

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係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業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。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯／承認申請の経緯	2
1.5.2 疾患の病態及び治療	2
1.5.3 開発の経緯	3
1.5.3.1 品質	3
1.5.3.2 非臨床試験	3
1.5.3.3 臨床試験	3
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量	6
1.5.5 治験相談等の経緯	6
1.5.6 本剤の特徴及び有用性	6
1.5.7 参考文献	9

表

表 1.5.3-1 開発の経緯	5
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量	6

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯／承認申請の経緯

イカチバント酢酸塩（以下、本剤）は、■■■■年に Hoechst 社（現：Sanofi 社）により創製された合成デカペプチドであり、ブラジキニン B2 受容体に対する強力かつ特異的な競合的拮抗作用により、遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の症状を緩和する。

本剤は、2008 年 7 月に欧州、2011 年 8 月に米国で承認され、2022 年 5 月現在、56 カ国で承認されている。また、2017 年 10 月に欧州で 2 歳以上の小児の HAE 急性発作に係る適応が承認され、2022 年 5 月現在、51 カ国で承認されている。

国内では、本剤を 30 mg 含有する海外と同一の製剤である「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」について、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で 2017 年 7 月に製造販売承認申請（以下、初回申請）し、2018 年 9 月に製造販売承認を取得している。

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 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。

薬効分類は、「その他のアレルギー用薬（薬効分類番号：449）」である。

HAE の発作は通常、小児期／青年期から発症し、思春期頃から頻度及び重症度が増加し、患者の生涯に渡って繰り返し生じる。その一方で、国内では未だ小児に対する適応を有する治療薬はなく、成人 HAE の急性発作を効能効果として承認されているヒト血漿由来濃縮 C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）製剤であるベリナート P 静注及びブラジキニン B2 受容体拮抗薬である本剤が、個々の医師の判断による適応外使用として例外的に使用されているのが現状である。

このような状況を踏まえ、今回、2 歳以上 18 歳未満の小児への用法及び用量の追加を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を行うこととした。

1.5.2 疾患の病態及び治療

HAE は、主に、C1-INH 遺伝子の変異による C1-INH 量的欠損（I 型）／機能的欠損（II 型）により、皮膚、消化管及び喉頭等、身体の様々な部位に浮腫発作を繰り返すことを主徴とする常染色体優性の遺伝性の希少疾患である。皮膚の浮腫は主に外観が損なわれる腫脹が特徴であり、消化管浮腫は急性の痙攣性腹痛が生じ、嘔吐及び下痢等を伴う。特に、喉頭浮腫は上気道閉塞により窒息死に至るおそれがあり、重篤な転帰をもたらさう。HAE の発作は通常、小児期／青年期から発症し、思春期頃から頻度及び重症度が増加し、患者の生涯に渡って繰り返し生じる。発作は種々の要因により誘発されるが、多くの場合、明らかな誘因を認めることなく突如発現する。そのため、患者は常に発作に対する不安や恐怖を抱えながらの生活を強いられ、生活の質（QOL）が著しく低下し、社会参画が困難となることもある。これは小児でも同様であり、特に発作を経験した小児患者は不安を抱えやすく日常生活や就学が困難となり、不安が更なる発作を誘発することもある。また、小児は気道径が小さいため、

喉頭発作による窒息のリスクがより高くなる。このように、HAE は小児期から発症する深刻かつ生命を脅かす疾患である。

しかしながら、上記のとおり国内では未だ小児に対する適応を有する治療薬はなく、個々の医師の判断による適応外使用として例外的に使用されているのが現状である。そのため、本剤も含め、HAE の急性発作に対する小児治療薬の開発は喫緊の課題であると考えられる。

国内では、HAE 急性発作の発症抑制を効能・効果として、ベリナート P 静注用 500（乾燥濃縮人 C1 インアクチベーター製剤）が成人に対する短期予防（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）の適応を有しており [1]、オラデオカプセル 150 mg（ペロトラルスタット塩酸塩）及びタクザイロ皮下注 300 mg シリンジ〔ラナデルマブ（遺伝子組換え）〕が成人及び 12 歳以上の小児に対する長期予防の適応を有している [2][3]。これらの予防薬の投与により、急性発作発現を一定の割合で抑制することは可能と考えられるものの、致死的な転帰となる喉頭浮腫を含む急性発作が発現する可能性は依然残っていることから、World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology

（WAO/EAACI）及び国内のガイドラインでは、急性発作発現時のオンデマンド治療が可能な状態を維持する必要があるとされている [4][5]。

1.5.3 開発の経緯

国内外における開発の経緯について、表 1.5.3-1 に示した。

1.5.3.1 品質

本申請において、新たな試験は実施していない。

1.5.3.2 非臨床試験

本申請にあたり、本剤の医薬品製造販売承認申請（初回申請）時に提出した非臨床試験パッケージで充足していると考え、新たな非臨床試験は実施していない。幼若動物を用いた試験は初回申請時に提出済みである。

1.5.3.3 臨床試験

日本人小児患者に対する用法及び用量の承認を取得するにあたり、今回新たに実施した日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）に加え、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）を評価資料とした。

また、初回申請時に評価資料とした日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）及び外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）を参考資料とした。

以下に、本剤の小児 HAE 患者に対する有効性及び安全性を検討した試験結果の概要を示した。

（1）日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）

HAE I 型又は II 型の確定診断を有し、皮膚、腹部又は喉頭浮腫の HAE 急性発作を発現した 2 歳以上 18 歳未満の被験者を対象に、5 段階の体重群で設定した体重区分別投与量〔最大

