Table 2: Adverse reactions reported with icatibant

System Organ Class (incidence category)	Preferred Term
Nervous system disorders (Common, $\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Dizziness Headache
Gastrointestinal disorders (Common, $\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders (Common, $\geq 1/100$ to $< 1/10$) (Unknown)	Rash Erythema Pruritus <i>Urticaria</i>
General disorders and administration site conditions (Very Common, $\geq 1/10$) (Common, $\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Injection site reactions* Pyrexia
Investigations (Common, $\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Transaminases increased
* Injection site bruising, Injection site hematoma, Injection site burning, Injection site erythema, Injection site hypoesthesia, Injection site irritation, Injection site numbness, Injection site edema, Injection site pain, Injection site pressure sensation, Injection site pruritus, Injection site swelling, Injection site urticaria, and Injection site warmth.	

Paediatric Population

A total of 32 paediatric patients (8 children aged 2 to 11 years and 24 adolescents aged 12 to 17 years) with HAE were exposed to treatment with icatibant during clinical studies. Thirty-one patients received a single dose of icatibant and 1 patient (an adolescent) received icatibant for two HAE attacks (in total, two doses). Firazyr was administered by subcutaneous injection at a dose of 0.4 mg/kg based on body weight to a maximum dose of 30 mg.

The majority of paediatric patients who were treated with subcutaneous icatibant experienced injection site reactions such as erythema, swelling, burning sensation, skin pain and itching/pruritus; these were found to be mild to moderate in severity and consistent with reactions that have been reported in adults. Two paediatric patients experienced injection site reactions which were assessed as severe and which were completely resolved within 6 hours. These reactions were erythema, swelling, burning and warm sensation.

No clinically significant changes in reproductive hormones were observed during clinical studies.

Description of selected adverse reactions

Immunogenicity

Across repeated treatment in adults in the controlled phase III trials, transient positivity to anti-icatibant antibodies was observed in rare cases. All patients maintained efficacy. One Firazyr-treated patient tested positive for anti-icatibant antibodies before and after treatment with Firazyr. This patient was followed for 5 months and further samples were negative for anti-icatibant antibodies. No hypersensitivity or anaphylactic reactions were reported with Firazyr.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No clinical information on overdose is available.

A dose of 3.2 mg/kg intravenously (approximately 8 times the therapeutic dose) caused transient erythema, itching, flushing or hypotension in healthy subjects. No therapeutic intervention was necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other haematological agents, drugs used to treat hereditary angioedema; ATC code: B06AC02.

Mechanism of action

HAE (an autosomal dominant disease) is caused by an absence or dysfunction of C1-esterase-inhibitor. HAE attacks are accompanied by an increased release of bradykinin, which is the key mediator in the development of the clinical symptoms.

HAE manifests as intermittent attacks of subcutaneous and/or sub mucosal oedema involving the upper respiratory tract, the skin and the gastrointestinal tract. An attack usually lasts between 2 to 5 days.

Icatibant is a selective competitive antagonist at the bradykinin type 2 (B2) receptor. It is a synthetic decapeptide with a structure similar to bradykinin, but with 5 non-proteinogenic amino acids. In HAE increased bradykinin concentrations are the key mediator in the development of the clinical symptoms.

Pharmacodynamic effects

In healthy young subjects, icatibant administered in doses of 0.8 mg/kg over 4 hours; 1.5 mg/kg/day or 0.15 mg/kg/day for 3 days, development of bradykinin-induced hypotension, vasodilatation and reflex tachycardia was prevented. Icatibant was shown to be a competitive antagonist when the bradykinin challenge dose was increased 4-fold.

Clinical efficacy and safety

Efficacy data were obtained from an initial open-label Phase II study and from three controlled Phase III studies.

Phase III clinical studies (FAST-1 and FAST-2) were randomized, double-blind, controlled trials and had identical designs except for the comparator (one with oral tranexamic acid as the comparator and one placebo controlled). A total of 130 patients were randomized to receive either a 30 mg dose of icatibant (63 patients) or comparator (either tranexamic acid, - 38 or placebo - 29 patients). Subsequent episodes of HAE were treated in an open label extension. Patients with symptoms of laryngeal angioedema received open label treatment with icatibant. The primary efficacy endpoint was the time to onset of symptom relief using a visual analogue scale (VAS). Table 3 shows the efficacy results for these studies.

FAST-3 was a randomized, placebo-controlled, parallel-group study of 98 adult patients with a median age of 36 years. Patients were randomized to receive either icatibant 30 mg or placebo by subcutaneous injection. A subset of patients in this study experienced acute HAE attacks while receiving androgens, antifibrinolytic agents or CI inhibitors. The primary endpoint was time to onset of symptom relief assessed using a 3-item composite visual analog score (VAS-3) consisting of assessments of skin swelling, skin pain, and abdominal pain. Table 4 shows the efficacy results for FAST-3.

In these studies, patients on icatibant had a faster median time to onset of symptom relief (2.0, 2.5 and 2.0 hours, respectively) compared to tranexamic acid (12.0 hours) and placebo (4.6 and 19.8 hours). The treatment effect of icatibant was confirmed by secondary efficacy endpoints.

In an integrated analysis of these controlled Phase III studies, the time to onset of symptom relief and time to onset of primary symptom relief were similar regardless of age group, sex, race, weight or whether or not the patient used androgens or antifibrinolytic agents.

Response was also consistent across repeated attacks in the controlled Phase III trials. A total of 237 patients were treated with 1,386 doses of 30 mg icatibant for 1,278 attacks of acute HAE. In the first 15 Firazyr treated attacks (1,114 doses for 1,030 attacks), the median times to onset of symptom relief were similar across attacks (2.0 to 2.5 hours). 92.4% of these attacks of HAE were treated with a single dose of Firazyr.

Table 3. Efficacy results for FAST-1 and FAST-2

Controlled Clinical Study of FIRAZYR vs Tranexamic acid or Placebo: Efficacy Results					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Tranexamic acid		Icatibant	Placebo
Number of subjects in ITT Population	36	38	Number of subjects in ITT Population	27	29
Baseline VAS(mm)	63.7	61.5	Baseline VAS(mm)	69.3	67.7
Change from baseline to 4 hours	-41.6	-14.6	Change from baseline to 4 hours	-44.8	-23.5
Difference between treatments (95% CI, p-value)	-27.8 (-39.4, -16.2) p < 0.001		Difference between treatments (95% CI, p-value)	-23.3 (-37.1, -9.4) p = 0.002	
Change from baseline to 12 hours	-54.0	-30.3	Change from baseline to 12 hours	-54.2	-42.4
Difference between treatments (95% CI, p-value)	-24.1 (-33.6, -14.6) p < 0.001		Difference between treatments (95% CI, p-value)	-15.2 (-28.6, -1.7) p = 0.028	
Median time to onset of symptom relief (hours)			Median time to onset of symptom relief (hours)		
All episodes (N = 74)	2.0	12.0	All episodes (N = 56)	2.5	4.6
Response rate (%; CI) at 4 hours after start of treatment			Response rate (%; CI) at 4 hours after start of treatment		

Controlled Clinical Study of FIRAZYR vs Tranexamic acid or Placebo: Efficacy Results					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Tranexamic acid		Icatibant	Placebo
All episodes (N = 74)	80.0 (63.1, 91.6)	30.6 (16.3, 48.1)	All episodes (N = 56)	66.7 (46.0, 83.5)	46.4 (27.5, 66.1)
Median time to onset of symptom relief: all symptoms (hours):			Median time to onset of symptom relief: all symptoms (hours):		
Abdominal pain	1.6	3.5	Abdominal pain	2.0	3.3
Skin swelling	2.6	18.1	Skin swelling	3.1	10.2
Skin pain	1.5	12.0	Skin pain	1.6	9.0
Median time to almost complete symptom relief (hours)			Median time to almost complete symptom relief (hours)		
All episodes (N = 74)	10.0	51.0	All episodes (N = 56)	8.5	19.4
Median time to regression of symptoms, by patient (hours)			Median time to regression of symptoms, by patient (hours)		
All episodes (N = 74)	0.8	7.9	All episodes (N = 56)	0.8	16.9
Median time to overall patient improvement, by physician (hours)			Median time to overall patient improvement, by physician (hours)		
All episodes (N = 74)	1.5	6.9	All episodes (N = 56)	1.0	5.7

Table 4. Efficacy results for FAST-3

Efficacy Results: FAST-3; Controlled Phase -- ITT population				
Endpoint	Statistic	Firazyr	Placebo	p-value
		(n = 43)	(n=45)	
Primary Endpoint				
Time to Onset of Symptom Relief-- Composite VAS (hrs)	Median	2.0	19.8	<0.001
Other Endpoints				
Time to Onset of Primary Symptom Relief (hrs)	Median	1.5	18.5	< 0.001
Change in Composite VAS Score at 2 hrs after treatment	Mean	-19.74	-7.49	< 0.001
Change in Composite Subject-Assessed Symptom Score at 2 hours	Mean	-0.53	-0.22	< 0.001

Efficacy Results: FAST-3; Controlled Phase -- ITT population				
Endpoint	Statistic	Firazyr	Placebo	p-value
		(n = 43)	(n=45)	
Change in Composite Investigator-Assessed Symptom Score at 2 hours	Mean	-0.44	-0.19	< 0.001
Time to Almost Complete Symptom Relief (hrs)	Median	8.0	36.0	0.012
Time to Subject-Assessed Initial Symptom Improvement (hrs)	Median	0.8	3.5	< 0.001
Time to Investigator-Assessed Initial Visual Symptom Improvement (hrs)	Median	0.8	3.4	< 0.001

A total of 66 patients with attacks of HAE affecting the larynx were treated in these controlled Phase III clinical trials. The results were similar to patients with non-laryngeal attacks of HAE with respect to time to onset of symptom relief.

Paediatric population

An open label, non-randomised single-arm study (HGT-FIR-086) was performed with a total of 32 patients. All patients received at least one dose of icatibant (0.4mg/kg body weight up to a maximum dose of 30 mg) and the majority of patients were followed up for a minimum of 6 months. Eleven patients were of prepubertal status and 21 patients were either pubertal or postpubertal.

The efficacy population consisted of 22 patients who had been treated with icatibant (11 prepubertal and 11 pubertal/postpubertal) for HAE attack.

The primary efficacy endpoint was the time to onset of symptom relief (TOSR) measured using a composite investigator-reported symptom score. Time to symptom relief was defined as the duration of time (in hours) taken for improvement of symptoms to occur by a magnitude of 20%.

Overall the median time to onset of symptom relief was 1.0 hour (95% confidence interval, 1.0-1.1 hours). At 1 and 2 hours post treatment, approximately 50% and 90% of patients experienced onset of symptom relief, respectively.

Overall, the median time to minimal symptoms (earliest time post treatment when all symptoms were either mild or absent) was 1.1 hours (95% confidence interval, 1.0-2.0 hours).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of icatibant has been characterized by studies using both intravenous and subcutaneous administration to healthy volunteers and patients. The pharmacokinetic profile of icatibant in patients with HAE is similar to that in healthy volunteers.

Absorption

Following subcutaneous administration, the absolute bioavailability of icatibant is 97%. The time to maximum concentration is approximately 30 minutes.

Distribution

Icatibant volume of distribution (V_{ss}) is about 20-25 L. Plasma protein binding is 44%.

Elimination

Icatibant is mainly eliminated by metabolism with less than 10% of the dose eliminated in the urine as unchanged drug. Clearance is about 15-20 l/h and independent of dose. The terminal plasma half-life is about 1-2 hours.

Biotransformation

Icatibant is extensively metabolized by proteolytic enzymes to inactive metabolites that are primarily excreted in the urine.

In vitro studies have confirmed that icatibant is not degraded by oxidative metabolic pathways and is not an inhibitor of major cytochrome P450 (CYP) isoenzymes (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4) and is not an inducer of CYP 1A2 and 3A4.

Special populations

Elderly

Data suggest an age-related decline in clearance resulting in about 50-60% higher exposure in older people (75-80 years) compared to patients aged 40 years.

Gender

Data suggest that there is no difference in the clearance between females and males after correcting for body weight.

Hepatic and Renal Impairment

Limited data suggest that icatibant exposure is not influenced by hepatic or renal impairment.

Race

Information on individual race effect is limited. Available exposure data suggest no difference in the clearance between non-White (n=40) and White (n=132) subjects.

Paediatric population

The pharmacokinetics of icatibant were characterized in paediatric HAE patients in study HGT-FIR-086 (see section 5.1). Following a single subcutaneous administration (0.4 mg/kg up to a maximum of 30 mg), the time to maximum concentration is approximately 30 minutes and the terminal half-life is about 2 hours. There are no observed differences in the exposure to icatibant between HAE patients with and without an attack. Population pharmacokinetic modelling using both adult and paediatric data showed that clearance of icatibant is related to body weight with lower clearance values noted for lower body weights in the paediatric HAE population. Based on modelling for weight banded dosing, the predicted exposure to icatibant in the paediatric HAE population (see section 4.2) is lower than the observed exposure in studies conducted with adult HAE patients.

5.3 Preclinical safety data

Repeated-dose studies of up to 6-months duration in rats and 9-months duration in dogs have been conducted. In both rats and dogs, there was a dose-related reduction in circulating sex hormone levels and the repeated use of icatibant reversibly delayed sexual maturation.

Maximum daily exposures defined by area under the curve (AUC) at the No Observed Adverse Effect Levels (NOAEL) in the 9-month study in dog were 2.3 times the AUC in adult humans after a subcutaneous dose of 30 mg. A NOAEL was not measurable in the rat study, however, all of the findings from that study showed either completely or partially reversible effects in treated rats. Adrenal gland hypertrophy was observed at all doses tested in rats. Adrenal gland hypertrophy was

seen to reverse after cessation of icatibant treatment. The clinical relevance of the adrenal gland findings is unknown.

Icatibant had no effect on the fertility of male mice (top dose 80.8 mg/kg/day) and rats (top dose 10 mg/kg/day).

In a 2 year study to evaluate the carcinogenic potential of icatibant in rats, daily doses giving exposure levels up to approximately 2-fold that achieved after a therapeutic dose in humans had no effect on the incidence or morphology of tumours. Results do not indicate a carcinogenic potential for icatibant.

In a standard battery of *in vitro* and *in vivo* tests icatibant was not genotoxic.

Icatibant was not teratogenic when administered by SC injection during early embryonic and fetal development in rat (top dose 25 mg/kg/day) and rabbit (top dose 10 mg/kg/day). Icatibant is a potent antagonist of bradykinin and therefore, at high dose levels, treatment can have effects on the uterine implantation process and subsequent uterine stability in early pregnancy. These uterine effects also manifest in late stage pregnancy where icatibant exhibits a tocolytic effect resulting in delayed parturition in the rat, with increased fetal distress and perinatal death at high doses (10 mg/kg/day).

A 2-week subcutaneous dose range finding study in juvenile rats identified 25 mg/kg/day as a maximally tolerated dose. In the pivotal juvenile toxicity study in which sexually immature rats were treated daily with 3 mg/kg/day for 7 weeks, atrophy of testes and epididymides were observed; the observed microscopic findings were partially reversible. Similar effects of icatibant on reproductive tissue were seen in sexually mature rats and dogs. These tissue findings were consistent with reported effects on gonadotrophins and during the subsequent treatment-free period appear to be reversible.

Icatibant did not elicit any cardiac conduction change *in vitro* (hERG channel) or *in vivo* in normal dogs or in various dog models (ventricular pacing, physical exertion and coronary ligation) where no associated hemodynamic changes were observed. Icatibant has been shown to aggravate induced cardiac ischemia in several non-clinical models, although a detrimental effect has not consistently been shown in acute ischemia.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Acetic acid, glacial (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

18 months.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

3 ml of solution in a 3 ml pre-filled syringe (type I glass) with plunger stopper (bromobutyl coated with fluorocarbon polymer). A hypodermic needle (25 G; 16 mm) is included in the pack.

Pack size of one pre-filled syringe with one needle or a multipack containing three pre-filled syringes with three needles.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The solution should be clear and colourless and free from visible particles.

Paediatric use

The appropriate dose to be administered is based on body weight (see section 4.2).

Where the required dose is less than 30 mg (3 ml), the following equipment is required to extract and administer the appropriate dose:

- Adapter (proximal and/or distal female luer lock connector/coupler)
- 3 ml (recommended) graduated syringe

The pre-filled icatibant syringe and all other components are for single use only.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

All needles and syringes should be disposed of in a sharps container.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire Orphan Therapies GmbH
Friedrichstrasse 149
D-10117 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/461/001
EU/1/08/461/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 11 July 2008
Date of latest renewal: 13 March 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>.

附属文書 I

製品概要

1. 医薬品の名称

プレフィルドシリンジ入り注射用 Firazyr 30 mg 溶液

2. 成分及び含量

各プレフィルドシリンジ 3 mL 中に、icatibant 30 mg に相当する icatibant 酢酸塩を含む。溶液 1 mL あたり icatibant 10 mg を含有する。

添加物一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射用溶液。

溶液は無色澄明の液体である。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Firazyr は、(C1 エステラーゼインヒビター欠損症) 成人、青年期及び 2 歳以上の小児における遺伝性血管性浮腫 (HAE) の急性発作の対症療法に適応とされる。

4.2 用法・用量

Firazyr は医療従事者の指導の下に使用すること。

用量

成人

成人への推奨用量は、単回皮下注射による Firazyr 30 mg である。

患者のほとんどは、1 回の発作を治療するのに Firazyr 単回注射で足りる。効果が不十分であるか、症状が再発した場合は、Firazyr を 6 時間後にもう一度注射してよい。2 回目の注射でも効果が不十分である場合や、症状再発を認める場合は、さらに 6 時間後に 3 度目の Firazyr 注射を実施してよい。24 時間以内に、3 回を超えて Firazyr を注射してはならない。

臨床試験では、1 ヶ月間に 8 回を超える Firazyr の注射は実施されていない。

小児集団

体重に基づいた小児及び青年期 (2-17 歳) の推奨用量を表 1 に示す。

表 1:小児患者の用量

体重	用量 (注入量)
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)

臨床試験では、HAE 発作 1 回あたり 1 回以上の Firazyr を投与していない。

小児における安全性と有効性が確立されていないため、2歳未満又は体重12kg未満の小児への投与は推奨できない。

高齢者

65歳を超える患者での利用に関する情報はほとんどない。

高齢者では、icatibant に対する全身曝露量が高いことが示されている。Firazyr の安全性に対する妥当性は明らかではない（5.2 項参照）。

肝障害

肝障害患者に用量調整は必要ない。

腎機能障害

腎機能障害患者に用量調整は必要ない。

投与方法

Firazyr は、できる限り腹部に皮下投与することを目的としている。

注射用 Firazyr 溶液は、投与する容量により、ゆっくりと注入する。

Firazyr シリンジは、単回使用に限られる。

使用方法については患者向け製品取扱い説明書を参照すること。

介護者/自己投与

Firazyr の介護者又は自己投与開始の判断は、遺伝性血管性浮腫の診断と治療に関する経験を積んだ医師のみが実施すること（4.4 項参照）。

成人

Firazyr は、医療従事者による皮下注射のトレーニングを受けた場合に限り、自己投与又は介護者による投与が可能である。

2歳～17歳の小児及び青年期

Firazyr は、医療従事者による皮下注射のトレーニングを受けた場合に限り、介護者による投与が可能である。

4.3 禁忌

6.1 項に記載されている有効成分又は添加物のいずれかに対する過敏症。

4.4 警告及び使用上の注意

喉頭発作

喉頭発作のある患者は、退院しても安全であると医師が判断するまで、注射後にしかるべき医療施設で管理する必要がある。

虚血性心疾患

虚血状態下では理論上、ブラジキニン 2 受容体拮抗作用によって、心機能低下と冠血流量低下が生じると考えられる。このため、急性虚血性心疾患や不安定狭心症の患者に Firazyr を投与するにあたっては慎重を要する（5.3 項参照）。

脳卒中

脳卒中直後に B2 受容体を阻害することによる有益な効果を裏づける証拠があるものの、プラスに働くブラジキニンの後期神経保護作用を icatibant が弱める理論的可能性がある。このため、脳卒中後数週間の患者に icatibant を投与するにあたっては慎重を要する。

介護者/自己投与

これまでに Firazyr の投与を受けたことがない患者の場合、初回投与は医療施設で実施するか、医師の指導の下に実施する必要がある。

自己投与又は介護者による投与後に症状改善が不十分であるか症状が再発する場合、患者又は介護者は医師の診察を受け、医療施設で追加投与を受けることを推奨する。成人の場合、同じ発作に必要なその後の用量は医療施設で投与されるべきである（4.2 項参照）。青年期及び小児において、同じ発作に対するその後の投与量についてのデータはない。

喉頭発作を来した患者は必ず医師の診察を受け、自宅で注射した場合でもその後、医療施設での観察が必要である。

小児集団

小児集団における Firazyr による複数の HAE 発作の治療経験は限られている。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

CYP450 に関与する薬物動態薬物相互作用はないと考えられる（5.2 項参照）。

Firazyr とアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤との併用は検討されていない。ブラジキニン濃度が高くなる可能性があるため、ACE 阻害剤は HAE 患者に対して禁忌である。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦が icatibant に曝露した臨床データはない。動物実験により、子宮着床及び分娩に影響を及ぼすことが示されているが（5.3 項参照）、ヒトに対する潜在的なリスクは明らかではない。

妊娠期間中の Firazyr 使用は、胎児に対するリスクを上回るベネフィットが予想される場合に限ること（生命を脅かす危険のある喉頭発作に対する治療など）。

授乳婦

授乳ラットの乳汁中に、母体血中とほぼ同じ濃度の icatibant が分泌される。仔ラットの出生後発育に、影響は認められなかった。

ヒト乳汁中に icatibant が排出されるかどうかは明らかではないが、Firazyr 投与を希望する授乳婦は、投与後 12 時間は授乳しないことを推奨する。

受胎能

ラット及びイヌを用いて icatibant を反復投与した時、生殖器官に影響が生じた。Icatibant は、雄のマウス及びラットの受胎能に影響を及ぼさなかった（5.3 項参照）。健康成人男女 39 例を対象とする試験において、6 時間ごとに 30 mg を 3 回、3 日ごとに、合計 9 回投与したところ、男女を問わず、基礎生殖ホルモン濃度及び GnRH 刺激生殖ホルモン濃度に、ベースラインからの臨床的に意味のある変化はなかった。女性において、黄体期プロゲステロン濃度や黄体機能、月経周期の長さに対する icatibant による意味のある作用はなく、性の精子数、精子の運動性及び形態に icatibant による重大な影響もなかった。この試験に用いた用法が、臨床現場で持続する可能性は低い。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

Firazyr が運転及び機械操作能力に及ぼす影響はわずかである。疲労、嗜眠、疲れ、傾眠及び浮動性めまいが、Firazyr 使用後に報告されている。このような症状は、HAE 発作によるものである可能性がある。疲労やめまい感をおぼえたら、運転や機械操作をしないように患者を指導する。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

登録に用いた複数の臨床試験では、医療従事者が Firazyr 30 mg を皮下投与して、HAE 発作合計 999 件を治療した。医療従事者が、健康被験者 129 例及び HAE 患者 236 例に、Firazyr 30 mg を投与している。

臨床試験で icatibant 皮下投与を受けた被験者のほぼ全員に、注射部位反応が発現した（皮膚刺激、腫脹、疼痛、そう痒、紅斑、灼熱感を所見とする）。このような反応は一般に軽度から中等度で、一過性であり、治療介入なしに消失した。

副作用一覧表

表 1 に示す副作用の頻度は、以下の慣例を用いて定義される：

非常によくみられる ($\geq 1/10$); よくみられる ($\geq 1/100 \sim < 1/10$); ときにみられる ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); まれ ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); きわめてまれ ($< 1/10,000$)。

市販後の全ての副作用は斜体となっている。

表 2: Icatibant で報告された副作用

器官別大分類 (頻度カテゴリー)	基本語
神経系障害 (よくみられる、 $\geq 1/100 \sim < 1/10$)	浮動性めまい 頭痛
胃腸障害 (よくみられる、 $\geq 1/100 \sim < 1/10$)	悪心
皮膚および皮下組織障害 (よくみられる、 $\geq 1/100 \sim < 1/10$) (未知)	発疹 紅斑 そう痒症 蕁麻疹
一般・全身障害および投与部位の状態 (非常によくみられる、 $\geq 1/10$) (よくみられる、 $\geq 1/100 \sim < 1/10$)	投与部位反応* 発熱
臨床検査 (よくみられる、 $\geq 1/100 \sim < 1/10$)	トランスアミナーゼ上昇
*注射部位内出血、注射部位血腫、注射部位灼熱感、注射部位紅斑、注射部位知覚低下、注射部位刺激感、注射部位しびれ感、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位圧迫感、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹及び注射部位熱感。	

小児集団

合計 32 例の小児 HAE 患者（2～11 歳の小児 8 例及び 12～17 歳の青年期 24 例）が、臨床試験において icatibant による治療を受けた。

31 名の患者が単回投与を受け、1 名の患者(青年期)は 2 回の HAE 発作のために合計 2 回の投与を受けた。

Firazyr は体重あたり 0.4mg/kg の用量で、最大用量 30mg まで皮下投与された。

Icatibant を皮下投与された小児患者の多くで、紅斑、腫脹、灼熱感、皮膚の疼痛及びそう痒/そう痒感などの注射部位反応が認められたが、これらは軽度から中等度であり、成人で報告されている反応と一致していた。

2 名の小児患者で重度と診断された注射部位反応が認められたが、6 時間以内に完全に消失した。これらの反応は、紅斑、腫脹、灼熱感および熱感であった。

臨床試験において、生殖ホルモンについて臨床的に有意な変化は観察されなかった。

特定の副作用の説明

免疫原性

第Ⅲ相比較対照試験における成人への反復投与で、一過性の抗 icatibant 抗体陽性がまれに認められた。全ての患者において有効性を維持した。Firazyr 投与患者 1 例が、Firazyr 投与前及び投与後に、抗 icatibant 抗体検査陽性を示した。この患者を 5 ヶ月間にわたって追跡調査したところ、その後の標本はいずれも抗 icatibant 抗体陰性であった。Firazyr に過敏症やアナフィラキシー反応の報告はない。

副作用の疑いの報告

医薬品の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は[付録 V](#)に掲載する各国の報告システムにより、副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与に関する臨床情報はない。

健康被験者に 3.2 mg/kg 用量を静脈内投与したところ（臨床用量の約 8 倍）、一過性の紅斑、そう痒、潮紅又は低血圧を生じた。治療介入は必要なかった。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：その他の血液用製剤、遺伝性血管浮腫用；ATC コード: B06AC02。

作用機序

HAE（常染色体優性疾患）は、C1-エステラーゼインヒビターの欠損又は機能障害によって生じる。HAE 発作には、臨床症状発現に主要な役割を果たすブラジキニンの放出増加がみられる。

HAE は、上気道、皮膚及び消化管の皮下ないし粘膜下浮腫の間欠性発作として現れる。発作は通常、2～5 日間続く。

Icatibant は、ブラジキニン 2 型 (B2) 受容体に対する選択的な競合的拮抗薬である。Icatibant は合成デカペプチドであり、ブラジキニンと構造が似ているが、非タンパク質構成アミノ酸 5 つを有する。HAE では、ブラジキニン濃度が高いことが臨床症状発症に主要な役割を果たしている。

薬力学的効果

健康若年被験者に対し、icatibant 0.8 mg/kg を 4 時間以上かけて投与した；3 日間にわたって 1.5 mg/kg/day 又は 0.15 mg/kg/day を投与したところ、ブラジキニン誘発性の低血圧、血管拡張及び反射性頻脈を予防した。誘発ブラジキニン用量を 4 倍に増やしたところ、icatibant が競合的拮抗薬であることが示された。

臨床における有効性と安全性

有効性データは、初期の非盲検第Ⅱ相試験 と 3 つの第Ⅲ相比較対照試験から得た。

第Ⅲ相臨床試験（FAST-1 及び FAST-2）はいずれも、無作為化、二重盲検、比較対照試験であり、対照薬を除いて、全く同じデザインであった（一方はトラネキサム酸を対照薬とし、もう一方はプラセボを対照とした）。合計 130 例の患者を、icatibant 30 mg（63 例）又は対照薬（トラネキサム酸 38 例又はプラセボ 29 例のいずれか）に無作為に割り付けた。そのあとの HAE 発作は、非盲検継続試験で治療した。喉頭血管性浮腫の症状がある患者には、icatibant を非盲検投与した。主要有効性評価項目を、視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた症状が改善し始めるまでの時間とした。表 3 にこれらの試験の有効性の結果を示す。

FAST-3 は、年齢中央値 36 歳の成人患者 98 例を対象とした無作為化、プラセボ対照、並行群間試験であった。Icatibant 30 mg 又はプラセボのどちらかの皮下注射に対し、患者を無作為に割り付けた。この試験の患者の一部は、アンドロゲン、抗線維素溶解薬や C1 インヒビターの投与期間中に急性 HAE 発作を経験している。主要評価項目を、3 要素複合視覚的アナログ尺度（VAS-3）を用いて評価した、症状緩和開始までの時間とした。VAS-3 は、皮膚腫脹、皮膚疼痛及び腹部疼痛からなる。表 4 に、FAST-3 の有効性の結果を示す。

これらの試験において、icatibant 群患者の症状緩和開始までの時間中央値（それぞれ 2.0、2.5 及び 2.0 時間）は、トラネキサム酸（12.0 時間）及びプラセボ（4.6 時間及び 19.8 時間）より短かった。Icatibant の投与効果が、副次的な有効性評価項目によって裏づけられた。

これら第Ⅲ相比較対照試験の統合分析で、症状緩和開始までの時間及び主要症状緩和開始までの時間は、年齢群、性別、人種、体重、アンドロゲン又は抗線維素溶解薬の利用の有無に

関係なく、ほぼ同じであった。

第Ⅲ相比較対照試験での反復発作に関しても、同じ結果を得た。合計 237 例の患者に対し、急性 HAE 発作 1,278 件に icatibant30 mg を 1,386 回投与した。最初の 15 回までの Firazyr 投与発作では（発作 1,030 件に対して投与 1,114 回）、症状緩和開始までの時間の中央値は、発作全般で差がなかった（2.0～2.5 時間）。ここに挙げた HAE 発作の 92.4%を、Firazyr 単回投与で治療することができた。

表 3.FAST-1 及び FAST-2 の有効性の結果

Firazyr 対トラネキサム酸又は Firazyr 対プラセボによる比較対照臨床試験：有効性の結果					
	FAST-2			FAST-1	
	Icatibant	トラネキサム酸		Icatibant	プラセボ
ITT 集団の被験者数	36	38	ITT 集団の被験者数	27	29
ベースライン VAS (mm)	63.7	61.5	ベースライン VAS (mm)	69.3	67.7
ベースラインから 4 時間までの変化	-41.6	-14.6	ベースラインから 4 時間までの変化	-44.8	-23.5
薬剤間の差 (95%CI、p 値)	-27.8 (-39.4, -16.2) p < 0.001		薬剤間の差 (95%CI、p 値)	-23.3 (-37.1, -9.4) p = 0.002	
ベースラインから 12 時間までの変化	-54.0	-30.3	ベースラインから 12 時間までの変化	-54.2	-42.4
薬剤間の差 (95%CI、p 値)	-24.1 (-33.6, -14.6) p < 0.001		薬剤間の差 (95%CI、p 値)	-15.2 (-28.6, -1.7) p = 0.028	
症状改善開始までの時間の中央値 (時間)			症状改善開始までの時間の中央値 (時間)		
全エピソード (N=74)	2.0	12.0	全エピソード (N=56)	2.5	4.6
投与開始 4 時間後の奏効率 (%、CI)			投与開始 4 時間後の奏効率 (%、CI)		
全エピソード (N=74)	80.0 (63.1, 91.6)	30.6 (16.3, 48.1)	全エピソード (N=56)	66.7 (46.0, 83.5)	46.4 (27.5, 66.1)
症状改善開始までの時間の中央値:全症状 (時間) :			症状改善開始までの時間の中央値:全症状 (時間) :		
腹痛	1.6	3.5	腹痛	2.0	3.3
皮膚腫脹	2.6	18.1	皮膚腫脹	3.1	10.2
皮膚疼痛	1.5	12.0	皮膚疼痛	1.6	9.0
ほぼ完全な症状改善までの時間の中央値 (時間)			ほぼ完全な症状改善までの時間の中央値 (時間)		

Firazyr 対トラネキサム酸又は Firazyr 対プラセボによる比較対照臨床試験:有効性の結果					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	トラネキサム酸		Icatibant	プラセボ
全エピソード (N=74)	10.0	51.0	全エピソード (N=56)	8.5	19.4
患者評価による 症状軽減までの 時間の中央値 (時間)			患者評価による 症状軽減までの 時間の中央値 (時間)		
全エピソード (N=74)	0.8	7.9	全エピソード (N=56)	0.8	16.9
医師評価による 症状軽減までの 時間の中央値 (時間)			医師評価による 症状軽減までの 時間の中央値 (時間)		
全エピソード (N=74)	1.5	6.9	全エピソード (N=56)	1.0	5.7

表 4.FAST-3 の有効性の結果

有効性の結果:FAST-3;比較対照フェーズ -- ITT 集団				
評価項目	統計量	Firazyr (n = 43)	プラセボ (n = 45)	p 値
主要評価項目				
症状改善開始までの時間 - 複合 VAS (時間) 中央値	中央値	2.0	19.8	< 0.001
その他の評価項目				
主要症状改善開始までの時間 (時間)	中央値	1.5	18.5	< 0.001
投与後 2 時間時点の複合 VAS スコアの 変化	平均	-19.74	-7.49	< 0.001
2 時間時点の被験者評価複合症状スコア の変化	平均	-0.53	-0.22	< 0.001
2 時間時点の治験責任医師評価複合症 状スコアの変化	平均	-0.44	-0.19	< 0.001
ほぼ完全な症状改善までの時間(時間)	中央値	8.0	36.0	0.012
被験者評価に基づく、症状が改善し始 めるまでの時間 (時間)	中央値	0.8	3.5	< 0.001
治験責任医師評価に基づく、視覚的症 状改善開始までの時間 (時間)	中央値	0.8	3.4	< 0.001

これらの第Ⅲ相比較対照臨床試験で、HAE 発作が喉頭に現れた合計 66 例の患者を治療した。結果は、症状改善開始までの時間に関し、HAE 発作が喉頭以外に現れた患者と類似していた。

小児集団

合計 32 例の患者を対象とした非盲検、非無作為化、単群試験（HGT-FIR-086）を実施した。全患者に少なくとも 1 回（体重あたり 0.4mg/kg、最大 30mg まで）icatibant を投与し、大多数の患者について最低 6 カ月間の追跡調査を実施した。

11 例の患者は思春期前であり、21 例の患者は思春期又は思春期後のいずれかであった。

有効性解析集団は、HAE 発作に対して icatibant による治療を受けた患者 22 例（思春期前 11 例、思春期/思春期後 11 例）であった。

有効性の主要評価項目は、治験担当医師が報告した複合症状スコアを用いて測定した症状緩和（TOSR）の発現までの時間とした。

症状緩和までの時間は、症状の改善に要した時間（1 時間単位）を 20%程度と定義した。

被験者全体における症状緩和が得られるまでの時間の中央値は 1.0 時間（95%信頼区間、1.0～1.1 時間）であった。投与後 1 時間および 2 時間で、それぞれ患者の約 50%および 90%において症状緩和の発現が認められた。

被験者全体における症状が最少になるまでの時間の中央値（全ての症状が軽度又は消失した最初の時点までの時間）は 1.1 時間（95%信頼区間、1.0～2.0 時間）であった。

5.2 薬物動態特性

Icatibant の薬物動態は、健常人及び患者に対して静脈内投与や皮下投与を実施した試験で説明されている。HAE 患者における icatibant 薬物動態特性は、健常人と類似している。

吸収

皮下投与による icatibant の絶対的バイオアベイラビリティは 97%である。最高濃度到達時間は約 30 分である。

分布

Icatibant の分布容積（Vss）はおよそ 20～25 L である。血漿タンパク結合率は 44%である。

排泄

Icatibant は主として代謝によって除去され、未変化体として尿中に排泄されるのは 10%未満である。クリアランスはおよそ 15～20 L/h で、用量に左右されない。血漿中最終消失半減期はおよそ 1～2 時間である。

生体内変化

Icatibant は、タンパク質分解酵素によって広範に不活性代謝物に代謝され、主に尿中に排泄される。

In vitro 試験で、icatibant は酸化代謝経路で分解されず、主要チトクローム P450（CYP）アイソザイム（CYP 1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）を阻害せず、CYP 1A2 及び 3A4 を誘導しないことが確認されている。

特定の集団

高齢者

加齢によるクリアランス低下を示すデータがあり、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。

性別

体重補正後の女性と男性のクリアランスに差がないことが示唆されている。

肝機能及び腎機能障害

データは少ないながら、icatibant 曝露量は肝障害や腎機能障害の影響を受けないことが示されている。

人種

個々の人種への影響に関する情報は限られている。利用可能な曝露データは、非白人(n=40)と白人(n=132)の間のクリアランスに差はないことを示唆している。

小児集団

HGT-FIR086 試験における小児 HAE 患者において、icatibant の薬物動態が解明された (5.1 節参照)。

単回皮下投与 (0.4mg/kg、最高 30mg まで) では、最高血漿中濃度到達時間は約 30 分であり、消失半減期は約 2 時間であった。発作を発現した HAE 患者と発現していない HAE 患者の間で、icatibant の曝露に差は認められなかった。

成人と小児の両方のデータを用いたポピュレーション PK モデリングでは、icatibant のクリアランスは体重に関連しており、小児 HAE 集団では体重が少ないほどクリアランス値が低いことが示された。体重換算のモデリングに基づく小児 HAE 集団における icatibant の推定曝露量 (4.2 節参照) は、成人 HAE 患者を対象とした試験で観察された曝露量よりも低かった。

5.3 前臨床安全性データ

ラットを用いた最長 6 ヶ月間の反復投与試験と、イヌを用いた 9 ヶ月間の反復投与試験が実施されている。ラット及びイヌにおいて、循環血中の性ホルモン濃度の用量依存性低下を認め、icatibant 反復投与によって可逆的な性成熟の遅延が見られた。

イヌを用いた 9 ヶ月間試験における最大無毒性 (NOAEL) での血中濃度時間曲線下面積 (AUC) で定義した最高 1 日曝露量は、30 mg の単回皮下投与によるヒト (成人) での AUC の 2.3 倍であった。ラットを用いた試験では、NOAEL は測定不能であったが、この試験の所見はいずれも、icatibant 投与ラットに認めた作用が完全又は部分的に可逆的であることを示している。検討したどの用量のラットにも、副腎肥大を認めた。副腎肥大は、icatibant 投与を中止すると元に戻った。副腎に関する所見の臨床的意味は明らかではない。

雄マウス (最高用量 80.8 mg/kg/day) 及びラット (最高用量 10 mg/kg/day) の受胎能に対する icatibant の影響はなかった。

ラットにおける icatibant の癌原性を評価した 2 年間試験で、ヒトでの臨床用量を用いた場合の約 2 倍の曝露量を生じる 1 日量でも、腫瘍発生率や腫瘍の形態に影響はなかった。この結果は、icatibant に癌原性がないことを示している。

Icatibant を用いた *in vitro* 及び *in vivo* での一連の標準的試験で、遺伝毒性はなかった。

ラット (最高用量 25 mg/kg/day) 及びウサギ (最高用量 10 mg/kg/day) の初期胚及び胎児の発育期に皮下投与したところ、icatibant に催奇性はなかった。Icatibant は、強力なブラジキニン拮抗薬であるため、高用量を投与すると、妊娠初期の子宮着床やその後の子宮安定性に影響を及ぼす可能性がある。このような子宮に対する影響は妊娠後期にもみられ、icatibant が子宮収縮作用を示してラットに分娩遅延をもたらすほか、高用量 (10 mg/kg/day) では胎児ジストレスや周産期死亡を生じる。

幼若ラットにおける 2 週間皮下投与用量反応試験において、最大耐用量として 25 mg/kg/day であることが確認された。

主要幼若動物毒性試験で、性的に未熟なラットに7週間にわたって3 mg/kg/day を連日投与したところ、精巣及び精巣上体の萎縮を認めた。観察された顕微鏡所見は部分的に可逆的であった。性的に成熟しているラット及びイヌの生殖組織に、これに似た *icatibant* の影響を認めた。このような組織所見は、ゴナドトロピンで報告されている作用に一致したほか、その後の不投与期間では可逆性が見られた。

Icatibant は、*in vitro* (hERG チャンネル) でも、正常イヌ又は各種イヌモデル (心室ペーシング、身体運動や冠状動脈結紮) を用いた *in vivo* でも、心伝導の変化を誘発せず、血行動態の変化がなかった。*Icatibant* は誘導性心虚血を増悪させることが、数種の非臨床モデルで示されている。ただし、好ましくない影響が、急性虚血例に一貫して認められるというものではない。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

塩化ナトリウム
氷酢酸 (pH 調整用)
水酸化ナトリウム (pH 調整用)
注射用水

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

18 ヶ月

6.4 保管上の注意

25°C を超える温度で保管してはならない。

凍結してはならない。

6.5 容器・包装単位

(フルオロカーボンポリマー被覆プロモブチル) プランジャー付き 3 mL プレフィルドシリンジ (1 型ガラス) 入り溶液 3 mL。皮下注射針 (25 G; 16 mm) 1 本が同梱されている。

1 パックにプレフィルドシリンジ 1 本と針 1 本が入ったものと、プレフィルドシリンジ 3 本と針 3 本入りのマルチパックがある。

全てのパックサイズが市販されとは限らない。

6.6 廃棄及びその他取扱いに関する注意

溶液は無色澄明で、目に見える異物を認めない。

小児への投与

適切な投与量は体重に基づく (4.2 項参照)。

必要な投与量が 30mg (3mL) 未満の場合、適切な用量を投与するために下記の容器が必要である；

- ・アダプター (近位端及び/又は遠位端雌ルアーロックコネクター/カプラー)

- ・ 3mL（推奨） graduated syringe

プレフィルドシリンジ及び全ての構成部品は単回使用に限られる。

未使用又は使用済み製品は、各地域の規則に準拠して廃棄すること。

注射針と注射筒は全て鋭利物廃棄容器に入れて廃棄すること。

7. 販売権者

Shire Orphan Therapies GmbH
Friedrichstrasse 149
D-10117 Berlin
Germany

8. 販売承認番号

EU/1/08/461/001
EU/1/08/461/002

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日: 2008 年 7 月 11 日
直近の更新日: 2013 年 3 月 13 日

10. 改訂日

本剤の詳細情報は、欧州医薬品審査庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で閲覧することができる。

1.6.2 米国における添付文書（2015 年 12 月版）

米国における添付文書の原文を 1.6.2.1 に，その和訳を 1.6.2.2 に添付する。

1.6.2.1 米国添付文書 原文

1.6.2.2 米国添付文書 和訳

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FIRAZYR® (icatibant) safely and effectively. See full prescribing information for FIRAZYR.

FIRAZYR (icatibant) Injection, for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2011

INDICATIONS AND USAGE

FIRAZYR is a bradykinin B2 receptor antagonist indicated for treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults 18 years of age and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 30 mg injected subcutaneously in the abdominal area. (2.1)
- If response is inadequate or symptoms recur, additional injections of 30 mg may be administered at intervals of at least 6 hours. (2.1)
- Do not administer more than 3 injections in 24 hours. (2.1)
- Patients may self-administer upon recognition of an HAE attack. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 10 mg per mL (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Laryngeal attacks: Following treatment of laryngeal attacks with FIRAZYR, advise patients to seek immediate medical attention. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

The most commonly reported adverse reactions were injection site reactions, which occurred in almost all patients (97%) in clinical trials. Other common adverse reactions occurring in greater than 1% of patients included pyrexia, transaminase increase, dizziness, and rash. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Shire Human Genetic Therapies at 1-800-828-2088 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Elderly patients demonstrate increased systemic exposure to icatibant. Differences in efficacy and safety between elderly and younger patients have not been identified. (8.5)

See 17 for Patient Counseling Information and FDA-approved patient labeling.

Revised: 12/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosing

2.2 Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Laryngeal Attacks

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Immunogenicity

6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 ACE Inhibitors

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Labor and Delivery

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Hepatic Impairment

8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Information for Patients

*Sections or subsections omitted from Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

FIRAZYR® (icatibant) is indicated for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults 18 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosing

The recommended dose of FIRAZYR is 30 mg administered by subcutaneous (SC) injection in the abdominal area. Additional doses may be administered at intervals of at least 6 hours if response is inadequate or if symptoms recur. No more than 3 doses may be administered in any 24 hour period.

2.2 Administration Instructions

FIRAZYR should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The drug solution should be clear and colorless. Do not administer if the product contains particulates or is discolored.

Attach the provided 25 gauge needle to the syringe hub and screw on securely. Do not use a different needle. Disinfect the injection site and administer FIRAZYR by subcutaneous injection over at least 30 seconds.

Patients may self-administer FIRAZYR upon recognition of symptoms of an HAE attack after training under the guidance of a healthcare professional [*see Patient Counseling Information* (17)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

FIRAZYR injection is supplied in a prefilled syringe delivering 30 mg icatibant. Each syringe delivers 3 mL solution with a concentration of 10 mg per mL.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Laryngeal Attacks

Given the potential for airway obstruction during acute laryngeal HAE attacks, patients should be advised to seek medical attention in an appropriate healthcare facility immediately in addition to treatment with FIRAZYR.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

The safety of icatibant was evaluated in three controlled trials that included 223 patients who received FIRAZYR 30 mg (n=113), placebo (n=75), or comparator (n=38). The mean age at study entry was 38

years (range 18 to 83 years), 64% were female, and 95% were white. The data described below represent adverse reactions observed from the two placebo-controlled trials, consisting of 77 patients who received FIRAZYR at a dose of 30 mg SC, and 75 who received placebo.

The most frequently reported adverse reactions (occurring in greater than 1% of patients and at a higher rate with FIRAZYR versus placebo) are shown in Table 1.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Table 1 Adverse reactions observed in >1% of patients with acute attacks of HAE and at a higher rate with FIRAZYR versus placebo in the placebo-controlled trials^a

	FIRAZYR (N =77)	Placebo (N = 75)
System Organ Class Preferred Term	Subjects (%)	Subjects (%)
General disorders and administration site conditions		
Injection site reaction ^b	75 (97)	25 (33)
Pyrexia	3 (4)	0
Investigations		
Transaminase increased	3 (4)	0
Nervous system disorders		
Dizziness	2 (3)	1 (1)
^a Events occurring within 14 days of study drug administration		
^b Injection site bruising, Injection site hematoma, Injection site burning, Injection site erythema, Injection site hypoesthesia, Injection site irritation, Injection site numbness, Injection site edema, Injection site pain, Injection site pressure sensation, Injection site pruritus, Injection site swelling, Injection site urticaria, and Injection site warmth		

The third trial was active-controlled and was comprised of 35 patients who received FIRAZYR 30 mg and 38 patients who received the comparator. Adverse reactions for FIRAZYR were similar in nature and frequency to those reported in Table 1.

In all three controlled trials, patients were eligible for treatment of subsequent attacks in an open-label extension. Patients were treated with FIRAZYR 30 mg and could receive up to 3 doses of FIRAZYR 30 mg administered at least 6 hours apart for each attack. A total of 225 patients were treated with 1,076 doses of 30 mg FIRAZYR for 987 attacks of acute HAE. Adverse reactions similar in nature and frequency were observed to those seen in the controlled phase of the trials. Other adverse reactions reported included rash, nausea, and headache in patients exposed to FIRAZYR.

The safety of self-administration was evaluated in a separate, open-label trial in 56 patients with HAE. In this trial, the safety profile of FIRAZYR in patients who self-administered FIRAZYR was similar in nature and frequency to that of patients whose therapy was administered by healthcare professionals.

6.2 Immunogenicity

Across repeated treatment in the controlled trials, 4 patients tested positive for anti-icatibant antibodies. Three of these patients had subsequent tests which were negative. No hypersensitivity or anaphylactic reactions were reported with FIRAZYR. No association between anti-icatibant antibodies and efficacy was observed.

6.3 Postmarketing experience

Similar adverse reactions have been observed in postmarketing use as compared to the clinical trials. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 ACE Inhibitors

FIRAZYR is a bradykinin B2 receptor antagonist and thereby has the potential to have a pharmacodynamic interaction with ACE inhibitors where FIRAZYR may attenuate the antihypertensive effect of ACE inhibitors. Clinical trials to date have excluded subjects taking ACE inhibitors.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Icatibant was not teratogenic in rats or rabbits; however, it caused delayed parturition, fetal death, and pre-implantation loss in rats and premature birth, abortion, fetal death, and pre-implantation loss in rabbits. FIRAZYR should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Delayed parturition and fetal death in rats occurred at 0.5 and 2-fold, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) (on an AUC basis at maternal doses of 1 and 3 mg/kg, respectively). Increased pre-implantation loss in rats occurred at 7-fold the MRHD (on an AUC basis at a maternal dose of 10 mg/kg). In rabbits, premature birth and abortion rates increased at a dose that was less than 1/40th the MRHD (on a mg/m² basis at a maternal dose of 0.1 mg/kg). Studies in rabbits also indicated that pre-implantation loss and increased fetal deaths occurred at 13-fold greater than the MRHD (on an AUC basis at a maternal dose of 10 mg/kg).

Nonteratogenic effects: Impairment of pup air-righting reflex and decreased pup hair growth in rats occurred at 7-fold the MRHD (on an AUC basis at a maternal dose of 10 mg/kg).

8.2 Labor and Delivery

There are no human studies that have investigated the effects of FIRAZYR on preterm labor or labor at term; however, animal studies showed that icatibant causes delayed parturition and associated fetal death in rats and premature birth and abortion in rabbits. Delayed parturition occurred in rats at 0.5-fold times the MRHD (on an AUC basis at a maternal dose of 1 mg/kg).

8.3 Nursing Mothers

Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when FIRAZYR is administered to a nursing woman. Icatibant is excreted into the milk of lactating rats.

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)*].

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of FIRAZYR did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Elderly patients are likely to have increased systemic exposure to FIRAZYR compared to younger (18-45 years) patients [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Since other reported clinical experience has not identified differences in efficacy and safety between elderly and younger patients, no dose adjustment is recommended.

8.6 Hepatic Impairment

FIRAZYR was studied in patients with mild to moderate (Child Pugh scores of 5 to 8) hepatic impairment. No change in systemic exposure is noted in these patient populations. No dose adjustment is required in patients with hepatic impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Renal Impairment

Although a formal renal impairment study has not been conducted, 10 of 37 patients treated with FIRAZYR had hepatorenal syndrome with glomerular filtration rate (GFR) below 60 mL/min. FIRAZYR is cleared non-renally and hence it is not expected to show any change in systemic exposure in patients with impaired renal function. No dose adjustment is required in patients with renal impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

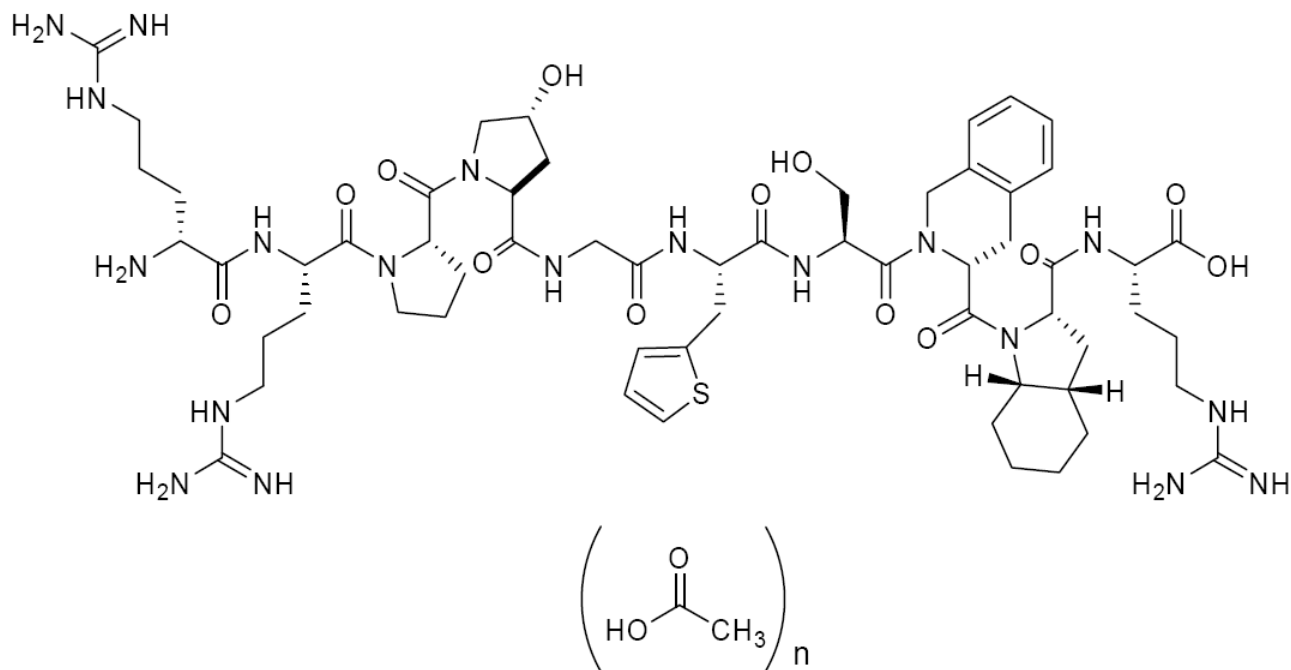
In a clinical study evaluating a 90 mg dose (30 mg in each of 3 subcutaneous sites), the adverse event profile was similar to that seen with 30 mg administered in a single subcutaneous site.

In another clinical study, a dose of 3.2 mg/kg administered intravenously (approximately 8 times the therapeutic dose for HAE) caused erythema, itching and hypotension in healthy subjects. No therapeutic intervention was necessary.

11 DESCRIPTION

FIRAZYR (icatibant) is a synthetic decapeptide with five non-proteinogenic amino acids. The chemical structure of icatibant acetate is presented in Figure 1.

Figure 1 Chemical Structure



Chemical name: D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-L[(4R)-4-hydroxyprolyl]-glycyl-L[3-(2-thienyl)alanyl]-L-seryl-D-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylcarbonyl)-L[(3aS,7aS)-octahydroindol-2-ylcarbonyl]-L-arginine, acetate salt

FIRAZYR is provided as a sterile, isotonic, and buffered solution of icatibant acetate in a single-use, prefilled syringe for subcutaneous administration. Each mL of the solution contains 10 mg of icatibant (free base). Each prefilled syringe delivers 3 mL of solution equivalent to a 30 mg icatibant dose. The solution is clear and colorless.

The solution also contains sodium chloride, glacial acetic acid, sodium hydroxide and water for injection with a pH of approximately 5.5. The solution does not contain preservatives.

Pharmacological class: Icatibant is a bradykinin B2 receptor antagonist.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Icatibant is a competitive antagonist selective for the bradykinin B2 receptor, with an affinity similar to bradykinin. Hereditary angioedema is caused by an absence or dysfunction of C1-esterase-inhibitor, a key regulator of the Factor XII/kallikrein proteolytic cascade that leads to bradykinin production. Bradykinin is a vasodilator which is thought to be responsible for the characteristic HAE symptoms of localized swelling, inflammation, and pain. Icatibant inhibits bradykinin from binding the B2 receptor and thereby treats the clinical symptoms of an acute, episodic attack of HAE.

12.2 Pharmacodynamics

Following bradykinin challenge, intravenous administration of FIRAZYR caused dose and time-dependent inhibition of development of bradykinin-induced hypotension, vasodilation, and reflex tachycardia in healthy young subjects. FIRAZYR intravenous doses of 0.4 and 0.8 mg/kg infused over 4 hours inhibited response to bradykinin challenge for 6 to 8 hours following completion of the infusion. Based on exposure-response analysis, a subcutaneous dose of 30 mg FIRAZYR is predicted to be effective against bradykinin challenge for at least 6 hours. The clinical significance of these findings is unknown.

The effect of FIRAZYR 30 and 90 mg following a single subcutaneous injection on QTc interval was evaluated in a randomized, placebo-, and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) four-period crossover thorough QT study in 72 healthy subjects. In a study with demonstrated ability to detect small effects, the upper bound of the one-sided 95% confidence interval for the largest placebo adjusted, baseline-corrected QTc based on individual correction method (QTcI) was below 10 ms, the threshold for regulatory concern. The dose of 90 mg is adequate to represent the high exposure clinical scenario.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of FIRAZYR has been characterized in studies using both intravenous and subcutaneous administration to healthy subjects and patients. The pharmacokinetic profile of FIRAZYR in patients with HAE is similar to that in healthy subjects.