用量 30 mg（12～25 kg：10 mg、26～40 kg：15 mg、41～50 kg：20 mg、51～65 kg：25 mg、65 kg 超：30 mg）〕で本剤を皮下投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を非盲検試験により検討した。

2 例に本剤が投与された。有効性評価項目である発作症状緩和までの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.9 時間であり、早期からの発作症状緩和が認められた。1 例にはさらに新規の HAE 発作が発現したため、2 回目及び 3 回目の本剤が投与されたが、発作症状緩和までの時間はいずれも 1.0 時間であり、1 回目の投与と同様に有効性が認められた。また、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

(2) 外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）

HAE I 型又は II 型の確定診断を有する 2 歳以上 18 歳未満の被験者を対象に、本剤 0.4 mg/kg（最大用量 30 mg）を皮下投与したときの薬物動態、安全性／忍容性を非盲検試験により検討した。

有効性評価項目である発作症状緩和までの時間の中央値（95%CI）は 1.0 時間（[1.0, 1.1] 時間）であり、早期からの発作症状緩和が認められた。また、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

表 1.5.3-1 開発の経緯

	実施 地域	試験項目（試験番号）	実施時期	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
				H21	H22	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	H31/ R1	R2	R3
臨床		■■■■■相談（■■■■■ ■■）	20■■年■■月													
	海外	第3相 成人患者を対象とした二重盲検対照 試験（HGT-FIR-054）	2009年7月～ 2012年7月													
		小児患者を対象とした非盲検試験 （HGT-FIR-086）	2012年1月～ 2018年3月													
	国内	第3相 成人患者を対象とした非盲検試験 （SHP-FIR-301）	2015年3月～ 2016年2月													
		小児患者を対象とした非盲検試験 （TAK-667-3001）	2021年1月～ 2021年7月													

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて本申請を行うこととした。

表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	フィラジル皮下注 30 mg シリンジ
申請区分	医療用医薬品（6）新用量医薬品
適応症（効能又は効果）	遺伝性血管性浮腫の急性発作
用法及び用量	〈18 歳以上の患者〉 通常、成人にはイカチバントとして 1 回 30 mg を皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔をおいて 1 回 30 mg を追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 3 回までとする。 〈2 歳以上 18 歳未満の患者〉 通常、体重 12 kg～25 kg の患者にはイカチバントとして 1 回 10 mg、26 kg～40 kg の患者にはイカチバントとして 1 回 15 mg、41 kg～50 kg の患者にはイカチバントとして 1 回 20 mg、51 kg～65 kg の患者にはイカチバントとして 1 回 25 mg、65 kg を超える患者にはイカチバントとして 1 回 30 mg を皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔をおいて、1 回 10 mg、15 mg、20 mg、25 mg 又は 30 mg をそれぞれの体重区分に応じて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。 （下線部：変更箇所）

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

- (1) [] [] 相談（[]）（[] 年 [] 月 [] 日、受付番号：[]）
[] [] について相談し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の助言を得た。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

日本人小児 HAE 患者の急性発作の治療において、本剤を投与することにより症状緩和が早期に得られ、複数回の発作に対して反復して使用した場合にも有効性は低下しないことが示された。また、本剤は自己投与による治療が可能であり、予測不能な急性発作に対してタイミングを逸することなく速やかに投与し、症状を緩和させることが可能な薬剤である。

さらに、日本人小児に対して本剤を投与したときの安全性に特段の問題はみられず、想定されるリスクは既知の安全性プロファイルと同様であると考えられることから、添付文書等における注意喚起及び自己投与のトレーニングにより管理可能と考える。

以上より、本剤が小児 HAE の急性発作に対する有効な治療薬であることに加え、自己投与という既存の治療薬にはないベネフィットを提供できること、想定されるリスクは適切に管理することが可能と考えられたことから、本剤のベネフィットはリスクを上回っており、本剤を小児 HAE の急性発作治療の選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考ええる。

本剤の特徴及び有用性について、詳細を以下に示した。

（1）本剤の単回皮下投与（体重区分別の投与量）により、成人と同様の HAE の急性発作の症状緩和が早期に得られる。

日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）において、本剤の投与により、本剤を投与した 2 例でいずれも症状緩和が早期に認められ、発作症状緩和までの時間及び発作症状が最小になるまでの時間は、思春期前 1 例で 1.0 時間及び思春期／思春期後 1 例で 0.9 時間であり、外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験

（HGT-FIR-054）、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）及び日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）と同様の治療反応性が確認された。HAE 発作の症状は通常 24 時間で最大となり数日で消失すると報告されている[6]ことから、本剤投与による優れた症状緩和作用が示唆される。また、本剤の投与経路は皮下投与であるため、静脈ルートを確保する必要がなく、利便性が高いと考えられる。

日本人小児患者を対象に実施した Modeling & Simulation では、日本人小児患者に本剤を体重区分別の投与量で皮下投与したときの曝露量は、日本人成人患者に本剤 30 mg を投与したときと比較して、 C_{max} は高かったものの、 AUC_6 は同程度であった。曝露－反応解析から、本剤の有効性に影響を及ぼす曝露量の差はないと考えられたことから、日本人小児患者に本剤を体重区分別の投与量で皮下投与した場合、年齢にかかわらず日本人成人患者と同様の有効性が得られると考えられる。