The absolute bioavailability of FIRAZYR following a 30 mg subcutaneous dose is approximately 97%. Following subcutaneous administration of a single 30 mg dose of FIRAZYR to healthy subjects (N=96), a mean ($\pm$ standard deviation) maximum plasma concentration (C_{max}) of 974 ± 280 ng/mL was observed after approximately 0.75 hours. The mean area under the concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$) after a single 30 mg dose was 2165 ± 568 ng·hr/mL, with no evidence of accumulation of icatibant following three 30 mg doses administered 6 hours apart. Following subcutaneous administration, plasma clearance was 245 ± 58 mL/min with a mean elimination half-life of 1.4 ± 0.4 hours and volume of distribution at steady state (V_{ss}) of 29.0 ± 8.7 L.

Icatibant is extensively metabolized by proteolytic enzymes to inactive metabolites that are primarily excreted in the urine, with less than 10% of the dose eliminated as unchanged drug. Icatibant is not degraded by oxidative metabolic pathways, is not an inhibitor of major cytochrome P450 (CYP) isoenzymes (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4) and is not an inducer of CYP 1A2 and 3A4.

Special populations

Hepatic Impairment

The pharmacokinetic parameters of FIRAZYR were found to be generally comparable between healthy subjects (n=8) and mild to moderate (Child Pugh scores of 5 to 8) hepatic impaired patients (n=8) following a dose of 0.15 mg/kg/day as continuous intravenous infusion over 3 days. In a separate study, FIRAZYR clearance in subjects with a wide range of hepatic impairment (Child-Pugh scores of 7 to 15) was similar to that in healthy subjects. No dose adjustment is necessary for patients with impairment of hepatic function [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Renal Impairment

Since renal clearance of icatibant is a minor eliminating pathway, renal impairment is not expected to affect the pharmacokinetics of FIRAZYR and hence a formal renal impairment study was not conducted for FIRAZYR. In 10 patients with hepatorenal syndrome (GFR 30-60 mL/min), clearance of FIRAZYR was not dependent on renal function and therefore, did not show any observable differences in the plasma levels of icatibant or its metabolites compared to subjects with normal renal function. No dose adjustment is necessary for patients with impairment of renal function [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Age and Gender

Three 30 mg subcutaneous doses of FIRAZYR administered every 6 hours were studied in young (18 to 45 years of age) and elderly (over 65 years of age) healthy male and female subjects. Following single-dose administration of 30 mg subcutaneous FIRAZYR, elderly males and females showed approximately 2-fold higher AUC compared to young males and females, respectively. However, only minor differences (~12-14%) between C_{max} of gender-matched elderly and young subjects were observed. Older subjects tend to exhibit lower clearance compared to younger subjects and therefore higher systemic exposure. Gender effect on FIRAZYR pharmacokinetics was also observed in addition to age effect. Clearance of FIRAZYR is significantly correlated with bodyweight with lower clearance values noted for lower bodyweights. Hence, females with typically lower body weights compared to males exhibit lower clearance values, resulting in approximately 2-fold higher systemic exposure (both AUC and C_{max}) compared to males. Differences in efficacy and safety between elderly and younger patients and male and female patients have not been identified. Dose adjustment based on age and gender is not warranted.

Drug Interactions

Formal drug-drug interaction studies were not conducted with FIRAZYR. Icatibant metabolism is not mediated by CYP450 enzymes. *In vitro* study did not show any significant inhibition and/or induction of drug metabolizing CYP450 enzymes; therefore, metabolic drug interactions between FIRAZYR and CYP450 substrates, inhibitors and inducers are not expected.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Two-year studies were conducted in CD1 mice and Wistar rats to assess the carcinogenic potential of FIRAZYR. No evidence of tumorigenicity was observed in mice and rats at icatibant subcutaneous doses up to 15 mg/kg/day (twice per week) and 6 mg/kg/day (daily), respectively (approximately 10-fold and 6-fold greater than the Maximum Recommended Human Dose on an AUC basis, respectively).

Icatibant tested negative for genotoxicity in the *in vitro* Ames bacterial reverse mutation test, *in vitro* Chinese hamster bone marrow chromosome aberration assay, and *in vivo* mouse micronucleus test.

Daily subcutaneous administration of icatibant to rats and dogs caused ovarian, uterine, and testicular atrophy/degeneration and adverse effects on the mammary and prostate glands. In rats, testicular atrophy, reduced prostate gland secretion, decreased testosterone levels and degenerate corpora lutea occurred at doses greater than or equal to 3 mg/kg (approximately 5-fold greater than the MRHD in males and 2-fold greater than the MRHD in females on an AUC basis) and a decrease in developing ovarian follicles, mammary gland masculinization, and uterine atrophy occurred at doses greater than or equal to 10 mg/kg (approximately 6-fold greater than MRHD in females on an AUC basis). In dogs, reduced sperm counts and uterine atrophy occurred at doses greater than or equal to 1 mg/kg (approximately 2-fold greater than the MRHD on an AUC basis). Atrophy of the testes and prostate with decreased testosterone levels, decreased ovary size and decreased number of developing follicles occurred at a dose of 10 mg/kg (approximately 30-fold greater than the MRHD in males and 15-fold greater than at the MRHD in females on an AUC basis).

In contrast to the effects of daily icatibant administration, toxicity to the ovary, uterus, testis, mammary gland, and prostate did not occur in dogs treated twice a week for 9 months. AUC exposures from a dose of 3 mg/kg in these dogs were 5- and 3-fold the MRHD exposures in men and women, respectively. Sperm counts and testosterone remained unaffected over the course of the study in male dogs dosed twice a week.

Reproduction studies in male mice and rats with daily administration of icatibant found no effects on fertility or reproductive performance with intravenous doses up to 81 mg/kg (approximately 5-fold greater than the MRHD on a mg/m² basis) or subcutaneous doses up to 10 mg/kg (approximately 11-fold greater than the MRHD on an AUC basis), respectively.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

The B2 receptor has been implicated in the cardioprotective effects of bradykinin and antagonism of this receptor could potentially have negative cardiovascular effects during reperfusion after acute ischemia. Icatibant decreased coronary blood flow in the isolated guinea pig heart and aggravated the duration of post-ischemic reperfusion arrhythmias in the isolated rat heart. Intracoronary infusion of icatibant in an anesthetized myocardial infarction dog model increased mortality rate 2-fold over saline ischemia. There is limited human experience in acute ischemia. FIRAZYR should be used during acute coronary ischemia, unstable angina pectoris, or in the weeks following a stroke only if the benefit exceeds the theoretical risk to the patient.

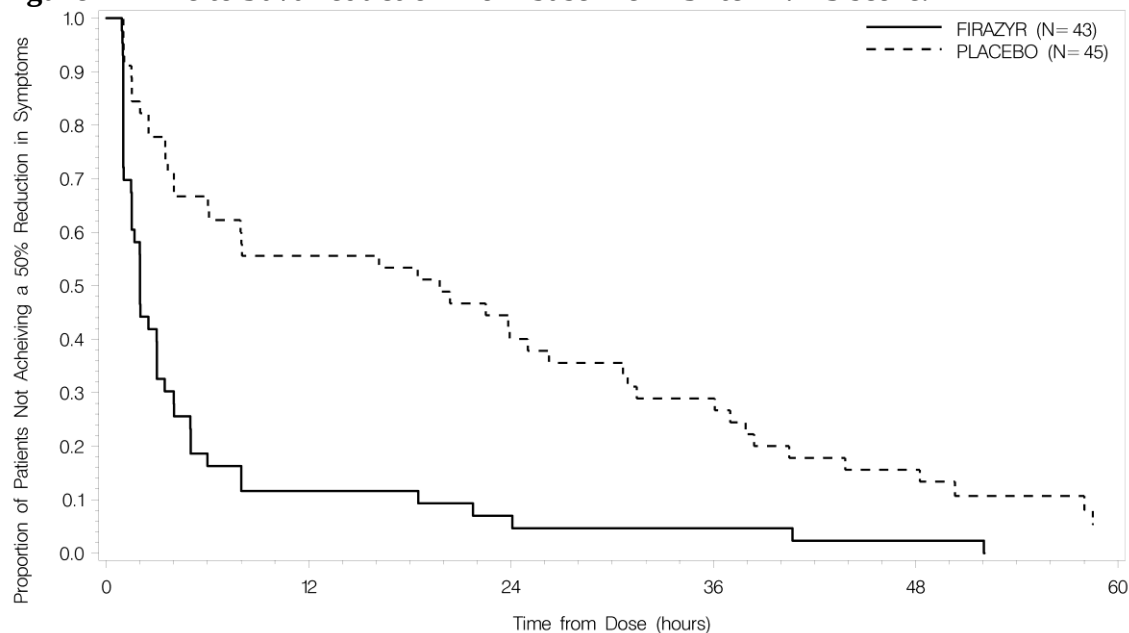
14 CLINICAL STUDIES

The efficacy and safety of FIRAZYR for the treatment of acute attacks of HAE in adults were studied in three controlled clinical trials. Among the 223 patients in these studies, the mean age was 38 years, 64% were female, and 95% were white. Approximately 57% of patients reported use of attenuated androgens, antifibrinolytic agents, or C1 inhibitors. Response to therapy was primarily assessed using visual analog scores on a 100 mm scale and patient- and physician-reported symptom scores for abdominal and cutaneous pain and swelling.

Trial 1 was a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study of 98 adult patients with a median age of 36 years. Patients who had developed moderate to severe cutaneous or abdominal or mild to moderate laryngeal attacks of HAE were randomized to receive either FIRAZYR 30 mg or

placebo by subcutaneous injection. Patients with severe laryngeal attacks of HAE received open-label FIRAZYR 30 mg. The primary endpoint was assessed using a 3-item composite visual analog score (VAS), comprised of averaged assessments of skin swelling, skin pain, and abdominal pain. Response was defined as at least a 50% reduction from the pretreatment composite 3-item VAS score (Figure 2). The median time to 50% reduction in symptoms for patients with cutaneous or abdominal attacks treated with FIRAZYR (n=43) compared to placebo (n=45) was 2.0 hours [95% CI 1.5, 3.0] versus 19.8 hours [95% CI 6.1, 26.3], respectively ($p<0.001$).

Figure 2 Time to 50% reduction from baseline in 3-item VAS score.



Other evaluated endpoints included time to almost complete symptom relief (VAS<10 mm) and rescue medication use. In Trial 1, the median times to almost complete symptom relief were 8.0 versus 36.0 hours for FIRAZYR and placebo, respectively. In terms of rescue medication use, 3/43 (7%) patients treated with FIRAZYR used additional rescue medication in comparison to 18/45 (40%) patients treated with placebo.

In a second placebo-controlled trial and an active-controlled trial, a total of 26 and 35 patients, respectively, received FIRAZYR 30 mg for the treatment of an acute HAE attack. Across the three trials, FIRAZYR had a median time to 50% reduction from baseline symptoms ranging from 2.0 to 2.3 hours.

Recurrent attacks

In all three controlled trials, patients were eligible for treatment of subsequent attacks in an open-label extension. Patients were treated with FIRAZYR 30 mg and could receive up to 3 doses of FIRAZYR 30 mg administered at least 6 hours apart for each attack. A total of 225 patients were treated with 1,076 doses of 30 mg FIRAZYR for 987 attacks of acute HAE in these trials. In an assessment of the first 5 FIRAZYR-treated attacks (621 doses for 582 attacks), the median times to a 50% reduction from the pretreatment composite 3-item VAS score were similar across attacks (2.0, 2.0, 2.4, 2.0, 1.5 hours). The majority (93%) of these attacks of HAE were treated with a single dose of FIRAZYR.

Laryngeal attacks

A total of 60 patients with laryngeal attacks were treated with FIRAZYR in the controlled trials. Efficacy results were similar to those observed for non-laryngeal (cutaneous and abdominal) sites of attack.

Self-administration

Self-administration of FIRAZYR by 56 patients was assessed in an open label trial. Patients who administered FIRAZYR during an acute attack of HAE had a median time to 50% reduction from the pretreatment composite 3-itemVAS score of 2.6 hours.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

FIRAZYR is supplied as a single-use, prefilled syringe for subcutaneous administration. Each syringe delivers 3 mL of a sterile solution of icatibant 30 mg (as icatibant acetate). Each glass syringe has a bromobutyl plunger stopper, which is not made of latex natural rubber.

FIRAZYR is available in cartons containing one single-use, prefilled syringe and one 25 G Luer lock needle. NDC 54092-702-02.

FIRAZYR is also available in a pack containing 3 cartons; each carton contains one single-use, prefilled syringe and one 25 G Luer lock needle. NDC 54092-702-03.

16.2 Storage and Handling

Keep out of the reach of children.

Store between 2 - 25° C (36 - 77° F).

Do not freeze.

Store in carton until time of administration.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

17.1 Information for Patients

Patients may self-administer FIRAZYR upon recognition of an HAE attack after training under the guidance of a healthcare professional.

Patients with laryngeal symptoms should seek medical attention immediately in an appropriate healthcare facility after administration of FIRAZYR [*see Warnings and Precautions* (5.1)].

Injection site reactions are reported in most patients after administration of FIRAZYR. Other adverse reactions reported after administration of FIRAZYR include pyrexia, increase in transaminases, dizziness, and rash [*see Adverse Reactions* (6.1)].

Tiredness, drowsiness, and dizziness have been reported following the use of FIRAZYR. Patients should be advised not to drive or use machinery if they feel tired or dizzy.

Manufactured for:
Shire Orphan Therapies LLC
300 Shire Way

FIRAZYR is protected by U.S. Patent No. 5,648,333

Patient Information
FIRAZYR® (FIR-a-zeer)
(icatibant) Injection

Please read this Patient Information before you use FIRAZYR and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is FIRAZYR?

FIRAZYR is a medicine used to treat acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults 18 years and older. It is not known if FIRAZYR is safe or effective for children under 18 years of age.

What should I tell my healthcare provider before taking FIRAZYR?

Before you use FIRAZYR, tell your healthcare provider if you:

- have any other medical conditions.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if FIRAZYR passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you use FIRAZYR.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if FIRAZYR will harm your unborn baby. You and your healthcare provider will decide if FIRAZYR is right for you.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I use FIRAZYR?

- Use FIRAZYR exactly as your healthcare provider tells you to use it.
- Your healthcare provider will prescribe the right dose of FIRAZYR for you and tell you when to use it.
- Your healthcare provider will teach you or a caregiver how to give FIRAZYR injections
- Read the Instructions for Use at the end of the Patient Information for information about the right way to use FIRAZYR.
- If your symptoms continue or come back, you may repeat your FIRAZYR injection at least six hours apart.
- Do not use more than 3 doses in 24 hours.
- **If you have a laryngeal attack,** inject FIRAZYR and then go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while using FIRAZYR?

Tiredness, drowsiness, and dizziness can occur in people who take FIRAZYR. If this occurs, do not drive a car, use machinery, or do anything that needs you to be alert.

What are the possible side effects of FIRAZYR?

The most common side effects of FIRAZYR include:

- redness, bruising, swelling, warmth, burning, itching, irritation, hives, numbness, pressure, or pain at the injection site
- fever
- too much of an enzyme called transaminase in your blood
- dizziness
- nausea
- headache
- rash

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of FIRAZYR. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store FIRAZYR?

- Store FIRAZYR between 36°F to 77°F (2°C to 25°C).
- Do not freeze.
- Store FIRAZYR in the original carton until you are ready to use it.

Keep FIRAZYR and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of FIRAZYR

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use FIRAZYR for a condition for which it was not prescribed. Do not give FIRAZYR to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about FIRAZYR. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about FIRAZYR that is written for health professionals.

For more information, go to www.FIRAZYR.com or call 1-800-828-2088.

What are the ingredients in FIRAZYR?

Active ingredient: icatibant acetate

Inactive Ingredients: sodium chloride, glacial acetic acid, sodium hydroxide, and water

Step-by-Step Instructions for your FIRAZYR injection

Step 1. Preparing your dose of FIRAZYR

- Wash your hands with soap and water.
- You will need the following supplies:
 - Your FIRAZYR carton that includes 1 single-use FIRAZYR prefilled syringe and 1 needle.
 - An alcohol wipe
 - The medicine inside your FIRAZYR prefilled syringe should be clear and colorless. Do not use your FIRAZYR prefilled syringe if the solution contains particles, is cloudy, or an unusual color.

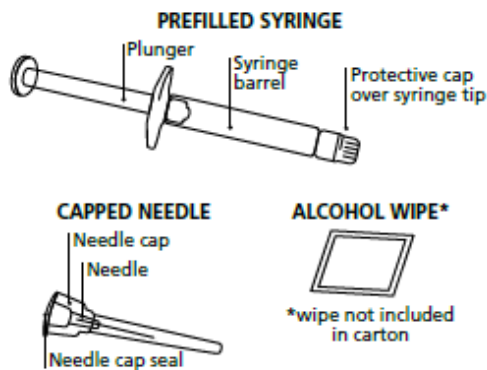


Figure A

Step 2. Remove the prefilled syringe and needle from the carton. See Figure B.

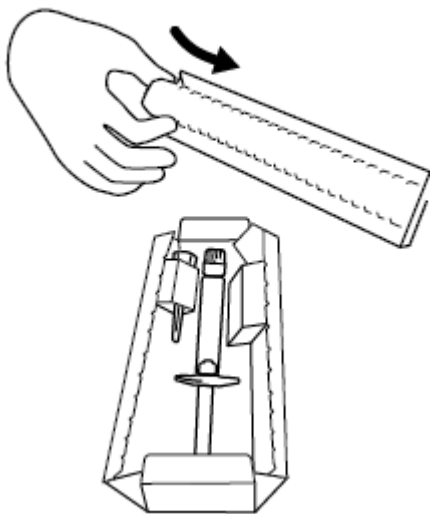


Figure B

Step 3. Remove the seal from the needle cap (the needle should remain inside the protective needle cap until ready to use). **See Figure C.**



Figure C

Step 4. Remove the protective cap from the end of the pre-filled syringe by unscrewing the cap. Hold the syringe firmly. Carefully attach the needle to the prefilled syringe containing the colorless FIRAZYR solution. **See Figure D.**

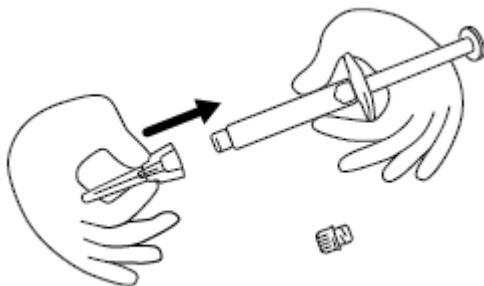


Figure D

Step 5. Firmly screw the needle on the prefilled syringe. Be careful not to remove the needle from the needle cap. See Figure E.

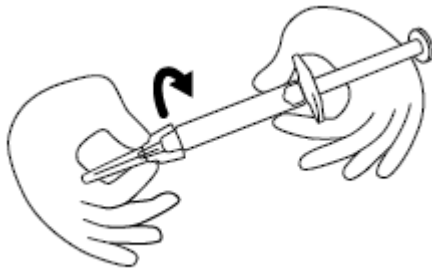


Figure E

Preparing the Injection Site

Step 6. Choose the injection site. The injection site should be a fold of skin on your stomach, about 2 to 4 inches (5 to 10 cm) below your belly button on either side. **See Figure F.**

The area you choose for injection should be at least 2 inches (5 cm) away from any scars. Do not choose an area that is bruised, swollen, or painful.

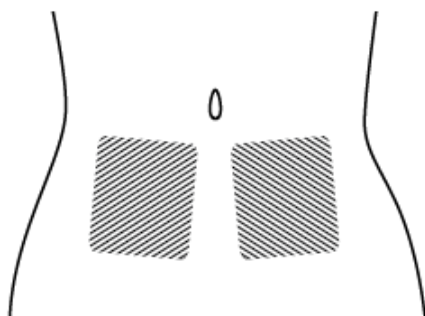


Figure F

Step 7. Clean your FIRAZYR injection site with an alcohol wipe and allow it to dry. See Figure G.



Figure G

Injecting your FIRAZYR

Step 8. Remove the needle from the needle cap by holding the needle cap and carefully pulling the syringe. Do not pull up on the plunger. See Figure H.

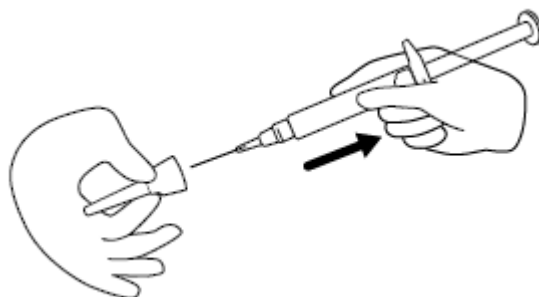


Figure H

Step 9. Hold the FIRAZYR prefilled syringe in 1 hand, between your fingers and thumb. See Figure I.

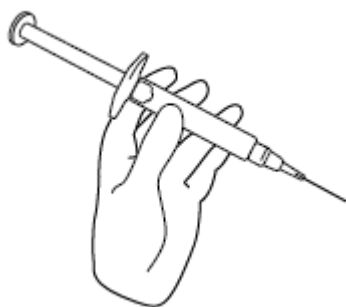


Figure I

Step 10. Use your other hand to gently pinch the fold of skin you cleaned with the alcohol wipe between your thumb and fingers for your injection. See Figure J.

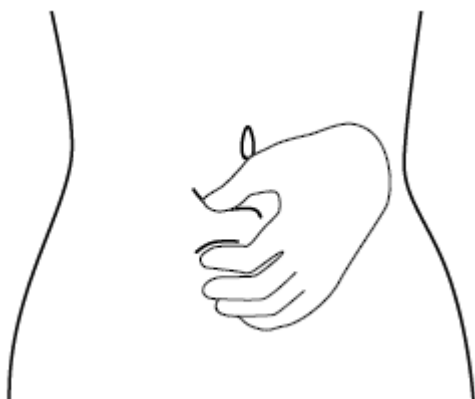


Figure J

Step 11. Hold the syringe between a 45 to 90 degree angle to your skin with the needle facing the fold of skin you are holding. See Figure K.

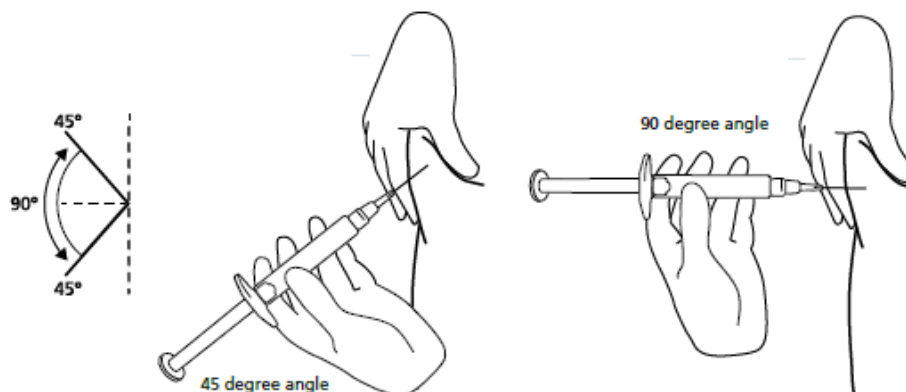


Figure K

Step 12. Hold the fold of skin. Bring the syringe to the skin and quickly insert the needle into the skin fold. See Figure L.

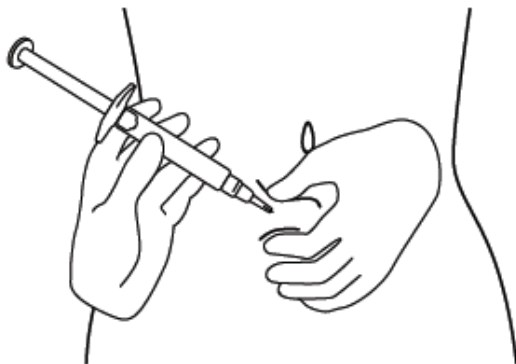


Figure L

Step 13. Push the plunger, at the top of the syringe, over at least 30 seconds until no FIRAZYR is in the syringe. See Figure M.

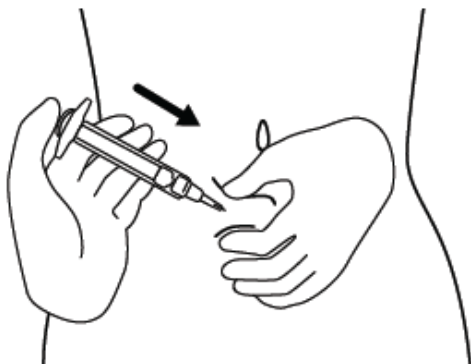


Figure M

Step 14. Release the skin fold and gently pull the needle out. See Figure N.

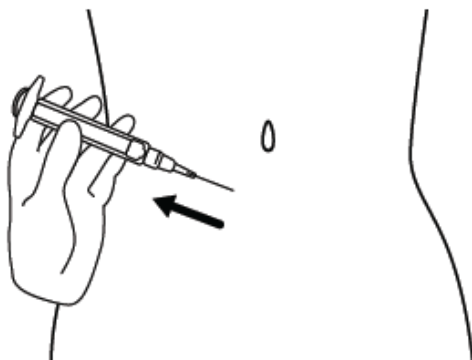


Figure N

Disposal of your used FIRAZYR prefilled syringe

Step 15. Place the used FIRAZYR syringe, with the needle attached, in a sharps container (such as a red biohazard container), a hard plastic container, (such as a detergent bottle), or a metal container (such as an empty coffee can). Seal the container and throw it away the right way. There may be state and local laws about the right way to throw away used syringes and needles. Ask your healthcare provider or pharmacist how to throw away used syringes and needles. See Figure O.