また、外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）及び日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）において、背景因子（性別、HAE 重症度、前治療の有無、等）別の有効性を検討したところ、背景因子による有効性への影響はないと考えられたことから、日本人小児患者においても同様に患者背景の影響を受けることなく有効性を発揮するものと考えられる。

（2）自己投与（患者本人又は介護者）においても医療従事者が投与した場合と同程度の有効性及び安全性を示す。また、HAE の急性発作時の対応として自己投与による治療を可能とすることで、患者本人のみならず介護者の生活の質の向上に寄与する。

通常的生活環境における自己投与の有効性は、第 3 相、非盲検、単一群、自己注射試験（JE049-3101）で検討され、第 3 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ている[7]。日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）では、被験者の安全性確保の観点から、医療機関において医療従事者の監督下で 2 例に計 4 回自己投与されているが、医療従事者が投与したときと同様の症状緩和が早期に認められ、安全性上の懸念もなかった。本剤の使用成績調査では、20 年 月 日時点で 18 歳未満の小児患者 6 例が登録されており、うち 3 例についてデータが固定されている。6 例のうち 4 例に本剤が計 7 回投与（自己投与）され、すべての発作に対して症状の緩和が認められた。有害事象として 6 例中 1 例に発熱が報告されたが、程度は軽度で、本剤との関連は否定された。

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、肉体的及び経済的負担は大きい。また、患者のみならず介護者にとっても、欠勤が必要になるなど生産性に影響を及ぼすため、負担が大きい[8]。特に喉頭浮腫の場合は、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。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。国内で承認されている HAE 治療薬のうち、本剤のみ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。

The World Allergy Organization は、HAE の特徴である予測不能で、痛みを伴い、生命を脅かすこともある急性発作に対するオンデマンドの治療を推奨しており、すべての患者において、診断が確定した時点で、在宅治療及び自己投与を考慮すべきであるとされている。また、C1-INH の自己投与が患者の QOL を改善するとの報告もある[9]。海外で成人及び小児の HAE 患者を対象として実施中である製造販売後イカチバントアウトカム調査の結果によると、HAE 発作に対する本剤の投与における自己投与の割合は 20 年 月～20 年 月に登録された患者で 95%を超えていた[10]。また、20 年 月時点で 18 歳未満の小児患者 8 例に本剤が投与されており、調査結果の完全なデータが得られた 6 例の合計 288 回の発作に対して、92%は家族又は介護者、4.5%は患者本人により本剤が投与されていた[11]。自己投与の割合が経時的に増加していることは、自己投与の利便性及び患者からの支持が高く、また、The World Allergy Organization の推奨にも沿っていることを示している。さらに、小児患者については、発作が致死性の喉頭浮腫である場合を想定してすべての小児患者において介護者による投与又は自己投与のトレーニングを考慮すべきであると報告されている[12]ことから、自己投与は成人患者だけではなく小児患者にとっても有効な方法であると考えられる。20 年 月に国内 HAE 患者団体に小児 HAE 治療薬に対するニーズを調査した結果、本剤は患者本人又は家族等の介護者による投与によりタイミングを逸することなく急性発作を速やかに緩和させることが可能な薬剤であるため、患者本人及び家族等の介護者の生活を一変させる治療オプションになり得ると期待されていること、並びに本剤が一刻も早く医療現場に提供されるよう要望されていることを確認している。

(3) 安全性に問題がなく、忍容性に優れている。

日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）において、一過性の注射部位反応がみられたが、重症度は軽度又は中等度であり、重篤なものはなかった。生殖ホルモン、心機能及び血圧並びに免疫原性を含む安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）においても、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であり、国内外の小児患者を対象とした臨床試験及び製造販売後の情報を踏まえても本剤は小児投与に際しても忍容性に優れていると考える。

(4) 長期間にわたり複数回の HAE 発作の治療に反復して使用した場合もイカチバントの有効性は低下しない。

初回申請時の第 3 相比較対照試験 3 試験（HGT-FIR-054、JE049-2102 及び JE049-2103）において、発現した HAE の急性発作のうち、1～5 回目までの発作に対する本剤の反復投与による症状緩和までの時間の中央値は 1.5～4.5 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本剤の有効性が低下しないことが示された[13]。

外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）において、2 回目及び 3 回目の発作に対する本剤の反復投与による症状緩和までの時間の中央値はそれぞれ 1.0 時間及び 1.1 時間であり、反復して使用した場合も本剤の有効性が低下しないことが示された。また、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）において、1 例に 2 回目及び 3 回目の本剤が投与されたが、発作症状緩和までの時間はいずれも 1.0 時間であり、反復して使用した場合も本剤の有効性が低下しないことが示された。

1.5.7 参考文献

- [1] ベリナート P 静注用 500 添付文書 CSL ベーリング株式会社 2019 年 10 月。（添付なし）
- [2] オラデオカプセル 150 mg 添付文書 株式会社オーファンパシフィック 2021 年 1 月。（添付なし）
- [3] タクザイロ皮下注 300mg シリンジ添付文書 武田薬品工業株式会社 2022 年 3 月。（添付なし）
- [4] 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン 改訂 2014 年版. 2014 Dec.（添付なし）
- [5] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73:1575–96.
- [6] 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) 診療ガイドライン. 改訂 2019 年版.（添付なし）
- [7] 「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」製造販売承認申請時添付資料（eCTD 受付番号：290525002）CTD 2.5.4.2（添付なし）
- [8] Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2014. doi: 10.1186/1750-1172-9-99.
- [9] Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol*. 2009;19:147-51.
- [10] Maurer M, Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Grumach AS, Botha J, et al. Self-administration of icatibant for the treatment of angioedema attacks: findings from the Icatinant Outcome Survey. *JSA/WAO Joint Congress* 2020.
- [11] Andresen I, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Grumach AS, et al. Icatibant Treatment of Acute Attacks in Pediatric Patients With Hereditary Angioedema: Findings From the Icatibant Outcome Survey. *Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* 2019.

- [12] Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72(2):300-13.
- [13] 「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」製造販売承認申請時添付資料（eCTD 受付番号：290525002）CTD 2.5.6.1（添付なし）

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	2
-----------------------------	---

表

表 1.6-1 欧州／米国におけるイカチバントの承認取得状況	3
--------------------------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

イカチバント（以下、本剤）は、遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作を適応として、2008年7月に欧州、2011年8月に米国で承認され、2022年5月現在、56ヵ国で承認されている。また、2017年10月に欧州で2歳以上の小児のHAE急性発作に係る適応についても承認を取得し、2022年5月現在、51ヵ国で承認されている。

主要な国として、米国／欧州における本薬の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国／欧州の labeling（及び企業中核データシート）を5頁以降に添付した。

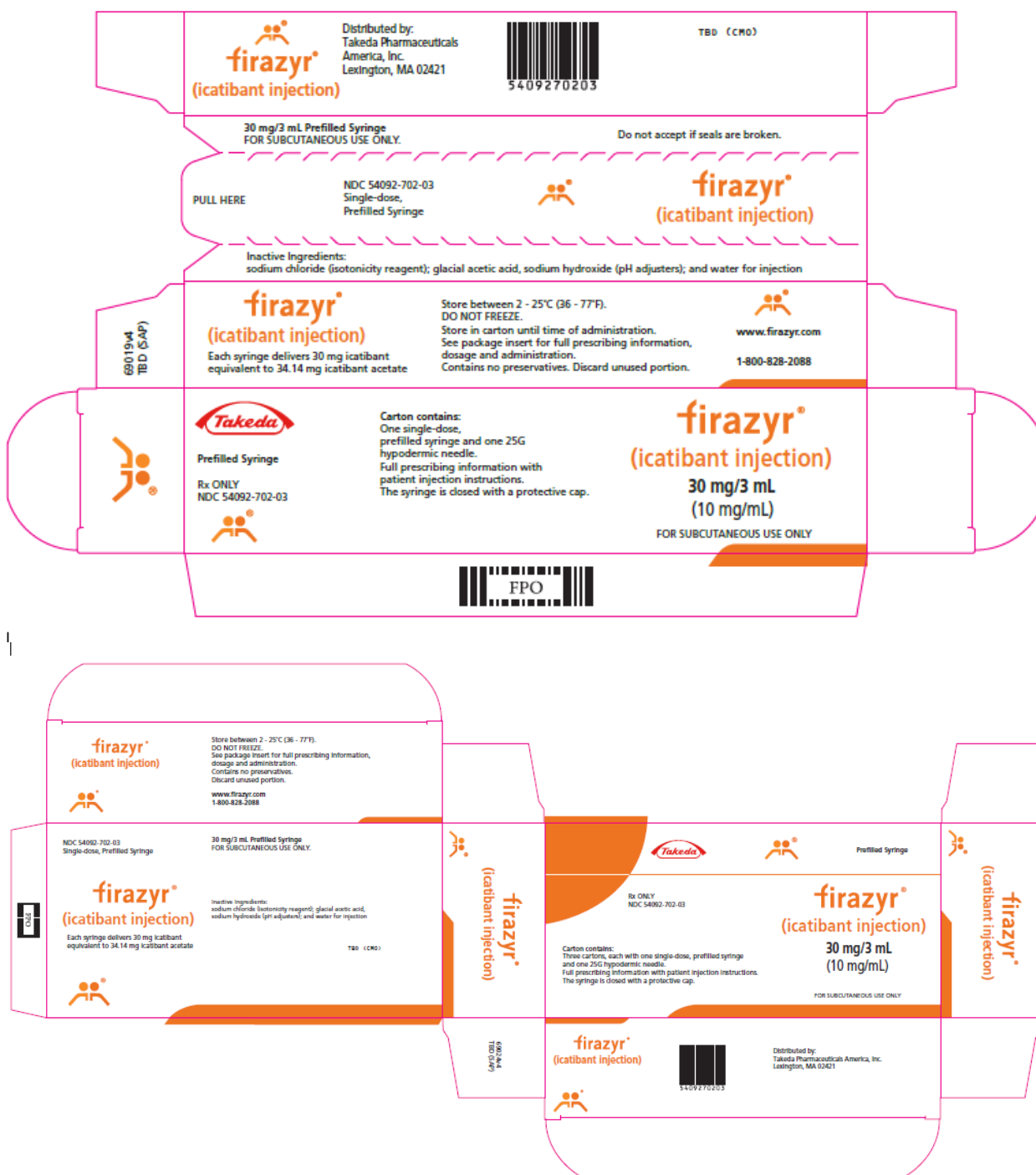
表 1.6-1 欧州／米国におけるイカチバントの承認取得状況

国名	販売名	承認年月	剤型	含量	効能・効果 用法・用量												
欧州	Firazyr	2008 年 7 月	注射剤 (プレ フィル ドシリ ンジ)	イカチ バント 30 mg 含有の 注射液 3 mL	【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)の急性発作に適応とされる。 【用法・用量】 <u>用量</u> <u>成人</u> 成人への推奨用量は Firazyr を 1 回 30 mg 皮下注射である。 患者のほとんどは、1 回の発作を治療するためには 1 回の投与で足りる。効果が不十分であるか、症状が再発した場合は、6 時間後にもう一度投与することができる。2 回目の投与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 回目の投与を実施することができる。24 時間以内に、3 回を超えて投与してはならない。 臨床試験では、1 ヶ月間に 8 回を超える投与は実施されていない。 <u>小児集団</u> 体重に基づいた小児及び青年期（2～17 歳）の推奨用量を以下に示す。 <table><tr><th>体重</th><th>用量（注入量）</th></tr><tr><td>12 kg to 25 kg</td><td>10 mg (1.0 ml)</td></tr><tr><td>26 kg to 40 kg</td><td>15 mg (1.5 ml)</td></tr><tr><td>41 kg to 50 kg</td><td>20 mg (2.0 ml)</td></tr><tr><td>51 kg to 65 kg</td><td>25 mg (2.5 ml)</td></tr><tr><td>>65 kg</td><td>30 mg (3.0 ml)</td></tr></table> 臨床試験では、HAE 発作 1 回あたり 1 回以上の投与はしていない。 安全性及び有効性は確立していないため、2 歳未満又は体重 12 kg 未満の小児への投与は推奨できない。 <u>高齢者</u> 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。安全性は確立していない。 <u>肝機能障害</u> 肝機能障害患者に用量調整は必要ない。 <u>腎機能障害</u> 腎機能障害患者に用量調整は必要ない。	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)
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)																

表 1.6-1 欧州／米国におけるイカチバントの承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認 年月	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
欧州	Firazyr	2008 年 7 月	注射剤 (プレ フィル ドシリ ンジ)	イカチ バント 30 mg 含有の 注射液 3 mL	投与方法 腹部に皮下注射することが望ましい。 注射液は投与量に合わせてゆっくりと注入する。 各シリンジは 1 回のみ使用に限られる。 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 介護者による又は自己投与開始の判断は、HAE の診断と治療に関する経験を有する医師のみが実施すること。 成人 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 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。
米国	FIRAZYR	2011 年 8 月	注射剤 (プレ フィル ドシリ ンジ)	イカチ バント 30 mg 含有の 注射液 3 mL	【効能・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) の急性発作を適応とする。 【用法・用量】 <u>推奨用量</u> 本剤の推奨用量は 30 mg であり、腹部に皮下注射する。効果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。 <u>投与指示</u> 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。性状は無色澄明の液である。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 秒以上かけて皮下注射する。 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。





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 Takeda Pharmaceuticals America, Inc. 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: 10/2021

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 Lactation
- 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 the 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

The following adverse reactions have been identified during post approval use of FIRAZYR: urticaria. 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

Risk Summary