Figure O

This Patient Package Insert and Instructions for Use have been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured for:
Shire Orphan Therapies LLC

300 Shire Way
Lexington, MA 02421

December 2015

処方情報の重要事項

これらの重要事項は、FIRAZYR® (icatibant) を安全かつ有効に使用するための必要な情報をすべて含むわけではない。FIRAZYR の全処方情報を参照のこと。

FIRAZYR (icatibant) 皮下注射

米国での初回承認：2011 年

適応及び使用法

本剤は、18 歳以上の成人における遺伝性血管性浮腫 (HAE) の急性発作の治療に適応としたブラジキニン B2 受容体拮抗剤である (1)。

用法及び用量

- 30 mg を腹部に皮下注射する (2.1)。
- 反応が不十分又は症状が再発した場合、6 時間以上の間隔において 30 mg を追加投与できる (2.1)。
- 24 時間以内の投与回数は 3 回までとする (2.1)。
- 患者は、HAE 発作を自覚した時点で本剤を自己投与できる (2.2)。

剤形及び含量

注射：10 mg/mL (3)

禁忌

なし (4)

警告及び使用上の注意

- 喉頭での発作：喉頭での発作に対して本剤を投与後、直ちに医療機関で診察を受けるよう患者を指導すること (5.1)。

副作用

本剤の臨床試験で最も高頻度に認められた副作用は注射部位反応であり、ほぼすべての患者 (97%) で認められた。患者の 1% 超に認められたその他の主な副作用は、発熱、トランスアミナーゼ増加、浮動性めまい、発疹などであった (6.1)。

副作用の疑いは、Shire Human Genetic Therapies (1-800-828-2088) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

特別な集団における使用

- 高齢患者では、icatibant の全身曝露量の増加が認められる。高齢患者と非高齢患者の間で有効性及び安全性に差は認められていない (8.5)。

セクション 17 患者カウンセリング情報及び FDA 承認患者用ラベリングを参照すること。

改定：2015 年 12 月

全処方情報：目次*

1 効能及び効果

2 用法及び用量

2.1 推奨用量

2.2 投与指示

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 喉頭での発作

6 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

6.2 免疫原性

6.3 市販後の使用経験

7 相互作用

7.1 ACE 阻害剤

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

8.2 産婦

8.3 授乳婦

8.4 小児等への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 肝障害患者への投与

8.7 腎機能障害患者への投与

10 過量投与

11 組成・性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、受胎能障害性

13.2 動物における毒性及び／又は薬理

14 臨床試験

16 包装・貯法及び取扱い上の注意

16.1 包装

16.2 貯法及び取扱い

17 患者カウンセリング情報

17.1 患者向け情報

*全処方情報より省略されているセクション及びサブセクションは記載していない。

全処方情報

1 効能及び効果

FIRAZYR® (icatibant) は、18 歳以上の成人における遺伝性血管性浮腫 (HAE) の急性発作の治療を適応とする。

2 用法及び用量

2.1 推奨用量

本剤の推奨用量は30 mgであり、腹部に皮下注射する。反応が不十分又は症状が再発した場合、6 時間以上の間隔をおいて追加投与できる。24時間以内の投与回数は3回までとする。

2.2 投与指示

投与前に粒子及び変色について本剤を目視検査すること。薬液は無色澄明である。粒子が含まれている又は変色している場合は投与しないこと。

25G注射針をシリンジハブに装着し、しっかりと回す。異なる注射針を使用しないこと。投与部位を消毒し、本剤を30秒以上かけて皮下投与する。

医療従事者の指導による訓練を受けた後、患者はHAE発作を自覚した時点で本剤を自己投与できる [患者カウンセリング情報 (17) 参照]。

3 剤形及び含量

本注射剤は、30 mgのicatibantを含有するプレフィルドシリンジとして供給される。各シリンジには、icatibantを10 mg/mLの濃度で含有する3 mLの溶液が充填されている。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 喉頭での発作

喉頭でのHAEの急性発作中に気道閉塞が発生する可能性を想定し、本剤の投与に加えて、直ちに適切な医療機関で診察を受けるように患者を指導すること。

6 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

Icatibantの安全性は、本剤30 mg (113例)、プラセボ (75例) 又は対照薬 (38例) を投与された223 例を対象とした3つの対照試験で検討された。試験登録時の平均年齢は38歳 (範囲: 18~83歳) であり、64%が女性、95%が白人であった。下記のデータは、本剤を30 mgの用量で皮下投与された77例及びプラセボを投与された75例を対象とした2つのプラセボ対照試験で認められた副作用である。

最も高頻度に認められた副作用 (患者の1%超で発現し、プラセボ群より本剤群で発現率が高かった) を表1に示す。

様々な異なる条件下で臨床試験が実施されるため、副作用の発現率は、その他の薬剤の臨床試験で得られた発現率と直接比較できず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

表 1 プラセボ対照試験において HAE の急性発作を有する患者の 1% 超で発現し、プラセボ群より FIRAZYR 群で発現率が高かった副作用 ^a

	FIRAZYR群 (N = 77)	プラセボ群 (N = 75)
MedDRA 器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応 ^b	75 (97)	25 (33)
発熱	3 (4)	0
臨床検査		
トランスアミナーゼ増加	3 (4)	0
神経系障害		
浮動性めまい	2 (3)	1 (1)
^a 治験薬投与後 14 日以内に発現した事象 ^b 注射部位内出血、注射部位血腫、注射部位灼熱感、注射部位紅斑、注射部位知覚低下、注射部位刺激感、注射部位しびれ感、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位圧迫感、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹及び注射部位熱感		

3 番目の試験は、本剤 30 mg を投与した 35 例及び対照薬を投与した 38 例を対象とした実薬対照試験であった。本剤の副作用は、表 1 で示した副作用と性質が類似しており、発現頻度も同程度であった。

3 試験すべての対照試験において患者は非盲検の継続期間に移行し、引き続き発作に対する治療を受けることができた。患者は本剤 30 mg による治療を受け、各発作に対して本剤 30 mg の投与を 6 時間以上の間隔をおいて 3 回まで受けることができた。計 225 例の患者における 987 回の HAE の急性発作に対して本剤 30 mg を 1,076 回使用した。継続期間で認められた副作用は、試験の対照期間で認められた副作用と性質が類似しており、発現頻度も同程度であった。本剤を投与された患者で認められたその他の副作用は、発疹、悪心、頭痛などであった。

自己投与の安全性は、56 例の HAE 患者を対象とした別の非盲検試験で検討した。本試験において本剤を自己投与した患者の安全性プロファイルは、医療従事者により本剤を投与された患者の安全性プロファイルと性質が類似しており、副作用の発現頻度も同程度であった。

6.2 免疫原性

対照試験での反復投与を通して、4例に抗icatibant抗体陽性が確認された。このうち3例は二次検査では陰性であった。本剤投与に伴う過敏症及びアナフィラキシー反応は認められなかった。抗icatibant抗体と有効性の関連性は認められなかった。

6.3 市販後の使用経験

市販後の使用においても、臨床試験と類似した副作用が認められた。これらの副作用は規模が明らかではない集団からの自発報告に基づいているため、発現率の推定及び本剤との因果関係の判定は必ずしも可能ではない。

7 相互作用

7.1 ACE 阻害剤

本剤はブラジキニンB2受容体拮抗剤であるため、ACE阻害剤と薬力学的相互作用が発生する可能性があり、ACE阻害剤の降圧作用を減弱させる場合がある。現在までの臨床試験は、ACE阻害剤を使用している被験者を対象から除外している。

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

FDA 薬剤胎児危険度分類基準・カテゴリーC。妊婦を対象とした本剤の適切な比較試験は実施されていない。Icatibantは、ラット及びウサギにおいて催奇形性を示さなかった。しかし、Icatibantによりラットにおいて分娩遅延、胎児死亡及び着床前死亡、ウサギにおいて早産、流産、胎児死亡及び着床前死亡が発生した。妊娠期間中は、潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回る場合にのみ本剤を使用すること。

ラットにおける分娩遅延及び胎児死亡は、それぞれヒトの最大推奨用量（MRHD）の0.5倍及び2倍の用量で発生した（AUC換算での母体への投与量はそれぞれ1 mg/kg及び3 mg/kg）。ラットにおける着床前死亡の増加は、MRHDの7倍の用量で発生した（AUC換算での母体への投与量は10 mg/kg）。ウサギにおける早産及び流産の発生率は、MRHDの1/40未満の用量で上昇した（体表面積換算での母体への投与量は0.1 mg/kg）。ラットを用いた試験では、着床前死亡及び胎児死亡の増加は、MRHDの13倍超の用量で発生した（AUC換算での母体への投与量は10 mg/kg）。

催奇形性作用：ラット出生児における空中立ち直り反射の低下及び毛髪成長減退が、MRHDの7倍の用量で発生した（AUC換算での母体への投与量は10 mg/kg）。

8.2 産婦

早産又は正期産に対する本剤の影響を検討するヒトを対象とした試験は実施されていない。しかし、動物試験では、Icatibantにより、ラットにおいて分娩遅延及び関連する胎児死亡、ウサギにおいて早産及び流産が発生することが示された。ラットにおける分娩遅延は、MRHDの0.5倍の用量で発生した（AUC換算での母体への投与量は1 mg/kg）。

8.3 授乳婦

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。
Icatibantは授乳ラットの乳汁中に排泄される。

8.4 小児等への投与

18歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

幼若動物における毒性データ

幼齢期（出生後22～70日）の若齢ラットにicaticibantを連日皮下投与した際、体表面積換算でMRHDの約3分の1以上の用量に曝露した雄ラットの生殖組織の性成熟が遅延（精巣及び精巣上体の萎縮）した。また、投与期間の最終時点では、体表面積換算でおよそMRHD以上の用量に曝露した雄ラットの受胎能及び生殖機能の低下が認められた。体表面積換算でMRHDの約3倍の用量に曝露した雌ラットに対する影響は認められなかった。雄ラットの細胞所見は、成熟したラット及びイヌで得られた所見と一致した。これは、ブラジキニンB2受容体の拮抗作用及びその後のゴナドトロピンに対する作用が原因である。認められた作用は、Icatibantの連日投与の結果と考えられる。精巣に対する毒性は、週2回9ヵ月間投与されたイヌでは認められなかった〔発がん性、変異原性、受胎能障害性（13.1）参照〕。

8.5 高齢者への投与

本剤の臨床試験は、高齢患者の本剤に対する反応が非高齢患者と異なるかを判断するために必要な65歳以上の患者数を有さなかった。高齢患者は、非高齢患者（18～45歳）と比較して、本剤への全身曝露量が増加する可能性がある〔臨床薬理（12.3）参照〕。その他の報告されている臨床経験においては、高齢患者と非高齢患者の間で有効性及び安全性に差は認められていないため、用量調節は必要ない。

8.6 肝障害患者への投与

軽度から中等度（Child-Pughスコア5～8）の肝障害患者を対象として本剤を検討した。この患者集団における全身曝露量の変化は認められない。肝障害患者に対する用量調整は必要ない〔臨床薬理（12.3）参照〕。

8.7 腎機能障害患者への投与

腎機能障害患者を対象とした正式な試験は実施されていないが、本剤の投与を受けた37例中10例は肝腎症候群を有し、糸球体濾過率（GFR）が60 mL/min未満であった。本剤は腎臓で代謝されないため、腎機能障害患者における全身曝露量に変化はないと予想される。腎機能障害患者に対する用量調整は必要ない〔臨床薬理（12.3）参照〕。

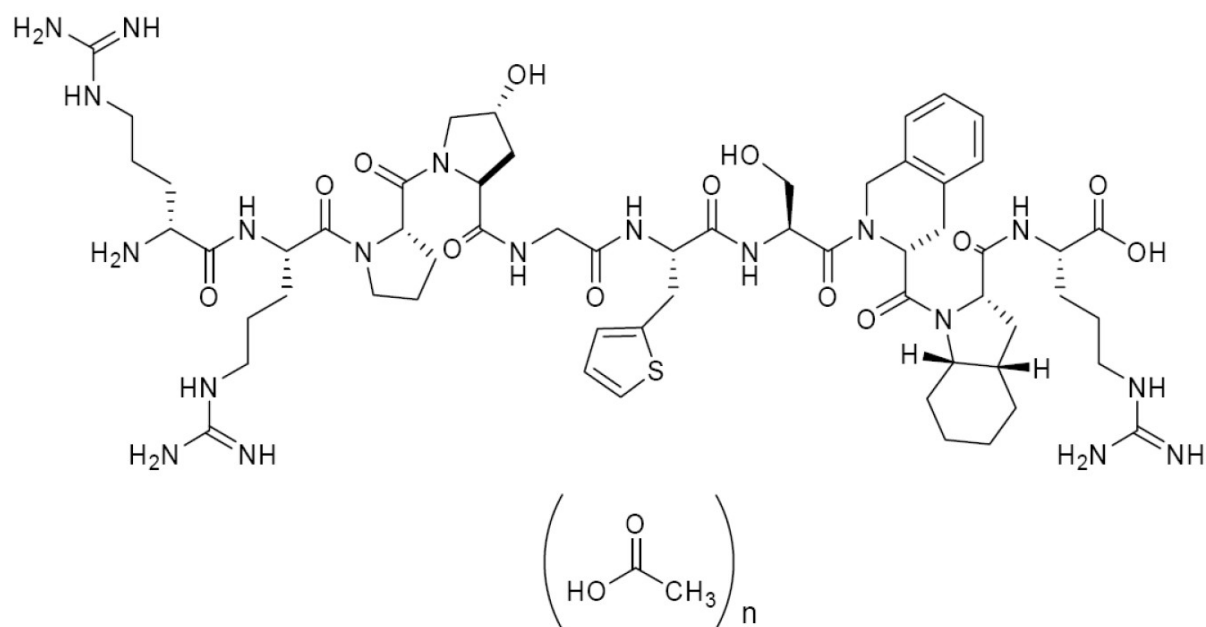
10 過量投与

90 mg（3ヵ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ヵ所の投与部位に30 mgを皮下投与した場合と類似していた。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、そう痒及び低血圧が発現した。治療的介入は必要なかった。

11 組成・性状

FIRAZYR (icatibant) は、5個の非タンパク質構成アミノ酸を有する合成デカペプチドである。Icatibant acetateの化学構造を図1に示す。

図1 化学構造



化学名：

D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-L[(4R)-4-hydroxyprolyl]-glycyl-L[3-(2-thienyl)alanyl]-L-seryl-D-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylcarbonyl)-L[(3aS,7aS)-octahydroindol-2-ylcarbonyl]-L-arginine, acetate salt

本剤は、皮下投与用の単回使用のプレフィルドシリンジに充填されたIcatibant acetateの滅菌等張緩衝水溶液である。溶液1 mL中、icatibantを10 mg含有する（フリー体）。各プレフィルドシリンジは、30 mgのicatibantを含有する3 mLの溶液が充填されている。溶液は無色澄明である。

溶液は塩化ナトリウム、氷酢酸、水酸化ナトリウム及び注射用水を含有し、pHは約5.5である。溶液は保存剤を含有しない。

薬効分類：icatibantはブラジキニンB2受容体拮抗剤である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Icatibant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。HAEは、ブラジキニンの産生を促進する第VII因子/カリクレインのタンパク質分解カスケードの重要な制御因子であるC1エステラーゼインヒビターの欠損又は機能障害に起因する。ブラジキニンは、HAEの特徴的な症状である局所的な腫脹、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。IcatibantはブラジキニンとB2受容体の結合を阻害し、その結果HAEの一時的な急性発作の臨床症状を改善する。

12.2 薬力学

ブラジキニン投与後、本剤の静脈内投与により、非高齢健康被験者においてブラジキニンが誘発する低血圧、血管拡張及び反射性頻脈が用量及び時間依存的に阻害された。本剤0.4 mg/kg及び0.8 mg/kgを4時間かけて静脈内投与することにより、投与完了後6～8時間にわたってブラジキニン投与への反応が阻害された。本剤30 mgの皮下投与は、ブラジキニン投与に対して6時間以上効果を及ぼすことが曝露 - 反応解析に基づいて予測された。これらの所見の臨床的意義は不明である。

本剤30 mg及び90 mgを単回皮下投与した場合のQTc間隔に及ぼす影響を、72例の健康被験者を対象とした無作為化、プラセボ及び実薬（モキシフロキサシン400 mg）対照、4期、クロスオーバー、綿密な（thorough）QT試験で検討した。軽微な影響が検出できる能力が示された試験において、プラセボ補正、ベースライン補正した個体別補正法に基づく最大QTc（QTcI）の片側95%信頼区間の上限は、規制当局が関心を持つ基準値の閾値である10 ms未満であった。90 mg投与は、臨床状況での高曝露量として適切である。

12.3 薬物動態

本剤の薬物動態は、健康被験者及びHAE患者に本剤を静脈内及び皮下投与した試験で評価されている。HAE患者における本剤の薬物動態プロファイルは、健康被験者の薬物動態プロファイルと類似している。

本剤30 mgを皮下投与した後の絶対的バイオアベイラビリティは、約97%である。本剤30 mgを健康被験者（96例）に単回皮下投与後約0.75時間後に、最高血漿中濃度（ C_{max} ）の平均値（ $\pm$ 標準偏差） 974 ± 280 ng/mL、が認められた。本剤30 mgを単回投与した後の濃度 - 時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）の平均値は 2165 ± 568 ng·h/mLであり、6時間ごとに本剤30 mgを3回投与した後にicaticibantの蓄積性は認められなかった。皮下投与後、血漿クリアランスは 245 ± 58 mL/minであり、消失半減期及び定常状態における分布容積（ V_{ss} ）の平均値は、それぞれ 1.4 ± 0.4 時間及び 29.0 ± 8.7 Lであった。

Icatibantは、代謝物を不活性させるタンパク質分解酵素により広範に代謝され、主に尿中に排泄される。投与量の10%未満は未変化体として排泄される。Icatibantは酸化的代謝経路で分解されない。また、主要なチトクロムP450（CYP）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を誘導しない。

特別な集団

肝障害患者への投与

本剤0.15/kg/日を持続点滴により3日間投与した後の薬物動態パラメータは、健康被験者（8例）と軽度から中等度（Child-Pughスコア5～8）の肝障害患者（8例）でおおむね類似していることが示された。別の試験では、幅広い重症度の肝障害患者（Child-Pughスコア7～15）における本剤のクリアランスは、健康被験者におけるクリアランスと類似していた。肝機能障害を有する患者に対する用量調整は必要ない〔特別な集団における使用（8.6）参照〕。

腎機能障害患者への投与

Icatibantの腎クリアランスは寄与率の低い代謝経路であるため、腎機能障害は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと予想される。このため、腎機能障害患者を対象とした本剤の正式な試験は実施されなかった。肝腎症候群（GFR 30～60 mL/min）を有する患者10例において、本剤のクリアランスは腎機能に左右されず、腎機能が正常な被験者と比較して、icaticibant及びその代謝物の血漿中濃度に明らかな差は認められなかった。腎機能障害を有する患者に対する用量調整は必要ない〔特別な集団における使用（8.7）参照〕。

年齢及び性差

非高齢（18～45歳）及び高齢（65歳超）の健康な男性及び女性被験者を対象に、本剤30 mgを6時間ごとに3回皮下投与して評価した。本剤30 mgを単回皮下投与した後の高齢男性及び女性のAUCは、それぞれ非高齢男性及び女性より約2倍高かった。しかし、 C_{max} については性別を一致させた高齢患者と非高齢患者で軽微な差（約12%～14%）しか認められなかった。高齢被験者は、非高齢被験者よりクリアランスが低いため、全身曝露量が増加する傾向がある。年齢と同様に、本剤の薬物動態に対する性別の影響も認められた。本剤のクリアランスは体重と有意に相関し、体重が軽いほどクリアランスが低値を示す。このため、男性より一般的に体重が軽い女性ではクリアランスが低値を示し、全身性曝露量（AUC及び C_{max} ）が男性と比較して約2倍増加する。高齢患者と非高齢患者及び男性患者と女性患者の間で有効性及び安全性に差は認められていない。年齢及び性別に基づく用量調整は必要ない。

相互作用

本剤の正式な薬物相互作用試験は実施されなかった。Icatibantは、CYP450酵素を介して代謝されない。*In vitro*試験では、薬物代謝酵素であるCYP450酵素の明らかな阻害及び誘導は認められなかった。このため、本剤とCYP450基質の薬物代謝における相互作用、阻害及び誘導は生じないと考えられる。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、受胎能障害性

CD1マウス及びWisterラットを用いて、本剤の発がん可能性を評価する2年間試験を実施した。それぞれ最大15 mg/kg/日（週2回）及び6 mg/kg/日（連日）（それぞれAUC換算でMRHDの約10倍及び6倍超）のicaticibantを皮下投与したマウス及びラットで、造腫瘍性のエビデンスは認められなかった。

Icatibantは、細菌を用いた*in vitro*復帰突然変異試験（Ames試験）、チャイニーズハムスター骨髄を用いた*in vitro*染色体異常試験及び*in vivo*ラット小核試験において遺伝毒性が陰性であった。

ラット及びイヌにicaticibantを連日皮下投与した際、卵巣、子宮及び精巣の萎縮／変性が発生し、乳

腺及び前立腺への有害な作用が認められた。ラットでは、3 mg/kg以上（AUC換算で男性のMRHDの約5倍超及び女性のMRHDの約2倍超）の投与により、精巣萎縮、前立腺分泌減少、テストステロンレベル低下及び変性黄体が認められ、10 mg/kg以上（AUC換算で女性のMRHDの約6倍超）の投与により、卵胞の発生数の減少、乳腺の雄性化及び子宮萎縮が認められた。イヌでは、1 mg/kg以上（AUC換算でMRHDの約2倍超）の投与により、精子数減少及び子宮萎縮が認められた。10 mg/kg（AUC換算で男性のMRHDの約30倍超及び女性のMRHDの約15倍超）の投与により、テストステロンレベル低下を伴う精巣及び前立腺の萎縮、卵巢サイズの縮小及び卵胞の発生数の減少が認められた。

Icatibantの連日投与の作用とは対照的に、週2回9ヵ月間投与されたイヌでは、卵巢、子宮、精巣、乳腺及び前立腺に対する毒性は認められなかった。3 mg/kgを投与されたイヌのAUCは、男性及び女性のMRHD投与のそれぞれ約5倍及び約3倍であった。週2回投与された雄イヌにおける精子数及びテストステロンは、試験期間を通して影響を受けなかった。

雄マウス及びラットにicaticbantを連日投与した生殖発生毒性試験では、それぞれ81 mg/kg（体表面積換算でMRHDの約5倍超）まで静脈内投与、10 mg/kg（AUC換算でMRHDの約11倍超）まで皮下投与しても、受胎能及び生殖能に対する影響は認められなかった。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理

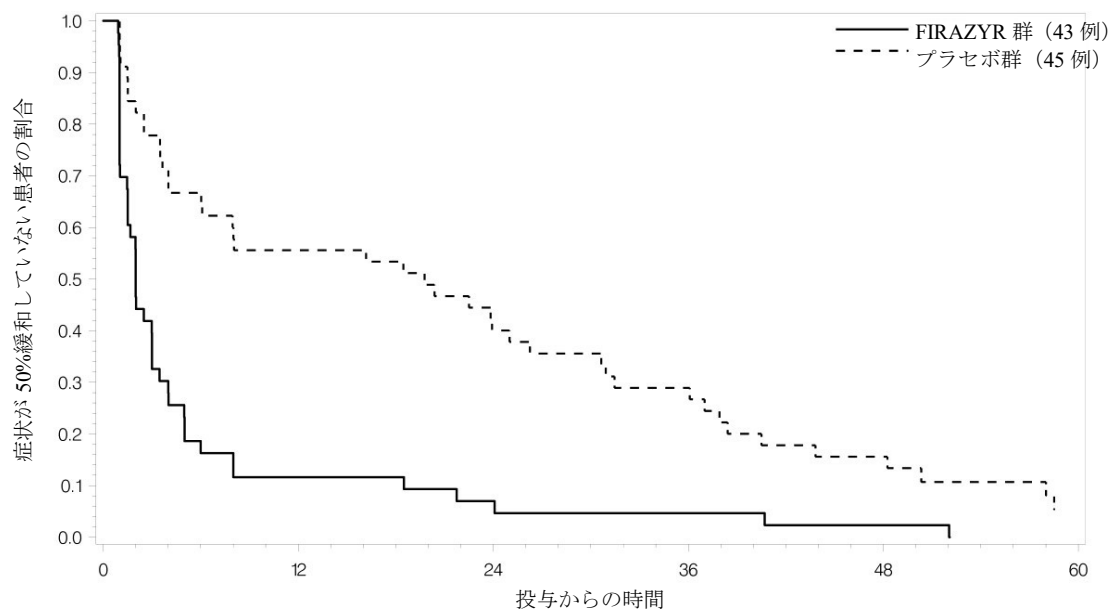
B2受容体はブラジキニンの心臓保護作用に関与しており、B2受容体の拮抗作用は、急性虚血後の再灌流中に心血管系へ有害な影響を及ぼす可能性がある。Icatibantは、モルモット摘出心臓の冠血流量を減少させ、また、ラット摘出心臓における虚血後の再灌流性不整脈の延長を引き起こした。麻酔下の心筋梗塞モデルイヌにicaticbantを冠動脈内投与した場合、生理食塩水を投与した虚血と比較して、死亡率が2倍上昇した。急性虚血に関する臨床経験は限られている。急性冠動脈虚血、不安定狭心症が認められる場合又は脳卒中発症後の数週間は、患者にとってベネフィットが理論的なリスクを上回る場合にのみ本剤を使用すること。

14 臨床試験

成人HAE患者の急性発作の治療における本剤の有効性及び安全性を、3つの対照臨床試験で検討した。これらの試験に参加した223例の平均年齢は38歳であり、64%が女性、95%が白人であった。約57%の患者は、弱毒化したアンドロゲン、抗線維素溶解剤又はC1インヒビターの使用を報告した。治療への反応は、主に100 mmごとのビジュアルアナログスコア（VAS）並びに患者及び医師が報告した腹部及び皮膚の疼痛及び腫脹についての症状スコアを用いて評価した。

試験1は、98例の成人患者（年齢中央値：36歳）を対象とした無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験であった。中等度から重度の皮膚若しくは腹部でのHAE発作又は軽度から中等度の喉頭部でのHAE発作があった患者を、本剤30 mg又はプラセボを皮下投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。重度の喉頭部でのHAE発作が認められる患者は、非盲検下で本剤30 mgの投与を受けた。主要評価項目は、皮膚の腫脹、皮膚の疼痛及び腹痛の評価の平均からなる3項目複合VASを用いて評価した。治療への反応は、3項目複合VASが投与前から50%以上低下することと定義した（図2）。皮膚又は腹部での発作が発現した患者における症状が50%緩和するまでの時間の中央値は、本剤投与群（43例）では2.0時間（95%信頼区間：1.5, 3.0）であったのに対し、プラセボ群（45例）では19.8時間（95%信頼区間：6.1, 26.3）であった（ $p < 0.001$ ）。

図2 VAS（3項目）がベースラインから50%低下するまでの時間



その他の評価項目は、症状のほぼ完全な消失（VAS <10 mm）までの時間及び救済治療薬の使用であった。試験1における症状のほぼ完全な消失までの時間の中央値は、本剤群で8.0時間であったのに対し、プラセボ群で36.0時間であった。救済治療薬の使用に関しては、本剤群では43例中3例（7%）が追加の救済治療薬を使用したのに対し、プラセボ群では45例中18例（40%）が使用した。

2つ目のプラセボ対照試験及び実薬対照試験では、それぞれ26例及び35例がHAEの急性発作に対して本剤30 mgの投与を受けた。3件の試験を通して、本剤によりベースラインの症状が50%緩和するまでの時間の中央値は、2.0時間から2.3時間の範囲内であった。

再発性発作

3つのすべての対照試験において患者は非盲検の継続期間に移行し、引き続き発作に対する治療を受けることができた。患者は本剤30 mgによる治療を受け、各発作に対して本剤30 mgの投与を6時間以上の間隔をおいて3回まで受けることができた。計225例の患者における987回のHAEの急性発作に対して本剤30 mgを1,076回使用した。本剤を使用した最初の5回の発作（582回の発作に対して本剤621回の使用）の評価において、3項目複合VASが投与前から50%低下するまでの時間の中央値は、発作間で類似していた（2.0、2.0、2.4、2.0、1.5時間）。これらのHAE発作の大部分（93%）は本剤の単回投与により治療された。

喉頭での発作

対照試験では、喉頭での発作が発現した計60例に本剤を投与した。有効性は、喉頭以外の部位（皮膚及び腹部）の発作で認められた有効性と同程度であった。

自己投与

非盲検試験において、56例を対象として本剤の自己投与を評価した。HAEの急性発作中に本剤を投与した患者における3項目複合VASが投与前から50%低下するまでの時間の中央値は、2.6時間であった。

16 包装・貯法及び取扱い上の注意

16.1 包装

本剤は、皮下投与用の単回使用のプレフィルドシリンジとして供給される。各シリンジには、30 mg の icanibant (icanibant acetate) を含有する3 mLの滅菌溶液が充填されている。各ガラスシリンジにはプロモブチル製プランジャーストッパーが付いている。このストッパーはラテックス（天然ゴム）を使用していない。

本剤は、単回使用のプレフィルドシリンジ及びルアーロック式25G注射針が各1本入ったカートンとして入手可能である。NDC 54092-702-02。

また、本剤の3カートンセットも入手可能である。各カートンには単回使用のプレフィルドシリンジ及びルアーロック式25G注射針が各1本入っている。NDC 54092-702-03。

16.2 貯法及び取扱い

小児の手の届かないところに保管すること。

2°C～25°C (36°F～77°F) の間で保管する。

凍結を避けること。

使用時まで、カートンに入れた状態で保管する。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認患者用ラベリング（患者向け情報及び使用説明書）を参照すること。

17.1 患者向け情報

医療従事者の指導による訓練を受けた後、患者はHAE発作を自覚した時点で本剤を自己投与できる。

喉頭での症状が発生した患者は、本剤を投与後、直ちに適切な医療機関で診察を受けること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

本剤投与後、ほとんどの患者で注射部位反応が認められた。本剤投与後に認められたその他の副作用は、発熱、トランスアミナーゼ増加、浮動性めまい、発疹などであった [副作用 (6.1) 参照]。

本剤を使用後、疲労、眠気及び浮動性めまいの発生が認められている。疲労又は浮動性めまいを感じた場合は、車の運転又は機械の使用を避けるよう患者を指導すること。

製造：

Shire Orphan Therapies LLC
300 Shire Way
Lexington, MA 02421

FIRAZYRは米国特許No. 5,648,333により保護されています。

患者向け情報
FIRAZYR® (FIR-a-zeer)
(icatibant) 注射

本剤投与前及び補充を入手するたびに、本患者向け情報を読むこと。情報が更新されている場合がある。本患者向け情報は、あなたの医学的問題又は治療について主治医に相談することの代わりにはならない。

FIRAZYRとは？

本剤は、18歳以上の成人における遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の治療に使用される薬剤である。本剤は、18歳未満の小児に対して安全及び有効であるかは不明である。

本剤使用前に、主治医に報告すべきこと

下記にあてはまる場合、本剤使用前に主治医に報告すること。

- ・ HAE 以外の医学的問題
- ・ 授乳中又は授乳を予定している。本剤が乳汁中に移行するかは不明である。本剤を使用する場合は、乳児の最適な授乳方法について主治医に相談すること。
- ・ 妊娠又は妊娠を予定している。本剤の胎児への影響は不明である。本剤の投与が適切であるかは主治医と決定すること。