Available data from published literature and the pharmacovigilance database with Firazyr (icatibant) use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, icatibant, administered by the subcutaneous route during the period of organogenesis, did not cause structural abnormalities in rats or rabbits; however, premature birth and abortion were observed in rabbits at doses approximately 0.025 times the maximum recommended human dose (MRHD) and higher. Decreased embryofetal survival was observed in rabbits at a subcutaneous dose that was 13 times the MRHD. In a pre- and post-natal development study in rats, delayed parturition was observed at subcutaneous doses 0.5 times the MRHD and higher, which resulted in deaths of dams at doses 2 times the MRHD and higher. Fetal death and early pup deaths were observed with doses 2 times the MRHD (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study with rats that received icatibant from gestation days 7 to 18, there was no evidence of any treatment-related structural abnormalities or effects on embryo-fetal survival with maternal doses up to 2.7 times the MRHD (on a mg/m² basis with maternal subcutaneous doses up to 25 mg/kg/day). In a fertility and early embryonic development study with rats, icatibant increased pre-implantation loss at a dose that was 7 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal dose of 10 mg/kg/day).

In an embryo-fetal development study with rabbits that received icatibant from gestation days 7 to 18, premature birth and abortion rates increased at doses approximately 0.025 times the MRHD and higher (on a mg/m² basis at maternal subcutaneous doses of 0.1 mg/kg and higher). Icatibant treatment resulted in dose-related decreases of total implantations and total number of live fetuses as well as dose-related increases of percent pre-implantation loss at a dose that was 13 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal subcutaneous dose of 10 mg/kg/day). There was no evidence of any treatment-related structural abnormalities with maternal doses up to 13 times the MRHD (on an AUC basis with maternal subcutaneous doses up to 10 mg/kg/day).

In a pre- and post-natal development study in the rat, dams received icatibant by the subcutaneous route at doses of 1, 3, and 10 mg/kg/day from gestation day 6 to post-partum (PPD) day 20. Delayed parturition was observed at doses 0.5 times the MRHD and higher (on an AUC basis with maternal subcutaneous doses of 1 mg/kg/day and higher), which resulted in deaths of dams at doses 2 times the MRHD and higher (on an AUC basis with maternal subcutaneous doses of 3 mg/kg/day and higher). Fetal death and

increased pup deaths through PPD 4 were observed with doses 2 times the MRHD (on an AUC with a maternal subcutaneous dose of 3 mg/kg/day and higher). Impairment of pup righting reflex and decreased pup hair growth were also observed at 7 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal dose of 10 mg/kg). Icatibant and the M2 metabolite were found in maternal milk following subcutaneous administration of icatibant. The no effect dose for F1 pups was identified at a dose 0.5 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal subcutaneous dose of 1 mg/kg/day). A no effect dose was not identified for F₀ maternal toxicity.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of icatibant in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Icatibant and the M2 metabolite were found in rat milk following subcutaneous administration of icatibant (*see Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. However, systemic absorption of icatibant in infants is not expected after oral exposure through breast milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for FIRAZYR and any potential adverse effects on the breastfed child from FIRAZYR or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

Icatibant is excreted into the milk of lactating rats at concentrations that sometimes slightly exceeded those measured in the maternal plasma.

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

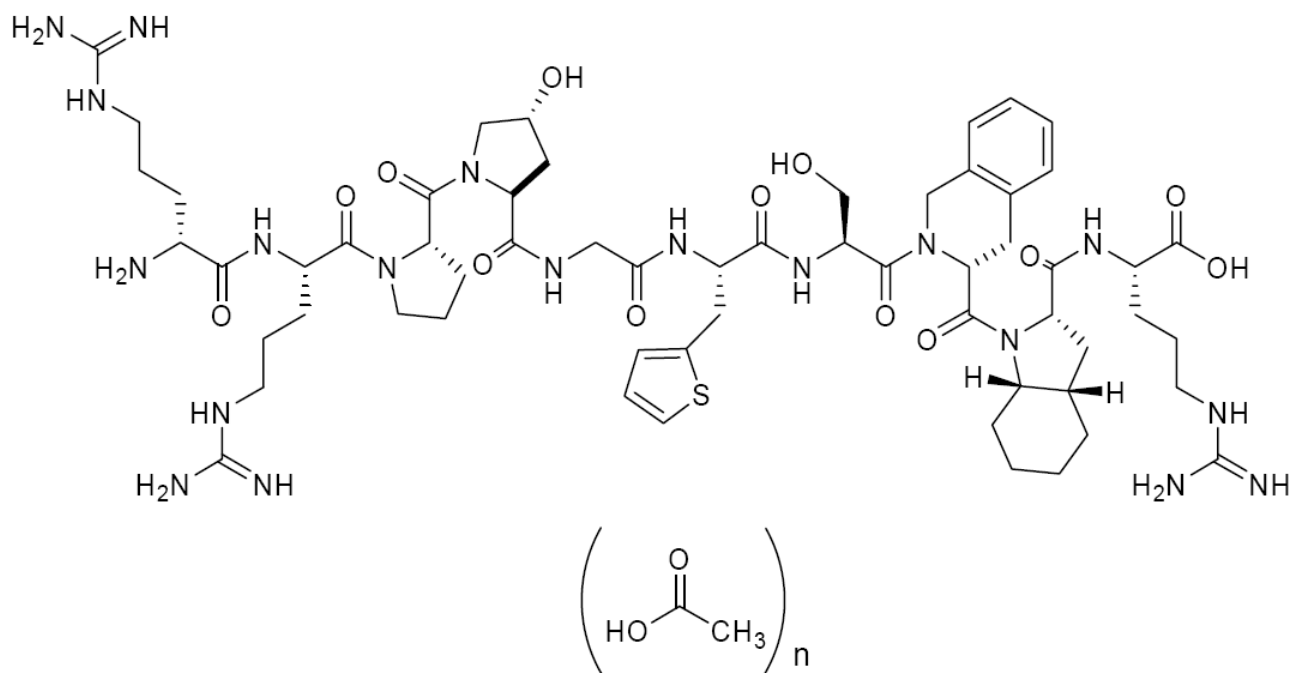
In a clinical study evaluating a 90 mg dose (30 mg in each of 3 subcutaneous sites), the adverse event profile was similar to that seen with 30 mg administered in a single subcutaneous site.

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-dose, prefilled syringe for subcutaneous administration. Each mL of the solution contains 10 mg of icatibant (free base) which is equivalent to 11.38 mg of icatibant acetate. 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 (isotonicity reagent), glacial acetic acid (pH adjuster), sodium hydroxide (pH adjuster) 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 MRHD 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.