処方箋医薬品、非処方箋医薬品、ビタミン、ハーブサプリメントを含む服用中のすべての薬剤について、主治医に報告すること。

本剤の使用方法

- ・ 本剤は、主治医が指示した使用方法に基づき使用する。
- ・ 主治医は、本剤の必要な用量を処方し、いつ投与すべきか指示する。
- ・ 主治医は、本剤の投与方法をあなた又はあなたの介護者に教える。
- ・ 本剤の正しい投与方法について本患者向け情報の最後にある使用説明書を読むこと。
- ・ 症状が持続する又は再発する場合、6 時間以上の間隔をあけて本剤を再投与できる。
- ・ 24 時間以内の投与回数は 3 回までとする。
- ・ **喉頭で発作が発生した場合、本剤を投与し、直ちに最寄りの救急外来に行くこと。**

本剤使用中に避けるべきこと

本剤を使用した際、疲労、眠気及びめまいが発生する可能性がある。これらが発生した場合、自動車の運転、機械の使用及びその他の注意力を要する作業は行わないこと。

本剤の可能性のある副作用

本剤の主な副作用を下記に示す。

- ・ 注射部位の発赤、内出血、腫れ、熱感、灼熱感、かゆみ、刺激感、蕁麻疹、しびれ感、圧迫感又は痛み
- ・ 発熱
- ・ 血液中のトランスアミナーゼと呼ばれる酵素の過剰発現
- ・ めまい
- ・ 悪心
- ・ 頭痛
- ・ 発疹

副作用に悩まされている、又は副作用が消失しない場合、主治医に報告すること。

上記以外にも可能性のある副作用は存在する。詳細な情報については、主治医又は薬剤師に問い合わせる。

副作用について助言が必要な場合は担当医に電話連絡すること。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することが可能である。

保管方法

- 本剤は 2°C～25°C（36°F～77°F）間で保管する。
- 凍結を避けること。
- 使用時まで本剤はカートンに入れた状態で保管すること。

本剤及びすべての付属品は小児の手の届かないところに保管すること。

本剤の安全で効果的な使用についての一般情報

患者向け情報に記載されていない目的で薬剤が処方されることがある。処方された以外の疾患に対して本剤を使用しないこと。他者があなたと同じ症状を有している場合でも、本剤を与えないこと。本剤は他者に対して有害な場合がある。

本患者向け情報は、本剤に関する最も重要な情報をまとめている。本剤について詳細な情報が必要な場合は、主治医に相談すること。主治医又は薬剤師に、本剤に関する医療関係者向けの情報の提供を依頼することができる。

詳細な情報については、ウェブサイト（www.FIRAZYR.com）を参照するか電話（1-800-828-2088）で問い合わせをする。

本剤の成分

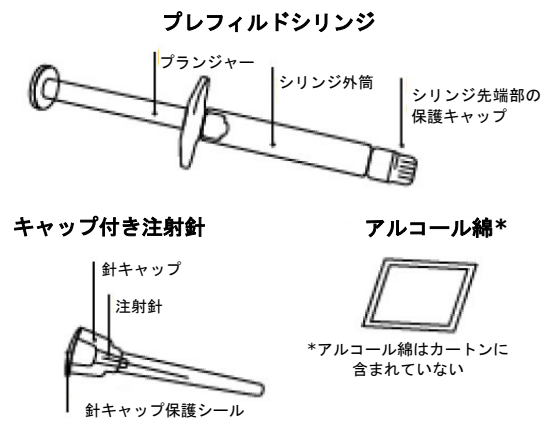
有効成分：icatibant acetate

添加剤：塩化ナトリウム、氷酢酸、水酸化ナトリウム及び水

FIRAZYR注射の手順説明書

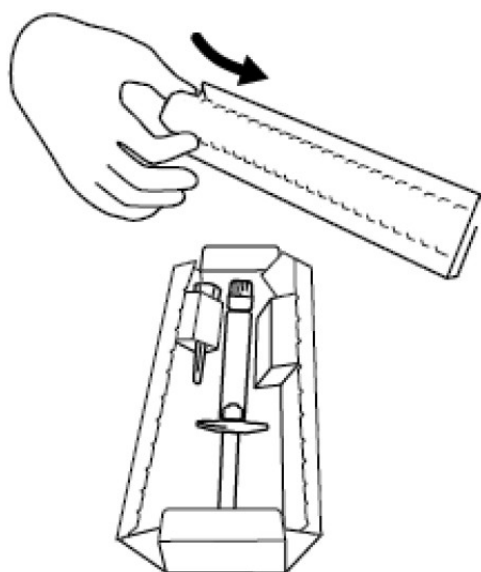
ステップ1. 本剤の準備

- 両手を石鹸で洗う。
- 以下の支給品が必要となる。
 - 本剤の単回使用プレフィルドシリンジ及び注射針が各1本入った本剤のカートン
 - アルコール綿
 - 本剤のプレフィルドシリンジ内の薬剤は無色澄明であること。溶液に粒子が含まれている又は溶液が濁っているか変色している場合、そのプレフィルドシリンジは使用しない。



図A

ステップ2. プレフィルドシリンジ及び注射針をカートンから取り出す。図B参照。



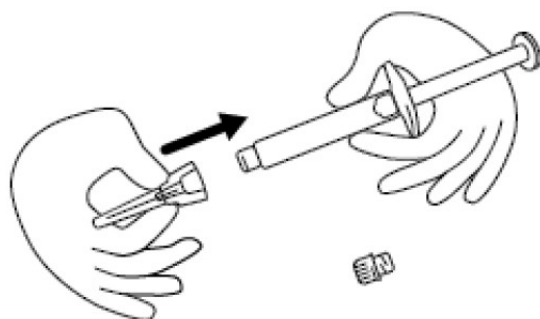
図B

ステップ3. 針キャップの保護シールをはがす（使用準備ができるまで注射針は針キャップを付けたままにする）。図C参照。



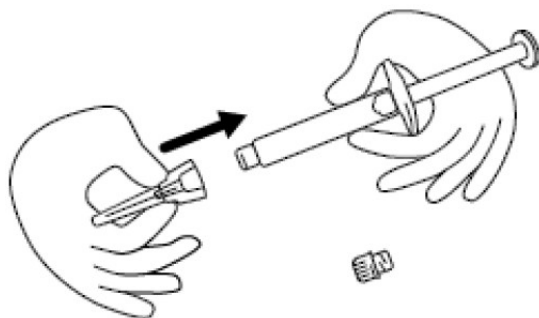
図C

ステップ4. 保護キャップを回して、プレフィルドシリンジの先端から外す。シリンジをしっかり持つ。本剤の無色の溶液が充填されたプレフィルドシリンジに注射針を慎重に取り付ける。図D参照。



図D

ステップ5. プレフィルドシリンジに付けた注射針をしっかりと回して装着する。注射針から針キャップを外さないよう気を付ける。図E参照。

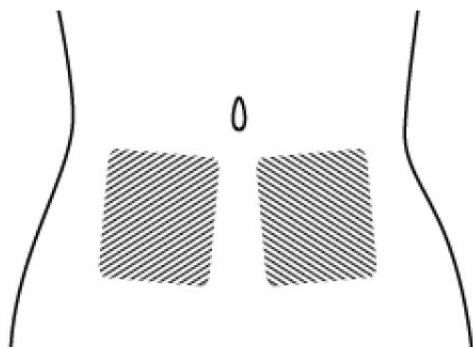


図E

投与部位の準備

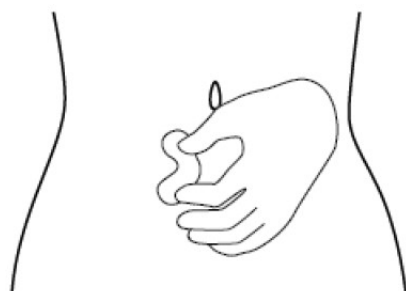
ステップ6. 投与部位を決める。投与部位は、へそから約2～4インチ（5～10 cm）下側の左右いずれかの腹部の皮膚とする。図F参照。

投与部位は、傷痕から2インチ（5 cm）以上離れた箇所にする。あざ、腫れ又は痛みがある箇所には投与しないこと。



図F

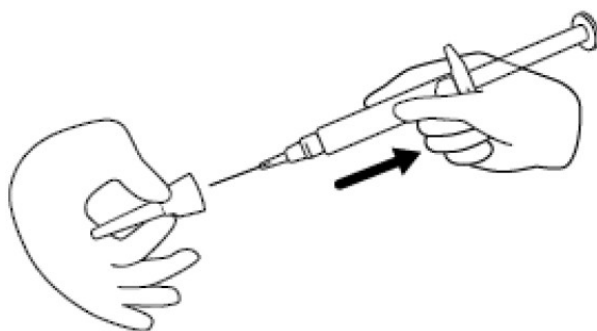
ステップ7. 投与部位をアルコール綿で消毒し、乾かす。図G参照。



図G

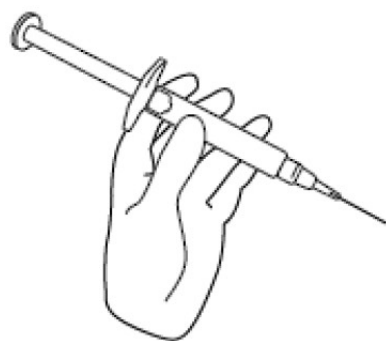
本剤の投与

ステップ8. 針キャップを持ち、慎重にシリンジを針キャップから引き抜き、針キャップを注射針から外す。プランジャーを引っ張らない。図H参照。



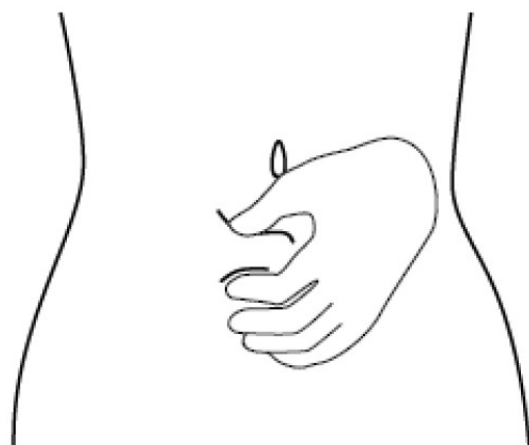
図H

ステップ9. プレフィルドシリンジを片方の手の親指とその他の指ではさんで持つ。図I参照。



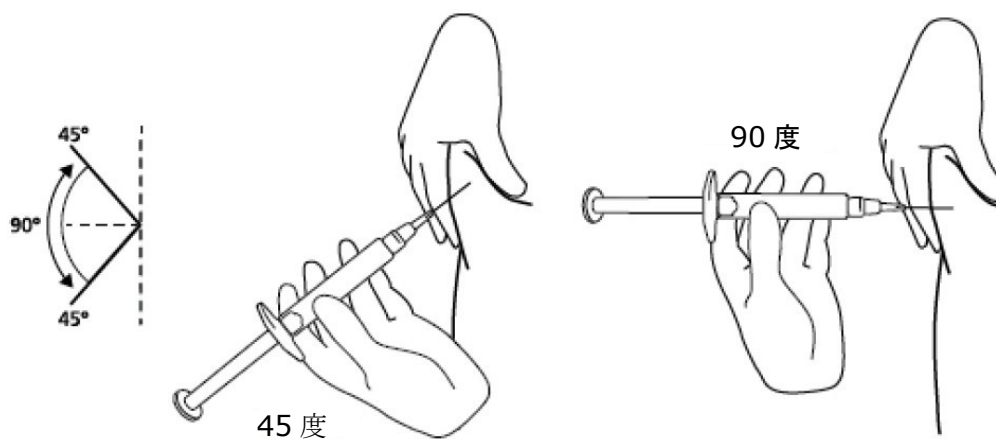
図I

ステップ10. アルコール綿で消毒した皮膚を反対の手の親指とその他の指で軽くつまむ。図J参照。



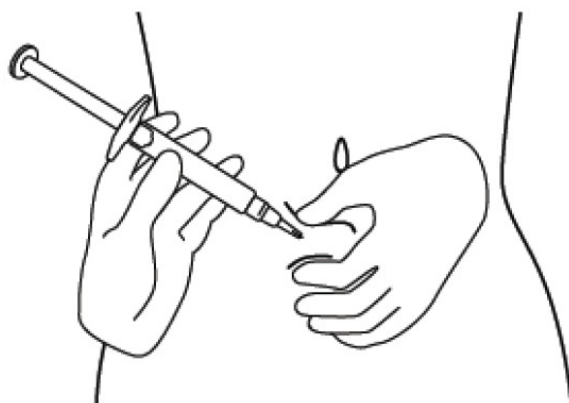
図J

ステップ11. つまんでいる部分の皮膚に注射針を向け、皮膚に対して45度から90度の角度でシリンジを持つ。図K参照。



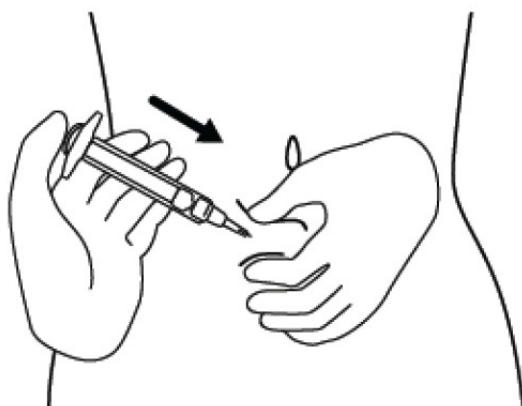
図K

ステップ12. 皮膚のひだをつまむ。シリンジを皮膚に近づけ、注射針を皮膚のひだにすばやく刺す。図L参照。



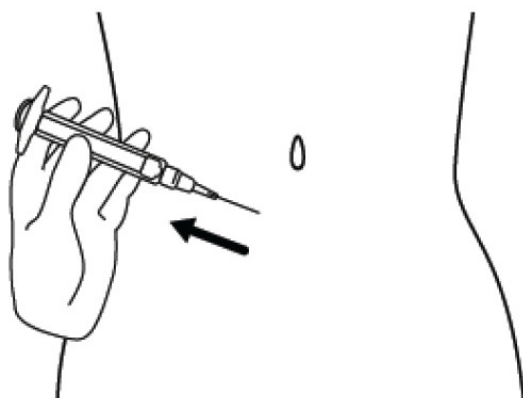
図L

ステップ13. シリンジが空になるまで、シリンジ上部のプランジャーを30秒以上かけて押す。図M参照。



図M

ステップ14. 皮膚をつまんでいた手を放し、静かに注射針を抜く。図N参照。



図N

使用済みプレフィルドシリンジを廃棄する

ステップ15. 注射針が装着された本剤のシリンジを、シャープスコンテナ（バイオハザードマークが付いた赤色の容器など）、ハードプラスチック製容器（洗剤ボトルなど）又は金属製容器（空のコーヒー缶など）に入れる。容器を密閉し、正しい廃棄方法に基づき廃棄する。使用済みシリンジ及び注射針の正しい廃棄方法に関する国又は地域の法律が存在する可能性がある。使用済みシリンジ及び注射針の廃棄方法について、主治医又は薬剤師に尋ねること。図O参照。



図O

本添付文書及び使用説明書は、米国食品医薬品局により承認されている。

製造元
Shire Orphan Therapies LLC
300 Shire Way
Lexington, MA 02421

2015 年 12 月

1.6.3 企業中核データシート（CCDS）

以下、非公表のため74~104頁を省略

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

1.7 同種同効品一覧表

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次		2
1.7 同種同効品一覽表		3

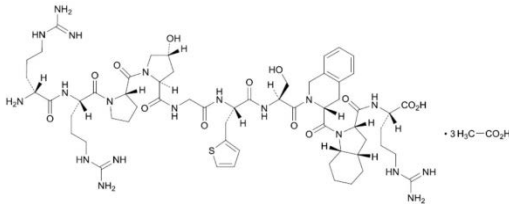
表一覽

表 1.7-1 同種同効品一覽表		3
------------------	-------	---

1.7 同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品として、乾燥濃縮人 C 1-インアクチベーターの情報を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人 C 1-インアクチベーター
販売名	フィラジル皮下注 30mg シリンジ	ベリナート P 静注用 500
会社名	シャイアー・ジャパン株式会社	CSL ベーリング株式会社
承認年月日	—	1990 年 6 月 29 日
再審査結果年月	—	2011 年 7 月
規制区分	—	特定生物由来製品 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
化学構造式		—
剤型・含量	注射剤（プレフィルドシリンジ） 30mg	凍結乾燥製剤 500 国際単位
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作	○遺伝性血管性浮腫の急性発作 <u>○侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制</u>
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 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。	本剤を添付の日局注射用水全量で徐々に溶解し、直接静注するか、点滴静注する。直接静注の場合は、緩徐に行う。 <u>○遺伝性血管性浮腫の急性発作</u> 通常、成人には 1,000～1,500 国際単位を投与する。本剤投与後、数時間以内に効果の発現が認められないか、あるいは、不十分な場合には、500～1,000 国際単位を追加投与する。また、24 時間後でも症状の改善が不十分な場合には、その症状に応じて繰り返し投与する。 <u>○侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制</u> 通常、成人には侵襲を伴う処置前の 6 時間以内に 1,000～1,500 国際単位を投与する。

一般的名称	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人C1-インアクチベーター
警告	—	本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。 (「使用上の注意」の項参照)
禁忌	本剤の成分に対し過敏症のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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、理論的に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〔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るが、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〕 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、感染症などの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。	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕 (2) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕 2. 重要な基本的注意 〔患者への説明〕 本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。 (1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

一般的名称	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人C1-インアクチベーター
		その後の製造工程である 60℃、10 時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIV をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 (2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。 (3) 肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (4) 頻回輸注した場合、患者の血清中に C1-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。 <u>** (5) 侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制を目的として本剤を投与する場合、処置中及び処置後も患者の状態を慎重に観察するとともに、発作に備え適切な対応がとれるよう体制を整えておくこと。</u>

一般的名称	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人 C 1 -インアクチベーター																											
	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 <table><tr><td></td><td>> 10%</td><td>< 10%</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心</td></tr><tr><td>皮膚・皮膚付属器</td><td></td><td>発疹、紅斑、そう痒症</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>浮動性めまい、頭痛</td></tr><tr><td>全身障害</td><td></td><td>発熱</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>トランスアミナーゼ上昇</td></tr><tr><td>投与部位</td><td>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%)</td><td></td></tr></table>		> 10%	< 10%	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%)		**3. 副作用 <u>遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした国内での臨床試験において</u>、総投与例 7 例中、本剤との因果関係が疑われる副作用は認められなかった。また、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常も認められなかった。^{1, 2)} なお、国外では過敏症が 2 例報告されている。（承認時） <u>遺伝性血管性浮腫の急性発作治療を対象とした市販後の使用成績調査において</u>、77 例中 2 例に ALT（GPT）、Al-P の上昇各 2 件、AST（GOT）、γ-GTP の上昇、好酸球増多各 1 件が報告された。（再審査終了時） (1) 重大な副作用 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）…ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、蕁麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹、発熱、発赤等</td></tr><tr><td>投与部位</td><td>注射部位反応</td></tr></table>		頻度不明	過敏症	発疹、発熱、発赤等	投与部位	注射部位反応
	> 10%	< 10%																											
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%)																												
	頻度不明																												
過敏症	発疹、発熱、発赤等																												
投与部位	注射部位反応																												
	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。	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を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	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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																											

一般的名称	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人C1-インアクチベーター
	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。]	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。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。]
	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満もしくは12kg未満の幼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。	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。
	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、30mg 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。	7. 適用上の注意 調製時： (1) 溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。 (2) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。 (3) 本剤は溶解後ただちに使用すること。 (4) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
	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	8. その他の注意 海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後での Capillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために本剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用

一般的名称	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人C1-インアクチベーター
	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。	法・用量)
添付文書の作成 年月日	—	2017年3月改訂（第20版）

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

1.8.1 添付文書（案）

シャイアー・ジャパン株式会社

* 添付文書(案)は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

YYYY 年 MM 月(第 1 版)

日本標準商品分類番号

87449

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 30 mg シリンジ

処方箋医薬品^{注)}

イカチバント製剤

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

注: 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2008 年 7 月

【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

- (2) 脳卒中後数週間以内の患者[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るが、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]

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

【組成・性状】

1 シリンジ中(3.0 mL)	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	氷酢酸	3.96 mg
	水酸化ナトリウム	1.92 mg
	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 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 時間以上の間隔において 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。

【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、理論的に心機能低下と冠血流量減少が生じる可能性がある]

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。

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、乳児又は 2 歳未満の幼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 90 mg 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、3.2 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。

【薬物動態】¹⁻⁷⁾

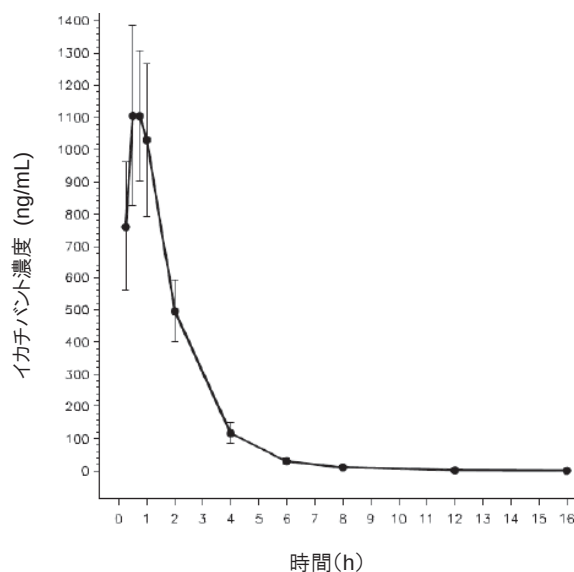
(1) 血中濃度

① 単回投与

健康成人(12 例)に本剤 30 mg 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)	Vd/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 30 mg 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 30 mg 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_{0-6h} (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	Vz/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、tmax 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ると考えられる。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、主要シトクローム 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 0.15 mg/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。

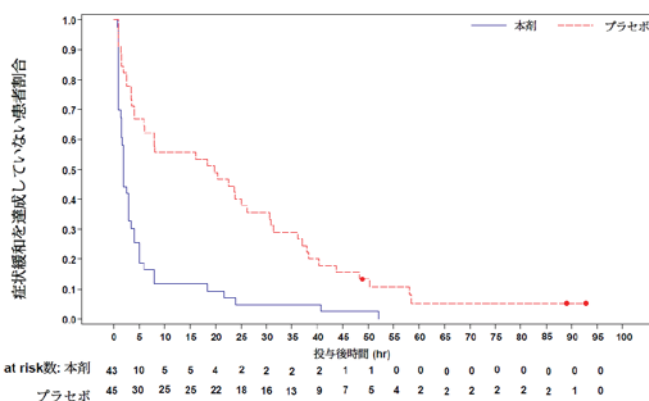
【臨床成績】^{8,9)}

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(Ki=2 nM)はブラジキニン 1(B1)受容体に対する親和性(Ki=1.2 μM)の600倍である¹⁰⁾。

2. 薬理作用

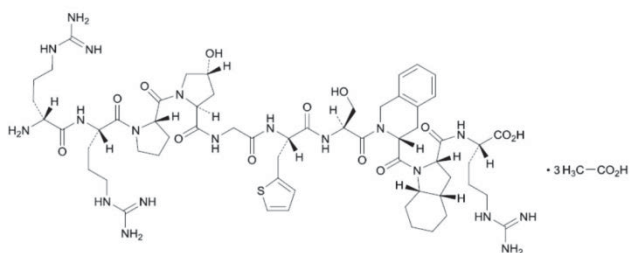
- (1) 本剤の静脈内投与により、C1-INH 欠損マウスにおいて亢進した血管透過性は抑制された¹¹⁾。
- (2) 本剤の静脈内投与により、ブラジキニンを負荷投与した健康成人において認められた、血圧低下、血管拡張及び反射性頻脈は阻害された(海外データ)¹²⁾。

【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-prolylglycyl-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



分子式： $C_{59}H_{89}N_{19}O_{13}S \cdot 3C_2H_4O_2$

分子量： 1,484.68

性状： 本品は白色の粉末である。

【包装】

フィラジル皮下注 30 mg 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

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次	2
1.8.2 添付文書（案）の設定根拠	3
1.8.2.1 効能・効果の設定根拠	3
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠	4
1.8.2.3 使用上の注意の設定根拠	8

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果の設定根拠

【効能・効果】

遺伝性血管性浮腫の急性発作

〔設定根拠〕

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、身体の様々な部位に予測できない浮腫発作を繰り返すことを臨床的な特性とする常染色体優性遺伝疾患である。HAE は、C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）遺伝子の変異による C1-INH 活性の欠損又は機能異常に起因する。この欠損/機能異常により、カリクレインが活性化し、ブラジキニンの過剰産生及び急激な蓄積を生じる。ブラジキニンはブラジキニン B2（B2）受容体を介して作用を示し、過剰濃度のブラジキニンは血管透過性の亢進、血管拡張、及び内臓平滑筋の収縮を引き起こすことで、HAE の臨床症状の原因となる。

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あり、強力かつ特異的な B2 受容体拮抗薬である。HAE の急性発作治療の主な標的は、カリクレイン-キニン系の調節及びブラジキニンの産生又は薬理学的作用の阻害である。B2 受容体拮抗薬を用いたブラジキニン作用の阻害は、HAE の臨床症状に対する治療戦略であり、HAE 患者における血管浮腫の急性発作の治療に本剤を利用することの論理的根拠となる。

本剤の有効性及び安全性については、HAE I 型又は II 型の確定診断（病歴及び/又は免疫原性又は機能的 C1-INH 欠損に基づき確認）を受けた 18 歳以上の患者 88 例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試験（HGT-FIR-054）で評価した。本試験は、二重盲検期及び非盲検継続投与期の 2 期から構成された。有効性評価項目は、患者にとって最も重要な発作症状（皮膚及び腹部の発作：皮膚の腫脹、皮膚の疼痛及び腹痛、喉頭浮腫の発作：皮膚の疼痛、腹痛、皮膚の腫脹、声の変化及び嚥下困難）を患者及び治験担当医師が評価するビジュアルアナログスケール（VAS）スコア及び症状スコアを主に採用した。本試験では、喉頭浮腫以外（皮膚及び腹部）の急性発作を発現した患者にイカチバント 30 mg（45 例）又はプラセボ（46 例）を単回皮下投与した。主要評価項目である 3 症状（皮膚の腫脹、皮膚の疼痛及び腹痛）の複合 VAS スコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）で有意差が認められ、イカチバント群（2.0 時間）ではプラセボ群（19.8 時間）に比べて症状緩和が早期に得られた（ $p<0.001$ ）。同様に、主な副次評価項目である主要な 1 症状の症状緩和までの時間（TOSR-P）も、イカチバント群（1.5 時間）ではプラセボ群（18.5 時間）に比べて症状緩和が早期に得られた（ $p<0.001$ ）。その他の様々な有効性評価項目においても本剤の一貫した有効性が示された。類似の試験デザインであるその他の海外第 III 相比較対照試験（JE049-2102 [トラネキサム酸対照試験]、JE049-2103 [プラセボ対照試験]）によって本剤の有効性が裏付けられた。

喉頭浮腫の発作の評価には、5 症状（皮膚の疼痛、腹痛、皮膚の腫脹、声の変化及び嚥下困難）の複合 VAS スコアに基づく症状緩和までの時間（TOSR）を用いた。HGT-FIR-054 試験で喉頭浮腫の発作を発現した 27 例における TOSR 及び TOSR-P はともに 2 時間であり、その他の様々な

有効性評価項目においても本剤の一貫した有効性が示された。喉頭浮腫の発作で認められた本剤の有効性は、喉頭浮腫以外の発作で認められた結果と類似しており、その効果は早期に認められた。

本剤を反復投与した場合も、初回発作に対する有効性が一貫して認められた。HGT-FIR-054 試験において本剤を投与した 5 回目までの発作において、TOSR の中央値は 1.9 時間から 2.1 時間の範囲であり、TOSR-P の中央値は 1.5 時間から 2.0 時間の範囲であった。TOSR 及び TOSR-P についての有効性は、最大 15 回までの HAE の急性発作に対する反復投与全体においても一貫していた。JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験における結果は、反復投与後も有効性が持続することを裏付けるものであった。

日本人 HAE 患者 8 例を対象とした SHP-FIR-301 試験では、他の地域で実施された臨床試験で認められた結果と同様に、本剤投与により日本人 HAE 患者の急性発作に対して臨床的に意味のある症状緩和が早期に得られた。