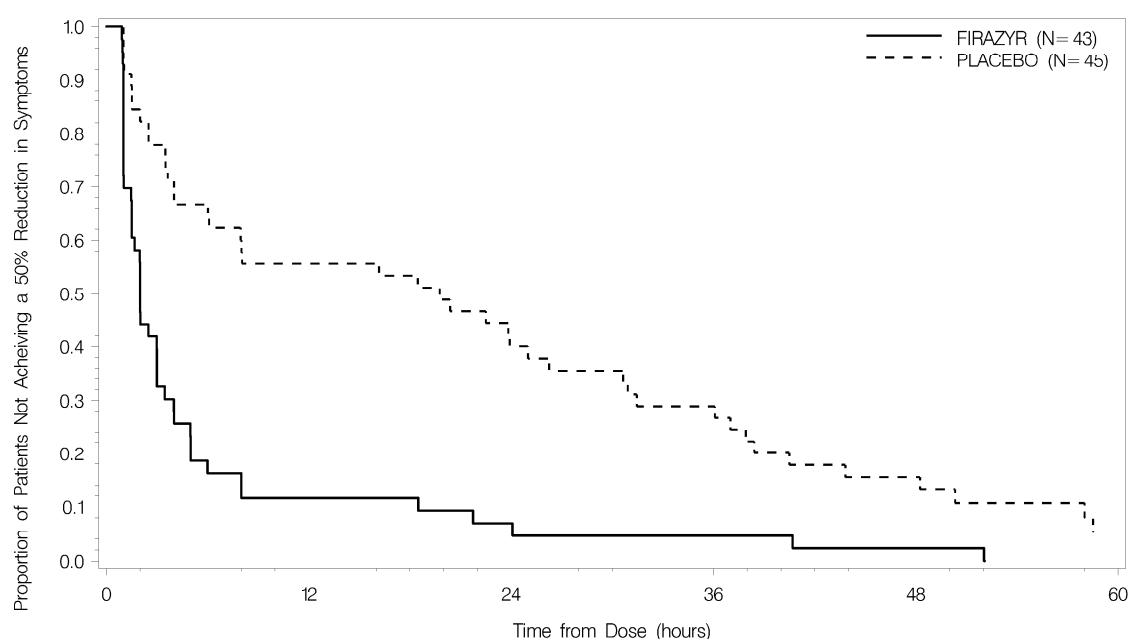
14 CLINICAL STUDIES

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-itemVAS 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-dose, 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-dose, 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-dose, 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

Advise the patient to read the 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.

Distributed by:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Lexington, MA 02421

FIRAZYR[®] and the FIRAZYR Logo[®] are registered trademarks of Shire Orphan Therapies GmbH.
TAKEDA[®] and the TAKEDA Logo[®] are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

© 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved.

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 (isotonicity reagent), glacial acetic acid (pH adjuster), sodium hydroxide (pH adjuster), 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-dose 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.

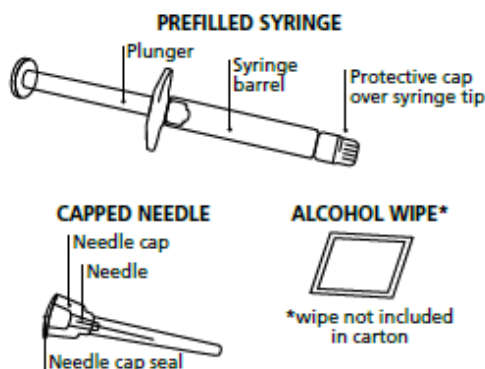


Figure A

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

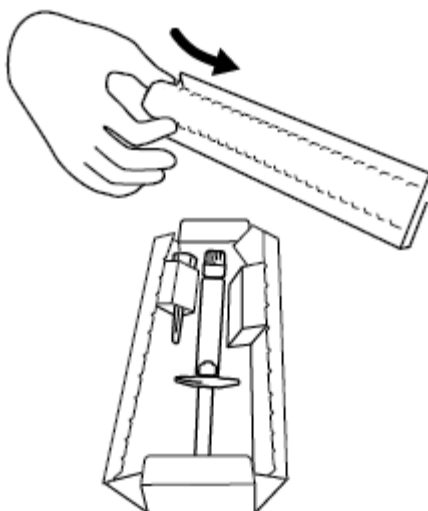


Figure B

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.**

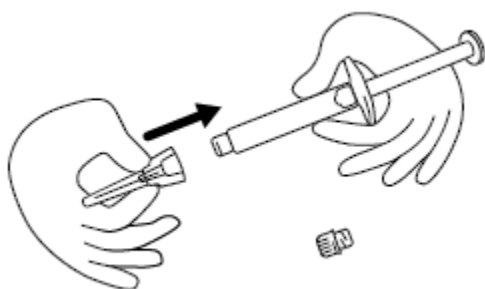


Figure D

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

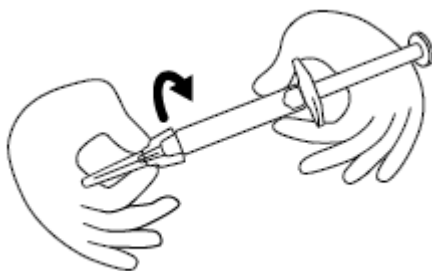


Figure E

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.

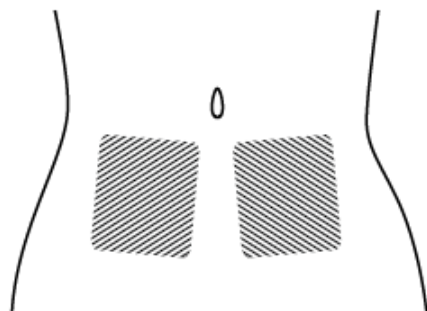


Figure F

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

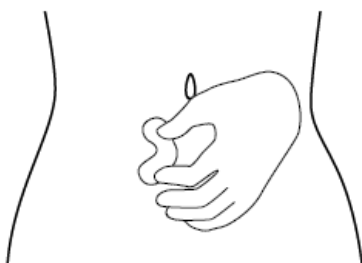


Figure G

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.

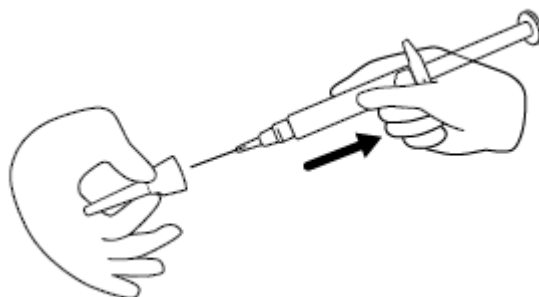


Figure H

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

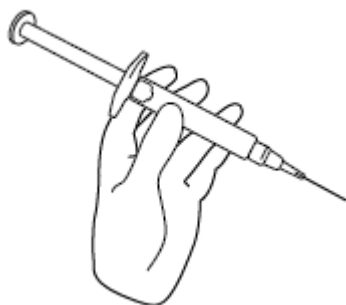


Figure I

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.