自己投与の有効性と安全性については JE049-3101 試験で検討した。その結果、本剤の自己投与により、第 III 相比較対照試験（JE049-2102, JE049-2103, 及び HGT-FIR-054）で医療従事者が投与した場合と同様に、症状緩和が早期に得られた。自己投与は、日本人 HAE 患者を対象とした SHP-FIR-301 試験でも可能であった。本試験では 3 例が自己投与を行い、自己投与の場合と医療従事者が投与した場合で有効性に大きな違いは認められなかった。

安全性については、個々の試験、海外試験の併合解析、及び製造承認後のデータにより、HAE の急性発作に対する自己投与を含めたイカチバントの使用は安全性に問題がないことが示された。日本人 HAE 患者におけるイカチバントの忍容性は良好であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。日本人 HAE 患者における安全性プロファイルは、その他の地域の臨床試験で得られた結果と同様であった。

以上より、イカチバントは HAE 患者の急性発作に有効であるとの結論に基づき、欧米で承認された適応症を参考に、効能・効果を「遺伝性血管性浮腫の急性発作」と設定した。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

【用法・用量】

通常、成人にはイカチバントとして 1 回 30 mg 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 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。

1.8.2.2.1 通常の用法・用量

〔設定根拠〕

第 III 相比較対照試験（JE049-2102, JE049-2103, 及び HGT-FIR-054）で採用した本剤の用法・用量は、健康被験者を対象とした一連の臨床薬理試験（JE049-1001, JE049-1102 及び JE049-1103）から得られた薬物動態（PK）及び薬力学（PD）データを用いて選定した。これは、HAE 患者を対象とした Proof-of-Concept 試験（JE049-2101）から得られた安全性、有効性、及び HAE 患者における PK プロファイルの結果により裏付けられた。

JE049-1001 試験では、健康被験者を対象に本剤の様々な用量及び点滴方法による PK, PD（ブラジキニン負荷による薬理作用に対する本剤の抑制効果）を評価し、HAE の病態生理学及び治療に関連する血漿中 PK データと PD 反応との相関関係を検討した。現在、HAE の病態生理におけるブラジキニンの役割は科学的に確立しており、HAE の治療においてブラジキニンの薬理作用に対する抑制効果は主な標的であることから、B2 受容体拮抗薬の効力を評価するためにヒトでのブラジキニン負荷モデルを使用することは適切かつ妥当であると判断した。本試験の結果、本剤の血漿中 PK プロファイルは、0.05 mg/kg 以上の用量で線形性を示した。また、0.025 mg/kg から 0.8 mg/kg の用量で、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧に対するブラジキニンの作用は投与 1 時間以内に投与前の値まで有意に抑制された。0.4 mg/kg 及び 0.8 mg/kg では、4 時間の点滴静注終了時から 6 時間にわたってブラジキニン負荷に対する抑制効果が維持された。投与 1 時間後に、すべての用量において顕著な頻脈の抑制が観察され、抑制効果が最も大きかったのは 0.025 mg/kg から 0.8 mg/kg であった。皮膚血管拡張についても同様の結果が得られた。PK 及び PD のデータセットを利用し、Sigmoidal E_{max} モデルを用いて PK/PD 関係をモデル化した（JE049-5108）。各 PD パラメータについて 50%効果濃度（ EC_{50} ）はかなり一致しており、ほとんどの値は 8.54 から 9.77 ng/mL の範囲であった。このため、その後の PK/PD シミュレーションには EC_{50} の平均値として 9.5 ng/mL (7.3 nM) を用いた。PK/PD モデリングに基づき、本剤 0.4 mg/kg 及び 0.8 mg/kg を 0.5 時間から 1 時間かけて点滴静注した場合に、治療効果はそれぞれ約 9 時間又は 13 時間持続すると推測された。この結果は、HAE の急性発作を治療するための本剤の最小有効用量が 0.4 mg/kg であることを裏付けた。この用量は、体重 75 kg の一般的な被験者の場合約 30 mg に相当した。

JE049-1102 試験では、健康被験者を対象に本剤皮下投与の絶対バイオアベイラビリティを点滴静注と比較評価した。その結果、0.4 mg/kg (10 mg/mL) 皮下投与による暴露量が 0.4 mg/kg を 30 分点滴静注した結果と同程度であることが示された。また、健康な若年 (18–45 歳) 又は高齢 (65 歳超) の男女被験者を対象とした JE049-1103 試験の PK データは、30 mg 皮下投与が適切な用量であることを示唆した。

HAE 患者を対象とした非盲検 Proof-of-Concept 試験（JE049-2101）では、複数の用量/点滴静注速度 (0.4 mg/kg [2 時間点滴], 0.4 mg/kg [30 分点滴], 0.8 mg/kg [30 分点滴]), 及び皮下投与 (30 mg, 45 mg) における本剤の安全性、有効性、及び PK を検討した。その結果、HAE 患者で得られた PK プロファイルが、健康被験者に同用量を投与した過去の試験結果と同程度であ

ることが示された。また、点滴静注と皮下投与で同様の有効性が示され、30 mg 皮下投与により、HAE 患者の急性発作の症状緩和が早期に得られることが予備的に示された。

以上のように、本剤の有効性、安全性及び曝露量と反応の関係を臨床的に探索した結果（JE049-5108）、30 mg（10 mg/mL 注射剤）の単回皮下投与が選択され、海外第 III 相臨床試験である JE049-2102 試験及び JE049-2103 試験の二重盲検期及び非盲検継続投与期を通して使用された。これらの試験で、HAE の皮膚、腹部及び喉頭浮腫の急性発作に対する本剤 30 mg 皮下投与の有効性及び安全性が確認された。

HAE 患者を対象とした主要な海外第 III 相比較対照試験（HGT-FIR-054）から得られた喉頭浮腫以外の intent-to-treat（ITT）集団における有効性及び安全性データ、並びに第 III 相比較対照試験 3 試験（JE049-2102、JE049-2103 及び HGT-FIR-054）から集積したデータの併合解析結果から、HAE の急性発作に対する本剤 30 mg 単回皮下投与は、幅広い背景（年齢、性別及び体重など）を有する HAE 患者で発現した急性発作のほとんどを臨床的にコントロールするために十分な効果の程度及び持続時間をもたらすことが示された。喉頭浮腫を発現した患者は少なかったが、喉頭浮腫の発作に対しても、本剤 30 mg 単回皮下投与により、早期の症状改善が得られ、その効果は、喉頭浮腫以外の発作で認められた効果と類似していた。

日本人成人 HAE 患者を対象とした SHP-FIR-301 試験では、曝露量は低かったものの、他の地域で得られた有効性の結果と同様に、本剤 30 mg 単回皮下投与により HAE の急性発作に対して臨床的に意味のある症状緩和が早期に得られた。8 例全例（100%）に 3 症状複合 VAS スコアに基づく症状緩和及び VAS スコアに基づく主要な 1 症状の症状緩和が認められた。TOSR の中央値は 1.75 時間、TOSR-P の中央値は 1.07 時間であり、いずれも非日本人成人 HAE 患者の結果と類似していた。安全性については、3 例（37.5%）に 3 件の TEAE が認められたが、重症度はいずれも軽度で、イカチバントとの関連なしと判定された。死亡、重篤な TEAE 及び TEAE による試験中止はなく、臨床検査値、バイタルサイン、心電図にも臨床的に意味のある変化は認められなかった。日本人 HAE 患者における安全性の結果は、他の地域でこれまでに実施された臨床試験で認められた結果と類似していた。

以上より、PK 及び PD（ブラジキニン負荷）、並びに有効性及び安全性データ及び欧米での用法・用量を考慮し、HAE の急性発作の治療に対するイカチバントの通常の用法・用量として、「通常、成人にはイカチバントとして 1 回 30 mg 皮下注射する。」を設定した。

1.8.2.2.2 追加の用法・用量

〔設定根拠〕

本剤 30 mg を単回皮下投与した場合、ヒトの B2 受容体に対する本剤の薬力学的効果の持続時間は約 6 時間から 12 時間である。健康成人被験者を対象にブラジキニン負荷後の本剤の抑制効果について検討した海外 JE049-1001 試験から得られた PK 及び PD データを用いた PK/PD モデリングによる解析（JE049-5108）の結果、本剤 30 mg を単回皮下投与した場合の効果持続時間は、薬力学的作用をもたらす目標濃度である 50%効果濃度（EC₅₀）又は 85%効果濃度（EC₈₅）を上回る血漿中濃度が維持される時間とみなされ、30 mg 単回皮下投与により予測される効果持続時間は 5.5 時間から 6 時間と推定された。本剤単回皮下投与の用量の適切性及び効果持続時間について、健康被験者を対象にした海外 HGT-FIR-061 試験及び HGT-FIR-065 試験のデータを用いて検討した。その結果、投与 6 時間後のイカチバントの血漿中濃度はほぼ全例で EC₅₀（約 13 ng/mL）を上回り、かなりの症例で 90%効果濃度（EC₉₀）（約 46 ng/mL）を超えていることが示された。この結果は、本剤 30 mg 単回皮下投与時の推定効果持続時間が 5.5 時間から 6 時間であることと一致していた。また、健康な若年（18－45 歳）又は高齢（65 歳超）の男女被験者を対象に、本剤 30 mg 反復皮下投与による PK 及び安全性を検討した JE049-1103 試験の結果、投与 1 日目に 6 時間間隔で 3 回投与したとき、イカチバントの蓄積はみられず、6 時間間隔で 3 回投与し、その 1 週後及び 2 週後に単回投与を 1 回ずつ行ったときの安全性及び忍容性は良好であった。

HAE 患者を対象とした第 III 相比較対照試験 3 試験（JE049-2102, JE049-2103, 及び HGT-FIR-054）の非盲検継続投与期には、HAE の急性発作を発現した被験者に本剤 30 mg を単回皮下投与し、必要に応じて前回の投与から 6 時間以上の間隔で最大 2 回までの追加投与が可能であった。イカチバント 30 mg を最大 2 回まで追加投与できるという選択肢は、治療の対象となる HAE の発作が持続する期間にブラジキニン作用の抑制効果をもたらすために必要とされるイカチバントの用量に対する個々の被験者の充足度を示す 1 つの指標としての役割を果たし、採用されたイカチバントの用量の適切性を反映するものである。本試験の結果、臨床症状を十分にコントロールするために 2 回の投与を必要とした発作の割合は、JE049-2103 試験、JE049-2102 試験及び HGT-FIR-054 試験でそれぞれ 10.8%、10.2%及び 4.4%であり、3 回の投与を必要とした発作の割合は、それぞれ 1.2%、0.3%及び 0.2%であった。これらのデータより、第 III 相比較対照試験全体では、すべての HAE の発作の約 90%は本剤 30 mg 単回皮下投与により臨床的にコントロールできることが示された。また、この優れた効果の傾向は、本剤を投与した被験者では救済治療薬の必要性が低いことから裏付けられた。一方、約 10%の発作では追加投与が必要とされた。

以上より、ほとんどの発作は本剤の単回皮下投与でコントロールできるものの、追加投与が必要となる発作もあることから、イカチバントの追加投与について、「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 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。」と設定した。

1.8.2.3 使用上の注意の設定根拠**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、理論的に心機能低下と冠血流量減少が生じる可能性がある〕

〔設定根拠〕

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る。したがって、虚血状態下ではブラジキニン B2 受容体拮抗作用により、理論的に心機能低下と冠血流量減少が生じる可能性があることから設定した。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (2) 脳卒中後数週間以内の患者〔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るが、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〕

〔設定根拠〕

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るが、理論的に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設定した。

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。

〔設定根拠〕

自己投与が可能な他剤の添付文書の記載を参考に設定した。

2. 重要な基本的注意

- (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。

〔設定根拠〕

自己投与が可能な他剤の添付文書の記載を参考に設定した。

3. 重要な基本的注意

- (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。

〔設定根拠〕

HAEの喉頭浮腫は、急速な上気道閉塞を招き、窒息により死に至る場合もある最も重篤なHAEの発作であることから、速やかに本剤による治療を行う必要がある。しかし、前述のとおり、単回皮下投与により効果が不十分又は症状の再発が10%程度認められるため、本剤の追加投与を含めた適切な医学的処置（重症の場合には気管切開等の処置）が必要となる場合もある。

したがって、本剤の自己投与の適用が可能と判断された患者において喉頭発作が発現した場合には、速やかに本剤の投与を行うことが重要であるとともに、その後直ちに設備の整った医療施設を受診し、医師の診断を受け、適切な処置を受けることが重要である。

4. 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

重大が過敏症（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%	< 10%
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%）	

〔設定根拠〕

国内臨床試験（SHP-FIR-301）成績及び企業中核データシート（CCDS）に含まれている海外試験（JE049-2102, JE049-2103, HGT-FIR-054）成績に基づき設定した。

（紅斑、そう痒症は、企業中核データシート（CCDS）に含まれている以下の海外試験から構成される試験成績に基づく。

HGT-FIR-061, HGT-FIR-065, HOE140V/1/GB/101, HOE140V/1/GB/102, HOE140V/1/GB/103, HOE140V/1/GB/104, HOE140V/1/GB/105, HOE140V/1/GB/106, HOE140V/1/GB/107, HOE140V/1/GB/108, HOE140V/1/GB/109, HOE140V/1/GB/110, HOE140V/1/GB/111, HOE140V/1/GB/113, JE049-1001, JE049-1101, JE049-1102, JE049-1103, JE049-2101)

5. 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ので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

〔設定根拠〕

高齢患者では非高齢患者と比較して本剤の全身曝露量が増加する可能性があることから設定した。

5. 妊婦，産婦，授乳婦への投与

- (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〕

〔設定根拠〕

CCDS に基づき設定した。

6. 妊婦，産婦，授乳婦への投与

- (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〕

〔設定根拠〕

CCDS に基づき設定した。

7. 小児への投与

低出生体重児，新生児，乳児又は2歳未満の幼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。

〔設定根拠〕

国内外において低出生体重児，新生児，乳児又は2歳未満の幼児に対する使用経験がないことから設定した。

8. 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，30mg 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。

〔設定根拠〕

CCDS に基づき設定した。

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。

〔設定根拠〕

本剤が皮下投与以外の投与経路で 사용되는ことのないよう設定した。

8. 適用上の注意

- (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。

〔設定根拠〕

注射剤の一般的な留意事項として、海外の添付文書等を踏まえ設定した。

8. 適用上の注意

- (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。

〔設定根拠〕

- 1) 国内外の臨床試験の経験から設定した。
- 2) 本剤は1回使用の製剤であるため、再使用しないことを設定した。

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

1.9 一般的名称に係る文書

シャイアー・ジャパン株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般名称（JAN）

平成 28 年 7 月 14 日付薬生薬審発 0714 第 2 号により通知された（添付資料 1）。

JAN

（日本名）イカチバント酢酸塩

（英 名）Icatibant Acetate

化学名

（日本名）

D-アルギニル-L-アルギニル-L-プロリル-(R)-4-ヒドロキシ-L-プロリルグリシル-3-(チオフェン-2-イル)-L-アラニル-L-セリル-(R)-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)カルボニル]-(2S,3aS,7aS)-[(ヘキサヒドロインドリン-2-イル)カルボニル]-L-アルギニン 三酢酸塩

（英 名）

D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-(R)-4-hydroxy-L-prolylglycyl-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

1.9.2 国際一般名称（INN）

INN

icatibant

化学名

(R)-arginyl-(S)-arginyl-(S)-prolyl-(2S,4R)-(4-hydroxyprolyl)glycyl-(S)-[3-(2-thienyl)alanyl]-(S)-seryl-(R)-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolyl)carbonyl]-(2S,3aS,7aS)-[(hexahydro-2-indolyl)carbonyl]-(S)-arginine

（International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) , WHO Drug Information, Vol. 7, No.3 (1993) List 33 (p.138)（添付資料 2））

薬生薬審発 0714 第 2 号
平成 28 年 7 月 14 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

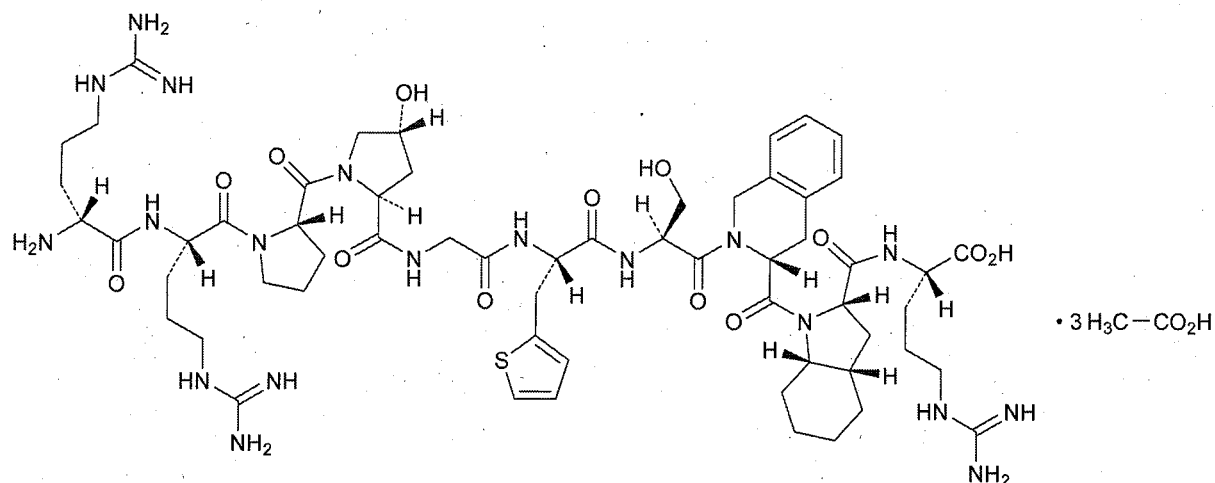
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 27-3-B7

JAN（日本名）：イカチバント酢酸塩

JAN（英名）：Icatibant Acetate

 $C_{59}H_{89}N_{19}O_{13}S \cdot 3C_2H_4O_2$

D-アルギニル-L-アルギニル-L-プロリル-(*R*)-4-ヒドロキシ-L-プロリルグリシル-3-(チオフェン-2-イル)-L-アラニル-L-セリル-(*R*)-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)カルボニル]-(2*S*,3*aS*,7*aS*)-[(ヘキサヒドロインドリン-2-イル)カルボニル]-L-アルギニン 三酢酸塩

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances*, the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 33

Lists of proposed (1–65) and recommended (1–31) international nonproprietary names can be found in Cumulative List No. 8, 1992.

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
alestramustinum alestramustine	estradiol 3-[bis(2-chloroethyl)carbamate], 17-ester with L-alanine $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_4$
alglucerasum alglucerase	glucosylceramidase (human placenta isoenzyme protein moiety reduced) $C_{2532}H_{3854}N_{672}O_{711}S_{16}$ (for non-glycosylated protein)
alovudinum alovudine	3'-deoxy-3'-fluorothymidine $C_{10}H_{13}FN_2O_4$
altumomabum altumomab	immunoglobulin G 1 (mouse monoclonal ZCE025 anti-human antigen CEA), disulfide with mouse monoclonal ZCE025 light chain, dimer
amesergidum amesergide	N-cyclohexyl-1-isopropyl-6-methylergoline-8 β -carboxamide $C_{25}H_{35}N_3O$
amitivirum amitivir	1,3,4-thiadiazole-2-carbamionitrile $C_3H_2N_4S$
andolastum andolast	4,4'-di-1H-tetrazol-5-ylbenzanilide $C_{15}H_{11}N_9O$
ardeparinum natricum ardeparin sodium	Sodium salt of depolymerized heparin obtained by peroxide degradation (at elevated temperature) of heparin from pork intestinal mucosa; the end chain structure appears to be the same as the starting material with no unusual sugar residues present; the low molecular weight heparin produced differs from the starting material in molecular weight only; the average relative molecular mass range is 5,500 to 6,500 daltons, 98 per cent of which ranging between 2,000 and 15,000; the degree of sulfation is approximately 2,7 per disaccharidic unit.

* Official Records of the World Health Organization, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

epoetin gamma epoetin gamma	1-165-erythropoietin (human clone λ HEPOFL 13 protein moiety), glycoform γ $C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$ (for non-glycosylated protein)
fialuridinum fialuridine	1-(2-deoxy-2-fluoro- β -D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil $C_9H_{10}FIN_2O_5$
flezelastrinum flezelastrine	($\pm$)-4-(p-fluorobenzyl)-2-(hexahydro-1-phenethyl-1H-azepin-4-yl)-1(2H)-phthalazinone $C_{29}H_{30}FN_3O$
furnidipinum furnidipine	($\pm$)-methyl tetrahydrofurfuryl, 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(o-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate $C_{21}H_{24}N_2O_7$
ganefromycinum ganefromycin	An antibiotic produced by <i>Streptomyces lydicus</i> . Ganefromycin is a complex antibiotic with two major components: α and β . component α (2E,4E,6E)-7-[(2R*,3R*,5R*)-5-[7-[(3E,5E)-3-[[O-2,6-dideoxy-3-O-methyl- α -lyxo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,6-dideoxy-3-O-methyl- β -ribo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-dideoxy-3-O-methyl- α -lyxo-hexopyranosyl]oxy]-2-[(2S*,3S*,4S*,6R*)-tetrahydro-2,3,4-trihydroxy-5,5-dimethyl-6-[(1E,3Z)-1,3-pentadienyl]-2H-pyran-2-yl]propionamido]-2-methoxy-1,3-dimethyl-3,5-heptadienyl]tetrahydro-3-hydroxy-2-furyl]-2,4,6-heptatrienoic acid, 2 ³ -phenylacetate component β (2E,4E,6E)-7-[(2R*,3R*,5R*)-5-[7-[(3E,5E)-3-[[O-2,6-dideoxy-3-O-methyl- α -lyxo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,6-dideoxy-3-O-methyl- β -ribo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-dideoxy-3-O-methyl- α -lyxo-hexopyranosyl]oxy]-2-[(2S*,3S*,4S*,6R*)-tetrahydro-2,3,4-trihydroxy-5,5-dimethyl-6-[(1E,3Z)-1,3-pentadienyl]-2H-pyran-2-yl]propionamido]-2-methoxy-1,3-dimethyl-3,5-heptadienyl]tetrahydro-3-hydroxy-2-furyl]-2,4,6-heptatrienoic acid, 2 ⁴ -phenylacetate $C_{85}H_{95}NO_{21}$ (empirical molecular formula)
glemanserinum glemanserin	($\pm$)-1-phenethyl- α -phenyl-4-piperidinemethanol $C_{20}H_{25}NO$
grepafloxacinum grepafloxacin	($\pm$)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid $C_{19}H_{22}FN_3O_3$
gusperimus gusperimus	($\pm$)-N-[[4-[(3-aminopropyl)amino]butyl]carbonyl]hydroxymethyl]-7-guanidinoheptanamide $C_{17}H_{37}N_7O_3$
icatibantum icatibant	(R)-arginyll-(S)-arginyll-(S)-prolyll-(2S,4R)-(4-hydroxyprolyl)glycyl-(S)-[3-(2-thienyl)alanyl]-(S)-seryll-(R)-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolyl)carbonyl]-(2S,3aS,7aS)-[(hexahydro-2-indolinyllcarbonyl]-(S)-arginine $C_{59}H_{89}N_{19}O_{13}S$
icodextrinum icodextrin	dextrin, having more than 85% of its molecules with molecular masses between 1640 and 45000 with a claimed-average molecular mass of approximately 20000 $[C_6H_{12}O_6]_n$

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

シャイアー・ジャパン株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	D-アルギニル-L-アルギニル-L-プロリル-(R)-4-ヒドロキシ-L-プロリルグリシル-3-(チオフェン-2-イル)-L-アラニル-L-セリル-(R)-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)カルボニル]-(2S,3aS,7aS)-[(ヘキサヒドロインドリン-2-イル)カルボニル]-L-アルギニン 三酢酸塩 (別名：イカチバント酢酸塩)					
構造式	図 1.10-1 参照					
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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：イカチバント酢酸塩 製剤：フィラジル皮下注 30mg シリンジ (1 シリンジ (3.0mL) 中、イカチバント酢酸塩 30mg 含有)					
毒性	単回投与：					
	動物種	投与経路		概略の致死量 (mg/kg)		
	マウス	皮下		♂♀：614～767		
		静脈内		♂♀：30.7～48.3		
	ラット	皮下		♂♀：>1227		
		静脈内		♂♀：12.3～19.2		
		静脈内（インフュージョン）		♂：>100		
	イヌ	静脈内		♂：>10		
		静脈内（インフュージョン）		♂：>60		
	反復投与：					
	動物種	投与経路	投与期間 (週)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	皮下	13	10, 20, 30	♂♀：<10	体重増加量の減少，尿量増加，注射部位の脱毛・被毛菲薄化・痂皮・ただれ・表皮壊死及び潰瘍後表層性線維性皮膚炎，胸腺の重量減少・リンパ球枯

						渴, 副腎の重量増加・束状帯肥大, 骨髓造血組織割合の低下, 精巢上体の精液減少・管内精細胞又は精子変性, 前立腺の重量・分泌液減少, 精嚢の小型化・貯留分泌液減少, 精巢の小型化・胚上皮変性・ジストロフィー性精細管内鉍質沈着, 雌乳腺組織の雄性化, 卵巣の重量・黄体数増加, 子宮内膜腺の萎縮, 膈上皮の粘液分泌
			26	3,10, 30	♂♀ : <3	体重増加量の減少, 痩せ, 円背位, 尿量増加, フィブリノゲン濃度の上昇, PT・APTTの延長, 白血球数の減少, AST・ALT・ALP活性の上昇, 総たん白・アルブミン濃度の低下, 血糖値の上昇, 雄テストステロン・FSH濃度の低下, 雌LH濃度の低下, 注射部位の脱毛・被毛菲薄化・痂皮・ただれ・線維性皮膚炎・潰瘍・皮筋変性, 褐色脂肪の結合組織肥厚・嚢状空胞形成, 胸腺の重量減少・リンパ球枯渇, 肝臓の重量増加・小葉中心性肥大, 腎臓結石, 脾臓の髓外造血低下, 副腎の重量増加・束状

						帯肥大，骨髓造血組織の減少，精巣上体の精液減少・管内精細胞又は精子変性，前立腺の重量・分泌液減少，精嚢の小型化・貯留分泌液減少，精巣の小型化・胚上皮変性・ジストロフィー性精細管内鉍質沈着，雌乳腺組織の雄性化，卵巣の重量増加・変性黄体を含む黄体数増加・発育卵胞減少，子宮の萎縮，膈上皮の萎縮・粘液分泌
	イヌ	皮下	13	10, 30, 100/60	♂♀ : <10	嘔吐，軟・液状便，フィブリノゲン濃度の上昇，ALP 活性の上昇，雄トリグリセリド濃度の上昇，胸腺の重量減少・小型化・リンパ球枯渇，雄副腎の重量増加・肥大，副腎皮質の束状帯及び網状帯細胞空胞化，精巣の重量減少・精細管小型化・精子形成欠如，精巣上体の重量減少・管小型化・無精子，前立腺の重量減少・管状胞状構造小型化，卵巣の重量減少・卵胞発達欠如，子宮・膈・乳腺構造の未成熟
			39	1, 3 (週 2 日), 10	♂♀ : 1 及び 3 (週 2 日)	顔面・耳の一過性発赤・腫脹，心拍数の軽度減少，雄テストステ

						ロン濃度の低下，精巣の重量減少・単層のセルトリ細胞のみから成る精細管萎縮・ライディヒ細胞萎縮，精巣上体の重量減少・管内層上皮萎縮・無精子，前立腺の重量減少・萎縮，乳腺の萎縮，卵巣の重量減少・黄体又は発育卵胞欠如，子宮の重量減少・萎縮
副作用	副作用発現率：7 例/8 例＝87.5% 注射部位反応 紅斑 7 例 腫脹 7 例 熱感 4 例 等					
会社	シャイアー・ジャパン株式会社 製剤：輸入					

NC(=N)NCCC[C@H](N)C(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)N1CCC2C(=O)N[C@H](C[C@H]2O)C(=O)N1CC[C@H](N)CC(=O)N[C@@H](Cc1ccsc1)C(=O)N[C@@H](C[C@H](O)C(=O)N2C(=O)N3C(=O)c4ccccc4[C@H]3N2C(=O)N[C@@H](C[C@H](O)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)C(=O)N1)C(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O.[O-]C(=O)C

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

1.12 添付資料一覧

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次	2
1.12.1 第3部（モジュール3）：品質に関する文書	3
1.12.2 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	9
1.12.3 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	28

1.12.1 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

原薬（イカチバント酢酸塩、XXXXXXXXXX）

添付資料 番号	表題	著者	実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.S.1	一般情報					
3.2.S.1.1	名称	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	構造	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	一般特製	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.2	製造					
3.2.S.2.1	製造業者	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	原薬の管理	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.3	特性					
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	不純物	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.4	原薬の管理					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	試験方法	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Shire	海外	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.S.5	標準品又は標準物質	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.7	安定性					
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	Shire	海外	海外	社内資料	評価

製剤（フィラジル皮下注 30 mg シリンジ，注射剤，XXXXXXXXXX）

添付資料 番号	表題	著者	実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.1	製剤及び処方	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	製剤成分	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	製剤	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.3	製造					
3.2.P.3.1	製造者	Shire	海外	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.2	製造処方	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 1_Validation Report Icatibant Acetate (10 mg/mL) Prefilled Syringes JER_PAMAN_Icatibant_PVR_v1.0	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 2_Jerini AG Documentation for Compatibility Study of 0.22 µm Hydrophilic Durapore® Membrane Icatibant Acetate 10 mg/mL Document R-06-6VRGLD-SSC	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 3_Extractable Substances Documentation Jerini AG Icatibant Acetate 10 mg/mL Durapore® 0.22 µm Hydrophilic Gamma Gold	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 4_S26PQP02Axx and S26PQR02Axx “Sterilization Prefilled Syringes 3 mL (Waterfill)”	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 5_S26PQR03Axx “Sterilization Prefilled Syringes 3 mL (Product)”	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 6_PQS1572-1 “Summary: Performance Qualification (PQ) Program 10, Fedegari Autoclave Type FOAF4 (Equipment No. 1572) Loading Pattern ‘Icatibant 3 mL Syringes’”	Shire	海外	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.5 (Cont'd)	Attachment 7_PQS1572-1_02.07.08 “Summary: Performance Qualification (PQ) Cycle 3.51, Program 13, Fedegari Autoclave Type FOAF4 (Equipment No. 1572) Loading Pattern ‘Icatibant 3 mL Syringes’”	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 8_Summary of Suitability for Use – Temperature Controlled Trailers VTS-240, VTS-241 and VTS 242	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 9_Executive Summary Qualification of E126 Container	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 10_Process Validation Report for the P&L Process of Firazyr at DHL, Nijmegen	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.4	添加剤の管理					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.5	製剤の管理					
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	Shire	海外	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3 (Cont'd)	Attachment 1_649491-I Validation report Version ■ (■ ■)	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 2_649491-II Validation report Version ■ (■ ■)	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 3_JER VR-QBA 60_Validation Report ■ (erh ■)	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 4_QBA 040 VR Version ■ Sterilität Icatibant	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 5_VR 2199173 Sensitivity test and validation CCI test Icatibant syringes	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 1_Firazyr Agglomerate Investigation Report	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 2_QUALITY INCIDENT MEDICAL ASSESSMENT FOR DEVIATION PR 978373 and PR 978551	Shire	海外	海外	社内資料	評価
	Attachment 3_TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF CONTAMINANT PARTICLES IN FIRAZYR	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.8	安定性					
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	Shire	海外	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	Shire	海外	海外	社内資料	評価

3.2.A その他

添付資料 番号	表題	著者	実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.A	その他					
3.2.A.1-1	製造施設及び設備 ()	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2	製造施設及び設備 ()	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	Shire	海外	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	添加剤	Shire	海外	海外	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料【該当資料なし】**3.3 参考文献【該当資料なし】**

1.12.2 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1	効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	JE049-0003: <i>In Vitro</i> Pharmacology: Human B ₁ and B ₂ Receptors - Study of Icatibant -	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	JE049-0004: <i>In Vitro</i> Pharmacology: Bradykinin Receptors - Study of M ₁ , M ₂ and Icatibant -	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	JE049-0002: Effects of HOE 140 on Bradykinin Receptors, and on Bradykinin-Induced Responses, in Guinea Pig Tracheal Epithelial Cells and in Human Synovial Cells.	Jerini AG	不明	■, USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	JE049-0013: Analysis of Species Specificity and Potential Agonistic Activity of Icatibant using MAPK Activation and Calcium Mobilization Assays	Jerini AG	開始時期不明－ ■年■月■日	Jerini AG, Berlin	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	JE049-0005: Novel Bradykinin Analogues act as Dual Antagonists on the Guinea-Pig Ileum	Jerini AG	不明	■, Austria	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	JE049-0006: HOE 140 is a Competitive Bradykinin-Antagonist in Anaesthetized Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	JE049-0007: Effect of HOE 140 after Intraduodenal Application	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-8	JE049-0008: Effect of HOE 140 after Nasal Application	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-9	JE049-0009: Effect of HOE 140 on Bradykinin-Induced Bronchoconstriction in Anaesthetized Guinea Pigs: Comparison with Intravenous Administration	Jerini AG	■年■月－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-10	JE049-0010: Inhibition of Nociceptive Responses to Intradermal Injections of Bradykinin by HOE 140	Jerini AG	■年■月■日 ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-11	JE049-0001: Pharmacological Investigations with HOE 140 (S89 0140)	Jerini AG	■年■月■日 ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価/参考
4.2.1.2	副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	JE049-0201: Study of Icatibant (HOE 140) in Various Receptor Binding and Enzyme Assays	Jerini AG	■年■月■日 ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-2	JE049-0218: <i>In Vitro</i> Pharmacology: High Throughput Profile -Study of Icatibant, M2 and M1-	Jerini AG	■年■月■日 ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-3	JE049-0217: <i>In Vitro</i> Pharmacology: LH-RH Receptor Binding Assay - Study of Icatibant, M2 and M1 -	Jerini AG	■年■月■日 ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	JE049-0203: Electrophysiological Examination of the Effects of Compounds on the HERG-Mediated Potassium current.	Jerini AG	■年■月■日 ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	JE049-0202: Effect of HOE140 on Cardiac Potassium Channels expressed in <i>Xenopus</i> Oocytes	Jerini AG	■年■月■日 ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	JE049-0205: The Haemodynamic and Electrocardiographic Effects of HOE 140 in Conscious Dogs under Conditions of Exercise.	Jerini AG	開始時期不明- ■年■月■日	■, Hungary	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-4	JE049-0206: Effects of the Bradykinin Antagonist HOE 140 in a Model of Myocardial Infarction in the Anesthetized Dog	Jerini AG	開始時期不明- ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	参考

Icatibant Acetate

1.12 添付資料一覽

[illegible]

4.2.2 薬物動態試験

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	JE049-0301: Radioimmunoassay Method of Icatibant -Interim Report-	Jerini AG	不明	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	JE049-0302: HOE 140 Determination in Human Plasma by High Performance Liquid Chromatography and Method Comparison vs. Radioimmunoassay	Jerini AG	開始時期不明- ■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-3	JE049-0332: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Freeze and Thaw Stability in Rat Plasma	Jerini AG	■■年■■月■■日- ■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	JE049-0333: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Short Term Stability in Rat Plasma	Jerini AG	■■年■■月■■日- ■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	JE049-0334: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Long Term Stability in Rat Plasma	Jerini AG	■■年■■月■■日- ■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	JE049-0335: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Post Preparative Stability in Rat Plasma	Jerini AG	■■年■■月■■日- ■■日■■月■■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	JE049-0336: Icatibant, Metabolite M2 and Internal Standard (S91 1486): Determination of Stock Solution Stability	Jerini AG	■■年■■月■■日- ■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	JE049-0337: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Freeze and Thaw Stability in Beagle Plasma	Jerini AG	■■年■■月■■日- ■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-9	JE049-0338: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Short Term Stability in Beagle Plasma	Jerini AG	■■年■■月■■日- ■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-10	JE049-0339: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Long Term Stability in Beagle Plasma	Jerini AG	■■年■■月■■日- ■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-11	JE049-0340: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Post Preparative Stability in Beagle Plasma	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-12	JE049-0341: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Freeze and Thaw Stability in Rat Milk	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-13	JE049-0342: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Short Term Stability in Rat Milk	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-14	JE049-0343: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Long Term Stability in Rat Milk	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-15	JE049-0344: Icatibant and Metabolite M2: Determination of Post Preparative Stability in Rat Milk	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-16	JE049-0346: Icatibant and Metabolite M2: Bioanalysis in Rabbit Plasma: Method Validation and Stability Testing	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-17	JE049-0348: Validation of an ■ Bioanalytical Method For Measurement of Icatibant and M2 in Mouse Plasma	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, UK	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-18	JE049-0350: Validation of an ■ Bioanalytical Method For Measurement of Icatibant M1 in Dog Plasma	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, UK	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-19	JE049-0351: Partial Validation of an ■ Bioanalytical Method For Measurement of Icatibant M1 in Rat Plasma	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, UK	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-20	JE049-0352: Partial Validation of an ■ Bioanalytical Method For Measurement of Icatibant M1 in Mouse Plasma	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, UK	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2	吸収						
4.2.2.2-1	JE049-0345: Icatibant: Single Dose Intravenous Administration Pharmacokinetic Study in the Mouse	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, England	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	JE049-0308: Kinetics and Metabolism of ³ H-HOE 140 after Single Intravenous Administration to Male Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	JE049-0309: HOE 140 -[■]; Radiokinetics Study in Male Dogs after Single Subcutaneous Administration of Approx. 0.2 mg/kg Body Weight	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-4	JE049-0303: Pilot Study on Toxicokinetics in Mice after Subcutaneous and Intravenous Administration	Jerini AG	開始時期不明－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-5	JE049-0304: Exploratory Toxicokinetics in Rats after Subcutaneous and Intravenous Administration	Jerini AG	開始時期不明－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-6	JE049-0353: Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Subcutaneous Route in Himalayan Rabbits: Complementary Study to Evaluate the Toxicokinetic Profile of Icatibant and its Metabolite M2	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-7	JE049-0307: Pilot Study on Toxicokinetics in Dogs after Subcutaneous Administration	Jerini AG	開始時期不明－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.2.3	分布						
4.2.2.3-1	JE049-0311: HOE 140-(prolyl-3,4- ³ H) Whole Body Autoradiographic Studies in Male Rats after a Single Subcutaneous Dose of 1 mg/kg Body Weight	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-2	JE049-0312: HOE 140-() Whole-Body Autoradiographic Studies in Male Rats after a Single Subcutaneous Dose of 1 mg/kg Body Weight	Jerini AG	年 月 日 - 年 月 日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3	JE049-0314: HOE 140- ³ H Whole-Body Autoradiographical Study on Distribution after Nasal Administration in Rats	Jerini AG	年 月 日 - 年 月 日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-4	JE049-0310: HOE 140- ³ H; Determination of Protein Binding in Vitro in Human, Monkey, Dog and Rat Serum	Jerini AG	年 月 日 - 年 月 日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-5	JE049-0219: <i>In Vitro</i> Melanin Binding by Icatibant	Jerini AG	年 月 日 - 年 月 日	, USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-6	JE049-0316: HOE 140- ³ H Distribution Study on the Placental Transfer in 14- and 18-day Pregnant Rats after Single Intravenous Dose of 1 mg/kg Body Weight	Jerini AG	年 月 日 - 年 月 日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.4	代謝						
4.2.2.4-1	JE049-0317: Icatibant Acetate: Metabolic Stability in Liver Microsomes and S9 of Dog and Human	Jerini AG	開始時期不明 - 年 月 日	, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-2	JE049-0318: Icatibant Metabolites M1, M2: Metabolic Stability in Human Liver Microsomes	Jerini AG	年 月 日 - 年 月 日	, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	JE049-0319: <i>In vitro</i> Metabolism of HOE 140	Jerini AG	開始時期不明 - 年 月 日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-4	JE049-0320: <i>In vitro</i> Metabolism of HOE 140 in the 9000 g Lung Fractions of Man and Rat	Jerini AG	開始時期不明 - 年 月 日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-5	JE049-0169: Measurement of Icatibant (1-5; M1) and Icatibant () Concentrations In Human and Rat Hepatocyte Incubations	Jerini AG	年 月 日 - 年 月 日	, England	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4-6	JE049-0321: HOE 140- ³ H Metabolism Studies in Male Mice after a Single Subcutaneous Dose of about 1 mg/kg Body Weight	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-7	JE049-0322: Metabolism Studies in Rat Following Intravenous Administration of 5 mg/kg ³ H-HOE 140	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-8	JE049-0323: Metabolism Studies in Rat Following Subcutaneous Administration of 12 µg/kg ³ H-HOE 140	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-9	JE049-0325: HOE 140-[■] Metabolism Studies in the Male Dog after Subcutaneous Administration of Approx. 0.2 mg/kg Bodyweight	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.5	排泄						
4.2.2.5-1	JE049-0326: HOE 140- ³ H Excretion Route, Kinetics and Organ Distribution in Male Mice after a Single Subcutaneous Dose of about 1 mg/kg Body Weight	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-2	JE049-0327: HOE 140-[■] Excretion Route, Kinetics and Organ Distribution in Male Mice after a Single Subcutaneous Dose of about 1 mg/kg Body Weight	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-3	JE049-0305: HOE 140- ³ H Studies on Excretion and Distribution after a Single Subcutaneous Administration of 12 µg/kg Body Weight to Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-4	JE049-0306: HOE 140 [■] Radiokinetic Study in Male Rats after a Single Subcutaneous Dose of 1 mg/kg Body Weight	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-5	JE049-0329: HOE 140- ³ H Radiokinetic Study on Excretion with the Milk in Lactating Rats after Single Intravenous Administration of 1 mg/kg Body Weight (BW)	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6-1	JE049-0330: Icatibant: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-2	JE049-0331: Icatibant: Measurement of Cytochrome P450 Induction on Enzyme Activity Level in Freshly Isolated, Preplated Human Hepatocytes	Jerini AG	■年■月■日－ ■5年■月■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.2.7	その他の薬物動態試験【該当資料なし】						

4.2.3 毒性試験

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.1	単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	JE049-0101: HOE 140 (S 89 0140) Single-Dose Subcutaneous Toxicity Study in Mice	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	JE049-0102: HOE 140 (S 89 0140) Single-Dose Intravenous Toxicity Study in Mice	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-3	JE049-0103: HOE 140 (S89 0140) Single-Dose Subcutaneous Toxicity Study in Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-4	JE049-0104: HOE 140 (S89 0140) Single-Dose Intravenous Toxicity Study in Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■0年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-5	JE049-0105: Single-Dose Intravenous Infusion Toxicity Study of HOE 140 in Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■■■■■■■■■■, Japan	国内	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.1-6	JE049-0106: Single-Dose Intravenous Toxicity Study of HOE 140 in Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Japan	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-7	JE049-0107: Single-Dose Intravenous Infusion Toxicity Study of HOE 140 in Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■■■■■■■■■■, Japan	国内	社内資料	評価
4.2.3.2	反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	JE049-0159: Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■■■■■■■■■■, England	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	JE049-0170: Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse	Shire HGT, Inc.	■年■月■日－ ■年■月■日	■■■■■■■■■■, England	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	JE049-0127: HOE140: 14-Day Subcutaneous Toxicity Study in Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	JE049-0128: HOE140: 14-day Subcutaneous Toxicity Study in Male Rats with an 8-week Recovery Period	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■■■■■■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	JE049-0160: Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■■■■■■■■■■, England	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	JE049-0163: Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment-free Period	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■■■■■■■■■■, England	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-7	JE049-0109: Repeated-Dose (1-Month) Intravenous Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) in Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	JE049-0110: HOE 140 (S 89 0140) Comparative Repeated-Dose (1-Month) Toxicity Study in Rats (Nasal/Intravenous/Subcutaneous)	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-9	JE049-0111: Subacute (28-Day) Repeated Dose Inhalation Toxicity Study with HOE 140 in Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■■■■, Switzerland	海外	社内資料	参考

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-10	JE049-0112: Repeated-Dose (1-Month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) in Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-11	JE049-0113: HOE 140 (S 89 0140) Repeated-Dose (6 Months) Nasal Toxicity Study in Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-12	JE049-0114: HOE 140 (S 89 0140) Repeated-Dose (6 Months) Nasal Toxicity Study in Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-13	JE049-0115: Two Phase Dose Range-Finding Study by Subcutaneous Administration of Icatibant in Beagle Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-14	JE049-0116: 4-Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Beagle Dogs with Twice Weekly T.I.D. Dosing and an 8-Week Treatment-Free Period	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-15	JE049-0117: 13-Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Beagle Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-16	JE049-0118: 13-Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Sexually Immature Beagle Dogs with Daily or Twice weekly T.I.D. dosing followed by a 14-Week Treatment-Free Period	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-17	JE049-0164: Icatibant: 39 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment-Free Period	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-18	JE049-0119: HOE 140 (S 89 0140) Pilot Toxicity Study (Non GLP) Testing for Toxicity by Repeated Intravenous Administration to Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-19	JE049-0120: 2-Week Toxicity Study of Icatibant by Intravenous Route in Beagle Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-20	JE049-0121: Repeated-Dose (1-Month) Intravenous Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) in Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-21	JE049-0122: 4-Week Toxicity Study by Intravenous Route (One-Hour Infusion) in Beagle Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-22	JE049-0123: 28-Day Inhalation Toxicity Study with HOE 140 (S 89 0140) in the Dog	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, Switzerland	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-23	JE049-0124: Repeated-Dose (1-Month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) Nasal Spray in Beagle Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-24	JE049-0125: Repeated-Dose (6-Month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) in Dogs	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	<i>In Vitro</i> 試験						
4.2.3.3.1-1	JE049-0126: S 890140 (HOE 140) Study of the Mutagenic Potential in Strains of Salmonella Typhimurium (Ames Test)	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	JE049-0130: S 890140 Study of the Mutagenic Potential in Strains of Salmonella Typhimurium (Ames Test) and Escherichia Coli	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	JE049-0131: S 89 0140 Study of the Mutagenic Potential in Strains of Salmonella Typhimurium (Ames Test) and Escherichia Coli	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-4	JE049-0132: Bacterial Reverse Mutation Test	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-5	JE049-0133: <i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.2	<i>In Vivo</i> 試験						
4.2.3.3.2-1	JE049-0134: S 890140 (HOE 140) Micronucleus Test in Male and Female NMRI Mice after Intravenous Administration	Jerini AG	■年■月■日- ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	JE049-0135: Bone Marrow Micronucleus Test by Intravenous Route in Rats	Jerini AG	■年■月■日- ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2-3	JE049-0136: Evaluation of S 89 0140 (HOE 140) in the <i>In Vivo</i> Cytogenetic Test in Bone Marrow Cells of the Chinese Hamster -Chromosome Analysis-	Jerini AG	■年■月■日- ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.4	がん原性試験						
4.2.3.4.1	長期がん原性試験						
4.2.3.4.1-1	JE049-0161: Icatibant 104 Week Subcutaneous Administration Oncogenicity Study in the Mouse	Jerini AG	■年■月■日- ■年■月■日	■, England	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-2	JE049-0175: Icatibant 104 Week Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse	Shire HGT, Inc.	■年■月■日- ■年■月■日	■, England	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-3	JE049-0162: Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat	Shire	■年■月■日- ■年■月■日	■, England	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験【該当資料なし】						
4.2.3.4.3	その他の試験【該当資料なし】						

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-1	JE049-0137: Effects of 5-week Subcutaneous Administration of HOE 140 on Fertility of Male Mice	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Japan	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	JE049-0138: Effects of 5-week Intravenous Administration of HOE140 on Fertility of Male Mice	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Japan	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.1-3	JE049-0108: Combined Study of 13-Week Toxicity and Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats by Subcutaneous Administration	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	JE049-0139: HOE 140 (S 89 0140): Subcutaneous Embryotoxicity Study in Wistar Rats (Effect on Morphological and Postnatal Development including Fertility) (Segment II)	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	JE049-0140: HOE 140 (S 89 0140): Subcutaneous Embryotoxicity Study in Himalayan Rabbits (Segment II)	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3-1	JE049-0141: Study for effects on Pre- and Post-Natal Development in Rats by Subcutaneous Administration	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4-1	JE049-0172: Icatibant: 14 Day Subcutaneous Administration Range-Finding Toxicity Study in the Juvenile Rat	Shire	■年■月■日－ ■年■月■日	■, England	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.4-2	JE049-0173: 7 Week Toxicity Study in the Juvenile Rat with an Assessment of Fertility	Shire Ltd.	■年■月■日－ ■年■月■日	■, England	海外	社内資料	評価
4.2.3.6	局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	JE049-0142: Local Tolerance after Single Administration by Subcutaneous Route in Rabbits	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-2	JE049-0145: HOE 140 (S 89 0140) Primary Skin Irritation Study on Shorn Intact and Abraded Rabbit Skin (Patch Test)	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-3	JE049-0214: Effect of HOE 140 on Histamine Release from Human Skin Mast Cells	Jerini AG	開始時期不明－ ■年■月■日	■, USA	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-4	JE049-0215: Characterization of the Effects of Icatibant on Human Mast Cells	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-5	JE049-0216: Icatibant Dose- and Calcium-Dependently Induces Calcitonin Gene-Related Peptide Release from Isolated Skin in Wild-type, B2-/- and KITW/KITW-v but less in TRPV1-/-Mice	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-6	JE049-0146: HOE 140 (S 89 0140) Mucosal Tolerance in the Rabbit Eye	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-7	JE049-0143: HOE 140 (S 89 0140) Single-Dose Local Tolerance Study in Rabbits (Intraarterial / Intravenous / Paravenous)	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-8	JE049-0144: Single-Dose Intra-Articular Local Tolerance Study of HOE 140 (S 89 0140) - Injection Solution in Rabbits	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7	その他の毒性試験						
4.2.3.7.1	抗原性試験						
4.2.3.7.1-1	JE049-0147: Antigenicity Study of HOE 140 in Guinea Pigs - Homologous 4-Hour Passive Cutaneous Anaphylaxis Test -	Jerini AG	■年■月■日 - ■年■月■日	Hoechst, Japan	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.1-2	JE049-0148: HOE 140, Drug Substance (S 89 0140) Testing for Sensitising Properties in the Pirbright-White Guinea Pig in the Maximisation Test	Jerini AG	■年■月■日 - ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.1-3	JE049-0166: Project Summary for Assessment of Antibody Responses towards Icatibant in Hyperimmunization Studies	Jerini AG	開始時期不明 - ■年■月■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.2	免疫毒性試験【該当資料なし】						
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験						
4.2.3.7.3-1	JE049-0149: Bradykinin-Antagonist HOE 140: S.C. Injection vs. S.C. Infusion in Male Rats -Effect on Pituitary-Testicular Axis	Jerini AG	開始時期不明 - ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.4	依存性試験【該当資料なし】						
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験【該当資料なし】						
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-1	JE049-0151: ■■■■■ Single-Dose Subcutaneous Toxicity Study in Mice	Jerini AG	■年■月■日 - ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-2	JE049-0152: ■■■■■ Single-Dose Subcutaneous Toxicity Study in Mice	Jerini AG	■年■月■日 - ■年■月■日	Hoechst, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-3	JE049-0154: Bacterial Reverse Mutation Test	Jerini AG	■年■月■日 - ■年■月■日	■■■, France	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.6-4	JE049-0156: <i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-5	JE049-0167: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated mice	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-6	JE049-0171: Icatibant (■): 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat	Shire	■年■月■日－ ■年■月■日	■, UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-7	JE049-0155: Acute Intravenous Toxicity in Rats	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, France	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7	その他の試験						
4.2.3.7.7-1	JE049-0150: <i>In Vitro</i> Hemolysis Test of HOE 140	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	Hoechst, Japan	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	JE049-0153: Review of Reproductive Tissues and Associated Study Data from Dogs and Rats Administered Icatibant	Jerini AG	該当せず	■	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3	JE049-0157: Icatibant Review of Histopathology Findings in the Female Reproductive Organs of Immature and Mature Dogs Studies 29063 TCC, 30632 TCC and 30691 TSC	Jerini AG	該当せず	■, France	海外	社内資料	評価

4.3 参考文献（すべて参考資料）

添付資料 番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3-1	Armstrong MJ, Bean CL, Galloway SM. (1992), A quantitative assessment of the cytotoxicity associated with chromosomal aberration detection in Chinese hamster ovary cells. <i>Mutat Res</i> ; 265:45-60.	海外
4.3-2	Corthorn J, Figueroa C, Valdes G. (1997), Estrogen and luminal stimulation of rat uterine kallikrein. <i>Biol Reprod</i> ; 56: 1432-38.	海外
4.3-3	Farhy RD, Ho KL, Oscar A Carretero OA Scicli AG. (1992), Kinins mediate the antiproliferative effect of ramipril in rat carotid artery. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> ; 182: 283-8.	海外
4.3-4	Félétou M, Germain M, Thurieau C, Fauchère JL and Canet E (1994). Agonistic and antagonistic properties of the bradykinin B2 receptor antagonist, Hoe 140, in isolated blood vessels from different species. <i>Br J Pharmacol</i> ; 112(2): 683-9.	海外
4.3-5	Figueroa CD, Chacon C, Corthorn J, Ehrenfeld P, Muller-Esterl W, Valdes G. (2001), Temperospatial changes of kinin B2 receptors during the estrous cycle and pregnancy in the rat uterus. <i>Biol Reprod</i> ; 64: 1590-9.	海外
4.3-6	Galloway SM, Aardema MJ, Ishidate M Jr, Ivett JL, Kirkland DJ, Morita T, et al. (1994), Report from working group on in vitro tests for chromosomal aberrations. <i>Mutat Res</i> ; 312:241-61.	海外
4.3-7	Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis. (2002), Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. <i>J Clin Invest</i> ; 109:1057-63.	海外
4.3-8	Han Lee ED, Pappalardo E, Scafidi J, Davis AE 3rd. (2003), Approaches toward reversal of increased vascular permeability in C1 inhibitor deficient mice. <i>Immunol Lett</i> ; 89(2-3):155-60.	海外
4.3-9	Kirkland D, Pfuhler S, Tweats D, Aardema M, Corvi R, Darroudi F, et al. (2007), How to reduce false positive results when undertaking in vitro genotoxicity testing and thus avoid unnecessary follow-up animal tests: report of an ECVAM workshop. <i>Mutat Res</i> ; 628:31-55.	海外
4.3-10	Martorana PA, Kettenbach B, Breipohl G, Linz W, Schölkens. (1990), Reduction of infarct size by local angiotensin-converting enzyme inhibition is abolished by a bradykinin antagonist. <i>Eur J Pharmacol</i> ; 182(2):395-6.	海外
4.3-11	Perez M, Molinaro G and Adam A (2001). Bradykinin, an Important Mediator of the Cardiovascular Effects of Metallopeptidase Inhibitors: Experimental and Clinical Evidences. <i>J Clin Basic Cardiol</i> ; 4:39-46.	海外
4.3-12	Regoli D and Barabe J (1980). Pharmacology of bradykinin and related kinins. <i>Pharmacol Rev</i> ; 32:1 46.	海外
4.3-13	Rhaleb NE, Rouissi N, Jukic D, Regoli D, Henke S, Breipohl G, et al. (1992), Pharmacological characterization of a new highly potent B sub 2 receptor antagonist HOE 140: D-Arg-(Hyp3,Thi5, D-Tic7, Oic8) bradykinin. <i>Eur J Pharmacol</i> ; 210: 115-20.	海外

添付資料 番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3-14	Sachs HC and Committee on Drugs (2013). The Transfer of Drugs and Therapeutics Into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics. Pediatrics; 132(3):e796-809.	海外
4.3-15	Schoelkens BA and Linz W (1992). Bradykinin-Mediated Metabolic Effects In Isolated Perfused Rat Hearts	海外
4.3-16	Senior J, Whalley E. (1976). The influence of drugs on the kinin-forming system in relationship to pregnancy and parturition in the rat. J Reprod Fertil; 47:319-23.	海外
4.3-17	Shi B, Mahesh VB, Bhat GK, Ping L, Brann DW. (1998). Evidence for a role of bradykinin neurons in the control of gonadotrophin-releasing hormone secretion. Neuroendocrinology; 67:209-18.	海外
4.3-18	Valdes G, Corthorn J, Scicli CA, Gaete V, Soto J, Ortiz ME, et al. (1993). Uterine kallikrein in the early pregnant rat. Biol Reprod; 49: 802-8.	海外
4.3-19	Whalley ET, Riley AJ. (1978), The kallikrein-kinin system in pregnancy and parturition in the rat: use of the kallikrein inhibitor aprotinin to prolong parturition. J Endocrinol; 77:20-1.	海外

1.12.3 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類(国内/ 海外)	掲載誌	評価/参考
5.2	全臨床試験一覧表	シャイアー・ ジャパン	該当せず	該当せず	国内	社内資料	該当せず
5.3	試験報告書及び関連情報						
5.3.1	生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1-1	JE049-1102: Tolerability and Absolute Bioavailability of a Single Subcutaneous Dose of Icatibant Compared to a Single Intravenous Infusion of Icatibant in Healthy Subjects	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	参考
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書【該当資料なし】						
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書【該当資料なし】						
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書【該当資料なし】						
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書【該当資料なし】						
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書【該当資料なし】						
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書【該当資料なし】						
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書【該当資料なし】						
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	JE049-9101: Safety and Tolerance of Rising Doses of HOE 140 Given by Intravenous Infusion	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■, England	海外	社内資料	参考

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類(国内/ 海外)	掲載誌	評価/参考
5.3.3.1-2	JE049-9103: Safety and Tolerance of Rising Doses of HOE 140 Given by Intravenous Infusion	Jerini AG	■年■月■日- ■年■月■日	■, England	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-3	JE049-9106: Pilot Study of the Safety, Tolerance and Pharmacokinetics of HOE 140 Given by Intravenous Loading Dose and Infusion over 4 Hours	Jerini AG	■年■月■日- ■年■月■日	■, England	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-4	JE049-1001-A: Renal Function, Safety and Tolerance, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Profile of Icatibant Following Single and Multiple I.V. Infusion	Jerini AG	■年■月■日- ■年■月■日	■, Switzerland	海外	社内資料	参考
	JE049-1001-B: Renal Function, Safety and Tolerance, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Profile of Icatibant Following Single and Multiple I.V. Infusion						
5.3.3.1-5	JE049-1101: Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study to Explore Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Icatibant after Single Intravenous Infusions, Administered at Various Infusion Rates, in Healthy Male Subjects	Jerini AG	■年■月■日- ■年■月■日	■	海外	社内資料	参考
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】						
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書						
5.3.3.3-1	JE049-1103: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Explore the Pharmacokinetics, Safety (Including QTc Analysis) and Tolerability of Several Single Subcutaneous Doses of Icatibant Administered to Healthy Young and Elderly, Male and Female Subjects	Jerini AG	■年■月■日- ■年■月■日	■, Germany	海外	社内資料	参考

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類(国内/ 海外)	掲載誌	評価/参考
	JE049-1103-A: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Explore the Pharmacokinetics, Safety (Including QTc Analysis) and Tolerability of Several Single Subcutaneous Doses of Icatibant Administered to Healthy Young and Elderly, Male and Female Subjects -Additional Report No. 1						
5.3.3.3-2	JE049-2001-A: Safety, Tolerance, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Profile of Icatibant in Hepatic Insufficiency Following Multiple I.V. Infusions JE049-2001-B: Safety, Tolerance, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Icatibant in Hepatic insufficiency following Multiple I.V. Infusion - PK Report	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■ Switzerland	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-3	JE049-2002: Safety, Tolerance, and Proof-of-Concept Study for Clinical Activity of Icatibant in Patients with Cirrhosis and Refractory Ascites with or without Hepatorenal Syndrome after Multiple I.V. Infusion JE049-2002-A: Safety, Tolerance, and Proof-of-Concept Study for Clinical Activity of Icatibant in Patients with Cirrhosis and Refractory Ascites with or without Hepatorenal Syndrome after Multiple I.V. Infusion -Additional Analyses	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日 該当せず	多施設共同，海外 該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-4	JE049-5117: Summary of Revised LLOQ for Clinical Pharmacokinetic Studies	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-5	HGT-FIR-065: An Open-label, Phase I, Single-center Study to Determine the Pharmacokinetics and Safety of Multiple Doses of Subcutaneously Administered Icatibant in Healthy Adult Male and Female Subjects	Jerini US Inc.	■年■月■日－ ■年■月■日	■ USA	海外	社内資料	参考

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類(国内/ 海外)	掲載誌	評価/参考
5.3.3.3-6	SHP-FIR-101: An Open-label, Single-arm Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Single Subcutaneous Dose of Icatibant in Healthy Japanese Volunteers	Shire Orphan Therapies, Inc. & Affiliates	■年■月■日ー ■年■月■日	■, USA	海外	社内資料	評価
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書【該当資料なし】						
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書						
5.3.3.5-1	SHP-FIR-301: Population PK Modeling and Exposure-Response Analysis of Icatibant in Japanese Subjects with Acute Attacks of Hereditary Angioedema	Shire Orphan Therapies, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	評価
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書【該当資料なし】						
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書【該当資料なし】						
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書【該当資料なし】						
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書 (Hereditary Angioedem)						
5.3.5.1-1	HGT-FIR-061: The Effect of Icatibant on QT and QTc Intervals: A Randomized, Placebo Controlled, Active Comparator, Crossover Study in Healthy Adult Volunteers	Jerini US Inc.	■年■月■日ー ■年■月■日	■, USA	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-2	HGT-FIR-062: A Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single Center Study to Assess the Effect of Icatibant on Serum Reproductive Hormone Levels and Semen Analysis in Male and Premenopausal Female Healthy Adult Subjects	Jerini US Inc.	■年■月■日ー ■年■月■日	■, USA	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-3	JE049-2102-D: Randomized Double Blind, Controlled, Parallel Group, Multicentre Study of a Subcutaneous Formulation of Icatibant Versus Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE)	Jerini AG	■年■月■日ー ■年■月■日	多施設共同, 海外	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類(国内/ 海外)	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-4	JE049-2103-D: Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of a Subcutaneous formulation of Icatibant for the treatment of Hereditary Angioedema	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	多施設共同，海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-5	HGT-FIR-054: A Phase III Randomized Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Icatibant for Subcutaneous Injection in Patients with Acute Attacks of Hereditary Angioedema	Shire Orphan Therapies, Inc.	■年■月■日－ ■年■月■日	多施設共同，海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.2	非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	JE049-2101: Proof-of-Concept Study to Investigate in Patients with Hereditary Angioedema the Efficacy and Safety of Icatibant Administered Intravenously at Various Infusion Rates and Subcutaneously at Different Doses	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	多施設共同，海外	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-2	JE049-3101-C: Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Local Tolerability, Convenience, and Efficacy of a Self-administered Subcutaneous Formulation of Icatibant for the Treatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema	Shire Orphan Therapies, Inc.	■年■月■日－ ■年■月■日	多施設共同，海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-3	HGT-FIR-086: A Multicenter, Open-Label, Non-Randomized Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a Single Subcutaneous Administration of Icatibant in Children and Adolescents with Hereditary Angioedema	Shire HGT, Inc.	■年■月■日－ ■年■月■日	多施設共同，海外	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-4	SHP-FIR-301: An Open-Label Study of Icatibant in Japanese Subjects with Acute Attacks of Hereditary Angioedema	Shire Orphan Therapies, Inc.	■年■月■日－ ■年■月■日	多施設共同，日本	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類(国内/ 海外)	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	JE049-1103-B: Assessment of The Immunogenicity for Icatibant in Healthy Individuals	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-2	JE049-4102: Study to Estimate the Minimum Clinically Significant Difference (MCSD) in Visual Analogue Scale (VAS) Scores for Skin Swelling, Skin Pain, and Abdominal Pain in Subjects with Hereditary Angioedema (HAE)	Jerini AG	■年■月■日 ■年■月■日	多施設共同, 海外	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-3	JE049-4104-B: Hereditary Angioedema Patient Interviews to support PRO Submission Package	Shire Ltd./ Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-4	JE049-4104-C: Hereditary Angioedema Patient Interviews to Support PRO Submission Package	Shire Ltd./ Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-5	JE049-4105: HEREDITARY ANGIOEDEMA PATIENT INTERVIEWS FOR FACE AND CONTENT VALIDATION OF THE HGT-FIR-054 DIARY	Jerini US Inc./ Shire HGT, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-6	JE049-5110: Validation of PRO Endpoints Using Pooled Clinical Trial Data from the FAST Hereditary Angioedema Studies	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-7	JE049-5111: Literature Review of Patient Reported Outcomes Used to Assess Abdominal Pain, Skin Pain and Skin Swelling in Angioedema	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-8	JE049-5115: Evaluation of Market Research Reports in Hereditary Angioedema to Support PRO Submission Package	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-9	JE049-5116: Assessment of the Immunogenicity for Icatibant in HAE Patients	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類(国内/ 海外)	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3-10	JE049-5118: Pharmacokinetics of Icatibant in Man: An Integrated Summary of Studies JE049 #1001, #1101, #1102, and #1103	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-11	JE049-5119: Estimated Icatibant Plasma Clearance in 35-65 yrs Age Group	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-12	JE049-5120: Effect of Age and Gender on the Pharmacokinetics of Icatibant	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-13	JE049-5128: PSYCHOMETRIC VALIDATION OF A THREE-ITEM VISUAL ANALOGUE SCALE COMPOSITE ENDPOINT (VAS-3) FOR PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA	Shire Ltd./ Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-14	JE049-5129: Study to Estimate the Minimum Clinically Significant Difference (MCSD) in Composite Visual Analogue Scale Score (VAS-3) for Skin Swelling, Skin Pain, and Abdominal Pain in Subjects with Hereditary Angioedema (HAE)	Shire Ltd.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-15	JE049-5130: PSYCHOMETRIC VALIDATION OF A THREE-ITEM VISUAL ANALOGUE SCALE COMPOSITE ENDPOINT (VAS-3) FOR PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA USING LOCF	Shire Pharmaceuticals, HGT/Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-16	HGT-FIR-RE002: ASSESSMENT OF PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF THE PRO ENDPOINTS AND CUMULATIVE DISTRIBUTION FUNCTIONS IN TRIAL HGT-FIR-054	Shire HGT, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-17	HGT-FIR-RE003: Assessment of Signs, Symptoms and Patient Reported Outcome Endpoints in Hereditary Angioedema Clinical Trials	Shire HGT, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類(国内/ 海外)	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3-18	Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Efficacy: Icatibant as a Treatment for Acute Attacks of Hereditary Angioedema	Shire HGT, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-19	ISE: Integrated Summary of Efficacy – Tables Integrated Summary of Efficacy – Figures Integrated Summary of Efficacy – Listings	Shire HGT, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-20	Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Safety: Icatibant as a Treatment for Acute Attacks of Hereditary Angioedema	Shire HGT, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-21	ISS: Integrated Summary of Safety – Tables Integrated Summary of Safety – Listings	Shire HGT, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-22	ANALYSIS OF THE EFFECT OF DEMOGRAPHIC VARIABLES ON THE PHARMACOKINETICS OF ICATIBANT AFTER SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION - Statistical Analysis and Report	Shire HGT, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-23	JE049-5121: Additional Efficacy Analyses - For Studies JE049 #2103 (Fast-1) and JE049 #2102 (Fast-2)	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.4	その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	JE049-5107: Pharmacokinetics of Icatibant in Man: an Integrated Summary of Studies JE049 #1001, #1101, #1102, and #1103	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-2	JE049-5108: Rationale for the Optimal Dose for Icatibant in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE)	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類(国内/ 海外)	掲載誌	評価/参考
5.3.5.4-3	JE049-5114: Summary Report on the Safety and Tolerability of Icatibant in Clinical Trials using Inhaled, Intranasal and Intra-Articular Routes of Administration	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-4	JE049-9107: A Double-Blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerance of HOE 140 in the Treatment of Post Operative Pain	Jerini AG	■年■月■日－ ■年■月■日	■ ■, Germany	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-5	JE049-5122: Report on Icatibant Concentration - QT/QTc Interval Analysis for Study JE049 #1103	Jerini AG	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-6	HGT-FIR-096: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of Icatibant as a Treatment for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I) - Induced Angioedema in Adults	Shire Orphan Therapies, Inc.	■年■月■日－ ■年■月■日	多施設共同, 海外	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-7	Report # 735-HAE-11-1551: Bioanalytical Methods Validation report_Screening and Confirmatory Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA) for Circulating Human IgG and IgE Anti-Icatibant Antibodies	Shire HGT, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-8	Report # 735-HAE-11-1552: Bioanalytics Testing Results Report_Anti-Icatibant Antibodies in Patients' Sera from Clinical Study HGT-FIR-054	Shire HGT, Inc.	該当せず	該当せず	海外	社内資料	参考
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (Report No: 11)	Shire Orphan Therapies GmbH	■年■月■日－ ■年■月■日	該当せず	海外	社内資料	該当せず
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7-1	主要な試験の症例一覧表	シャイアー・ ジャパン	該当せず	該当せず	国内	社内資料	該当せず

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類(国内/ 海外)	掲載誌	評価/参考
5.3.7-2	患者ごとの副作用一覧表	シャイアー・ ジャパン	該当せず	該当せず	国内	社内資料	該当せず
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	シャイアー・ ジャパン	該当せず	該当せず	国内	社内資料	該当せず
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表	シャイアー・ ジャパン	該当せず	該当せず	国内	社内資料	該当せず
5.3.7-5	臨床検査値変動図	シャイアー・ ジャパン	該当せず	該当せず	国内	社内資料	該当せず

5.4 参考文献（すべて参考資料）

添付資料 番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4-1	Aberer, W., Lumry, W., Bas, M., Bouillet, L., Baptista, J. & Riedl, M. (2014). Icatibant for laryngeal hereditary angioedema (HAE) attacks: patient/attack characteristics, reinjection rates and symptom outcomes across three open-label extension studies. Allergy 69, 489-90.	海外
5.4-2	Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. (2004). Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol;114:S51-131.	海外
5.4-3	Agostoni A, Cicardi M. (1992). Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Med 1992;71:206-15.	海外
5.4-4	Ansary, F. & Craig, T. (2014). Evaluating the use of icatibant injections (Firazyr®) with C1 esterase inhibitors (Cinryze® and Berinert®) during pregnancy of a type III hereditary angioedema patient. Ann Allergy Asthma Immunol, 113, A70.	海外
5.4-5	Antonen, J., Leppanen, I., Tenhunen, J., Arvola, P., Makela, S., Vaheri, A. & Mustonen, J. (2013). A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. Scand J Infect Dis, 45, 494-6.	海外
5.4-6	Auch-Schwelk, W., Bossaller, C., Claus, M., Graf, K., Grafe, M. & Fleck, E. (1992). Local potentiation of bradykinin-induced vasodilation by converting-enzyme inhibition in isolated coronary arteries. Journal of cardiovascular pharmacology, 20 Suppl 9, S62-7.	海外

添付資料 番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4-7	Bas, M., Greve, J., Stelter, K., Bier, H., Stark, T., Hoffmann, T. K. & Kojda, G. (2010). Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. <i>Annals of emergency medicine</i> , 56, 278-82.	海外
5.4-8	Bas, M., Greve, J., Stelter, K., Havel, M., Strassen, U., Rotter, N., Veit, J., Schossow, B., Hapfelmeier, A., Kehl, V., Kojda, G. & Hoffmann, T. K. (2015). A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. <i>N Engl J Med</i> , 372, 418-25.	海外
5.4-9	Betschel, S. & Jagdis, A. (2014). Hereditary angioedema: moving therapy into the home and self-care. <i>Pediatr Allergy Immunol Pulmonology</i> , 27, 181-3.	海外
5.4-10	Boccon-Gibod, I. & Bouillet, L. (2012). Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. <i>Clinical and experimental immunology</i> , 168, 303-7.	海外
5.4-11	Bork, K., Barnstedt, S. E., Koch, P. & Traupe, H. (2000a). Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. <i>Lancet</i> , 356, 213-7.	海外
5.4-12	Bork, K., Siedlecki, K., Bosch, S., Schopf, R. E., Kreuz, W. C. I. N. M. C. P. A. & Pmid (2000b). Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. <i>Mayo Clinic proceedings</i> . Mayo Clinic, 75, 349-54.	海外
5.4-13	Bork, K., Meng, G., Staubach, P. & Hardt, J. (2006a). Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. <i>Am J Med</i> , 119, 267-74.	海外
5.4-14	Bork, K. & Ressel, N. (2003). Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. <i>Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis</i> , 29, 235-8.	海外
5.4-15	Bork, K., Staubach, P., Eckardt, A. J. & Hardt, J. (2006b). Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. <i>Am J Gastroenterol</i> , 101, 619-27.	海外
5.4-16	Bova, M., Guilarte, M., Sala Cunill, A., Borelli, P., Rizzelli, G. & Zanichelli, A. (2014). Treatment of ACE-inhibitor-related angioedema with icatibant: a case series. <i>Allergy</i> , 69, 492.	海外
5.4-17	Bowen, T. (2011). Hereditary angioedema: beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. <i>Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology</i> , 7, 1.	海外
5.4-18	Bowen, T., Cicardi, M., Farkas, H., et al. (2010). 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> , 6, 24.	海外

添付資料 番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4-19	Bright, P., Dempster, J. & Longhurst, H. (2010). Successful treatment of acquired C1 inhibitor deficiency with icatibant. Clin Exp Dermatol, 35, 553-4.	海外
5.4-20	Caballero, T., Sala-Cunill, A., Cancian, M., Craig, T. J., Neri, S., Keith, P. K., Boccon-Gibod, I., Bethune, C. & Bork, K. (2013). Current status of implementation of self-administration training in various regions of Europe, Canada and the USA in the management of hereditary angioedema. Int Arch Allergy Immunol, 161 Suppl 1, 10-6.	海外
5.4-21	Cicardi, M. & Agostoni, A. (1996). Hereditary angioedema. N Engl J Med, 334, 1666-7.	海外
5.4-22	Cicardi, M., Levy, R. J., Mcneil, D. L., Li, H. H., Sheffer, A. L., Campion, M., Horn, P. T. & Pullman, W. E. (2010). Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. N Engl J Med, 363, 523-31.	海外
5.4-23	Craig, T., Aygoren-Pursun, E., Bork, K., Bowen, T., Boysen, H., Farkas, H., Grumach, A., Katelaris, C. H., Lockey, R., Longhurst, H., Lumry, W., Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Ritchie, B., Nast, A., Pawankar, R., Zuraw, B. & Maurer, M. (2012). WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. World Allergy Organ J, 5, 182-99.	海外
5.4-24	Craig, T. J., Levy, R. J., Wasserman, R. L., Bewtra, A. K., Hurewitz, D., Obtulowicz, K., Reshef, A., Ritchie, B., Moldovan, D., Shirov, T., Grivcheva-Panovska, V., Kiessling, P. C., Keinecke, H. O. & Bernstein, J. A. (2009). Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol, 124, 801-8.	海外
5.4-25	Craig, T. J., Wasserman, R. L., Levy, R. J., Bewtra, A. K., Schneider, L., Packer, F., Yang, W. H., Keinecke, H. O. & Kiessling, P. C. (2010). Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. Journal of clinical immunology, 30, 823-9.	海外
5.4-26	Cruden, N. L. & Newby, D. E. (2008). Therapeutic potential of icatibant (HOE-140, JE-049). Expert Opin Pharmacother, 9, 2383-90.	海外
5.4-27	Cugno, M., Nussberger, J., Cicardi, M. & Agostoni, A. (2003). Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. International immunopharmacology, 3, 311-7.	海外
5.4-28	Davis, A. E., 3rd (2008). Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol, 100, S7-12.	海外
5.4-29	Dyax Corporation 2009. Kalbitor (ecallantide): Highlights of Prescribing Information. Hernandez Fernandez De Rojas, D., Ibanez, E., Longhurst, H., Maurer, M., Fabien, V., Aberer, W., Bouillet, L., Zanichelli, A. & Caballero, T. (2015). Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. Int Arch Allergy Immunol, 167, 21-8.	海外

添付資料 番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4-30	Fields, T., Ghebrehiwet, B. & Kaplan, A. P. (1983). Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. J Allergy Clin Immunol, 72, 54-60.	海外
5.4-31	Fok, J., Katelaris, C. & Smith, W. (2013). The use of icatibant in angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema: Our experience in Australia. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol, 68.	海外
5.4-32	Gainer, J. V., Morrow, J. D., Loveland, A., King, D. J. & Brown, N. J. (1998). Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. N Engl J Med, 339, 1285-92.	海外
5.4-33	Greve, J., Hoffmann, T. K., Schuler, P., Lang, S., Chaker, A. & Bas, M. (2011). Successful long-term treatment with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant in a patient with hereditary angioedema. International journal of dermatology, 50, 1294-5.	海外
5.4-34	Harris, C. & Stahl, M. (2012). Idiopathic nonhistaminergic angioedema treated with ecallantide and icatibant. Ann Allergy Asthma Immunol, 109.	海外
5.4-35	Hock, F. J., Wirth, K., Albus, U., Linz, W., Gerhards, H. J., Wiemer, G., Henke, S., Breipohl, G., Konig, W. & Knolle, J. (1991). Hoe 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vitro studies. British journal of pharmacology, 102, 769-73.	海外
5.4-36	Horiuchi, T., Ohi, H., Ohsawa, I., Fujita, T., Matsushita, M., Okada, N., Seya, T., Yamamoto, T., Endo, Y., Hatanaka, M., Wakamiya, N., Mizuno, M., Nakao, M., Okada, H., Tsukamoto, H., Matsumoto, M., Inoue, N., Nonaka, M. & Kinoshita, T. (2012). Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology, 61, 559-62.	海外
5.4-37	Hornig, B., Kohler, C. & Drexler, H. (1997). Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. Circulation, 95, 1115-8.	海外
5.4-38	Iwamoto, K., Mihara, S., Ikezawa, Z. & Hide, M. (2011). National prevalence survey of hereditary angioedema in Japan [Article in Japanese]. Allergy, 60, 26-32.	国内
5.4-39	Iwamoto, K., Tanaka, A., Hiragun, M., Kawai, M., Mihara, S., Takenaka, M., Shibuya, M., Inomata, N., Hatano, Y., Shimizu, F., Kousaka, T. & Hide, M. (2012). Novel and recurrent C1 inhibitor gene mutations in nine Japanese patients with hereditary angioedema. Journal of dermatological science, 68, 68-70.	海外
5.4-40	Kalmar, L., Hegedus, T., Farkas, H., Nagy, M. & Tordai, A. (2005). HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. Human mutation, 25, 1-5.	海外
5.4-41	Kaplan, A. P. (2001). C1 inhibitor deficiency: hereditary and acquired forms. J Investig Allergol Clin Immunol, 11, 211-9.	海外

添付資料 番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4-42	Knolle, J., Breipohl, G., Henke, S., Wirth, K. & Scholkens, B. (1992). New and highly potent bradykinin antagonists. Agents Actions Suppl, 38 (Pt 1), 559-64.	海外
5.4-43	Krause, K., Metz, M., Zuberbier, T., Maurer, M. & Magerl, M. (2009). Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. J Dtsch Dermatol Ges, 8, 272-4.	海外
5.4-44	Longhurst, H. J., Farkas, H., Craig, T., Aygoren-Pursun, E., Bethune, C., Bjorkander, J., Bork, K., Bouillet, L., Boysen, H., Bygum, A., Caballero, T., Cicardi, M., Dempster, J., Gompels, M., Gooi, J., Grigoriadou, S., Huffer, U., Kreuz, W., Levi, M. M., Long, J., Martinez-Saguer, I., Ragué, M., Reshef, A., Bowen, T. & Zuraw, B. (2010). HAE international home therapy consensus document. Allergy Asthma Clin Immunol, 6, 22.	海外
5.4-45	Lumry, W. R., Castaldo, A. J., Vernon, M. K., Blaustein, M. B., Wilson, D. A. & Horn, P. T. (2010). The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy Asthma Proc, 31, 407-14.	海外
5.4-46	Maurer, M. & Church, M. K. (2012). Inflammatory skin responses induced by icatibant injection are mast cell mediated and attenuated by H(1)-antihistamines. Experimental dermatology, 21, 154-5.	海外
5.4-47	Maurer, M., Aberer, W., Bouillet, L., Caballero, T., Fabien, V., Kanny, G., Kaplan, A., Longhurst, H. & Zanichelli, A. (2013). Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. PloS one, 8, e53773.	海外
5.4-48	Montoro De Francisco, A., Garcia Luque, A., Burgos Pimental, A., De Vicente Jimenez, T., Tabakov, A., Garcia Navarro, D., Fonseca Avendano, J. & Puerro Vicente, M. (2013). Angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol, 68.	海外
5.4-49	Nussberger, J., Cugno, M., Amstutz, C., Cicardi, M., Pellacani, A. & Agostoni, A. (1998). Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet, 351, 1693-7.	海外
5.4-50	Nussberger, J., Cugno, M. & Cicardi, M. (2002). Bradykinin-mediated angioedema. N Engl J Med, 347, 621-2.	海外
5.4-51	Ohsawa, I., Honda, D., Nagamachi, S., Hisada, A., Shimamoto, M., Inoshita, H., Mano, S. & Tomino, Y. (2015). Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. Ann Allergy Asthma Immunol, 114, 492-8.	海外
5.4-52	Otani, I., Lumry, W. R., Li, H. H., Chase, C., Craig, T. J., Riedl, M. A., Zuraw, B. L. & Banerji, A. (2016). Subcutaneous icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: Comparison of self-administration to administration at a medical facility. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 137, AB250.	海外
5.4-53	Perez, D. V., Infante, S., Marco, G. & Zubeldia, J. M. (2011). Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: Two cases of successful treatment with a novel B2 Bradykinin antagonist. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 127, AB105.	海外

添付資料 番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4-54	Pinero-Saavedra, M., Gonzalez-Quevedo Tejerina, T., Garcia-Lozano, R. & Saenz De San Pedro, B. (2013). Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and idiopathic nonhistaminergic angioedema: Clinical and genetic characteristics in an Andalusian (south of Spain) population. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol, 68, 657-8.	海外
5.4-55	Read, N., Lim, E., Tarzi, M. D., Hildick-Smith, P., Burns, S. & Fidler, K. J. (2014). Paediatric hereditary angioedema: a survey of UK service provision and patient experience. Clin Exp Immunol, 178, 483-8.	海外
5.4-56	Reshef, A., Leibovich, I. & Goren, A. (2008). Hereditary angioedema: new hopes for an orphan disease. Isr Med Assoc J, 10, 850-5.	海外
5.4-57	Schapira, M., Scott, C. F. & Colman, R. W. (1982). Contribution of plasma protease inhibitors to the inactivation of kallikrein in plasma. J Clin Invest, 69, 462-8.	海外
5.4-58	Schmidt, P. W., Hirschl, M. M. & Trautinger, F. (2010). Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. J Am Acad Dermatol, 63, 913-4.	海外
5.4-59	Sridhara, S. & Weiler, C. (2012). A case report of bradykinin receptor antagonist use in idiopathic non-histaminergic angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol, 109.	海外
5.4-60	Tosi, M. (1998). Molecular genetics of C1 inhibitor. Immunobiology, 199, 358-65.	海外
5.4-61	Tourangeau, L. & Zuraw, B. (2011). The New Era of C1-Esterase Inhibitor Deficiency Therapy. Curr allergy and asthma rep, 11, 345-351.	海外
5.4-62	Wiednig, M. (2013). Successful treatment of acute hereditary angioedema attacks with self-administered icatibant in patients with venous access problems. BMJ Case Rep, 2013.	海外
5.4-63	Wilson, D. A., Bork, K., Shea, E. P., Rentz, A. M., Blaustein, M. B. & Pullman, W. E. (2010). Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol, 104, 314-20.	海外
5.4-64	Wirth, K., Hock, F. J., Albus, U., Linz, W., Alpermann, H. G., Anagnostopoulos, H., Henk, S., Breipohl, G., Konig, W. & Knolle, J. (1991). HOE 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vivo studies. British journal of pharmacology, 102, 774-7.	海外
5.4-65	Yamamoto, T., Horiuchi, T., Miyahara, H., Yoshizawa, S., Maehara, J., Shono, E., Takamura, K., Machida, H., Tsujioka, K., Kaneko, T., Uemura, N., Suzawa, K., Inagaki, N., Umegaki, N., Kasamatsu, Y., Hara, A., Arinobu, Y., Inoue, Y., Niino, H., Kashiwagai, Y., Harashima, S., Tahira, T., Tsukamoto, H. & Akashi, K. (2012). Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. The American journal of the medical sciences, 343, 210-4.	海外

添付資料 番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4-66	Zanichelli, A., Bova, M., Coerezza, A., Petraroli, A., Triggiani, M. & Cicardi, M. (2012). Icatibant treatment for acquired C1-inhibitor deficiency: a real-world observational study. Allergy, 67, 1074-7.	海外
5.4-67	Zuraw, B. L. (2008). Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med, 359, 1027-36.	海外
5.4-68	Zuraw, B. L. (2010). The pathophysiology of hereditary angioedema. World Allergy Organ J, 3, S25-8.	海外
5.4-69	Cicardi, M., Bergamaschini, L., Marasini, B., Boccassini, G., Tucci, A. & Agostoni, A. 1982. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. Am J Med Sci, 284, 2-9.	海外
5.4-70	Landerman, NS. 1962. Hereditary angioneurotic edema. I. Case reports and review of the literature. J Allergy, 33, 316-29.	海外
5.4-71	Levi, M., Choi, G., Picavet, C. & Hack, C. E. 2006. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol, 117, 904-8.	海外