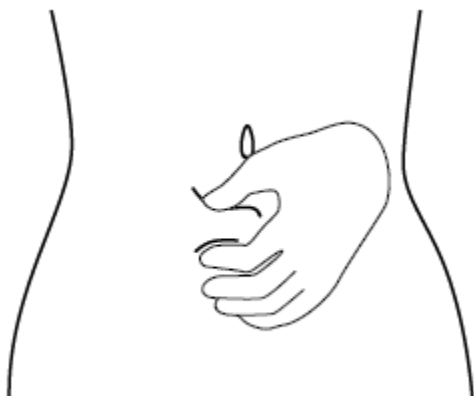


Figure J

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.

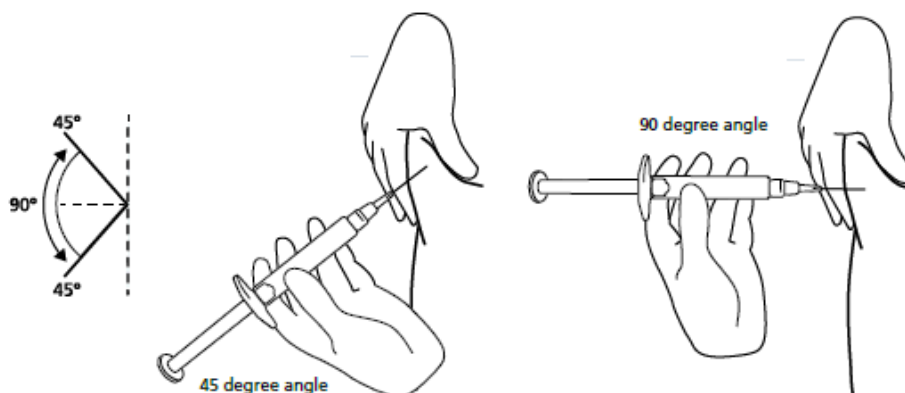


Figure K

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.

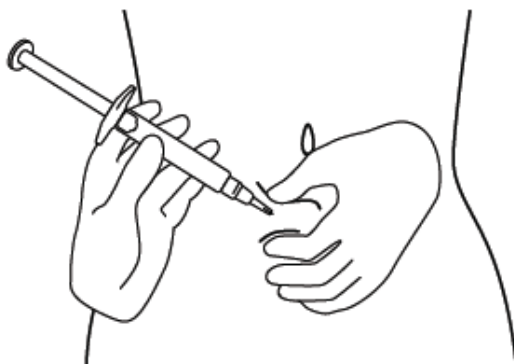


Figure L

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.

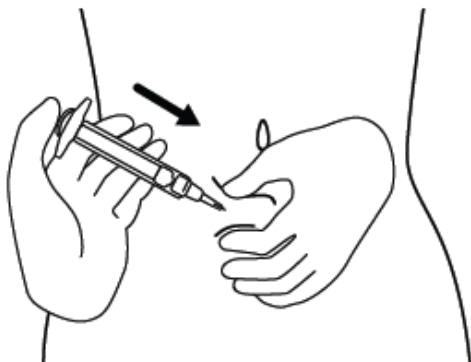


Figure M

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

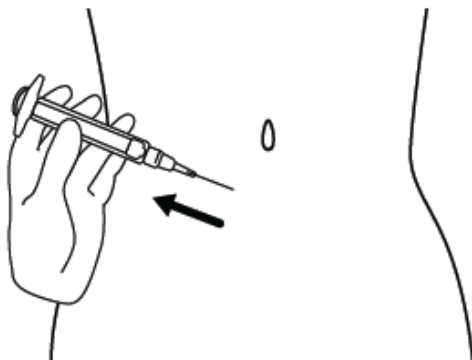


Figure N

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.

Distributed by:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Lexington, MA 02421

FIRAZYR® and the FIRAZYR Logo® are registered trademarks of Shire Orphan Therapies GmbH. TAKEDA® and the TAKEDA Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

© 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved.

October 2021



Ramesh
Raghavachari

Digitally signed by Ramesh Raghavachari
Date: 4/28/2022 09:33:05PM
GUID: 502d0913000029f375128b0de8c50020

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）の急性発作を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）。
- 効果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

注射剤：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、Takeda Pharmaceuticals America, Inc.（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に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。

改訂：2021 年 10 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 咽頭での発作

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 授乳

8.4 小児等への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 肝機能障害患者への投与

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。効果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。性状は無色澄明の液である。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 秒以上かけて皮下注射する。

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	n (%)	n (%)
基本語		
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 時間以上の間隔において 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

承認後の本剤の使用中に、以下の副作用が確認されている。：蕁麻疹。

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 妊娠

リスクの概要

妊婦における Firazyr (icatibant) の使用に関する公表文献及びファーマコビジランスデータベースから得られた利用可能なデータでは、主要な先天性欠損症、流産、又は母体若しくは胎児の有害な転帰に関する薬物関連リスクは確認されていない。動物生殖試験において、器官形成期に皮下投与された icatibant は、ラット又はウサギにおいて形態異常を引き起こさなかった。しかしながら、ヒトの最大推奨用量（MRHD）の約 0.025 倍以上の用量で、ウサギにおいて早産及び流産が観察された。ウサギでは、MRHD の 13 倍の用量の皮下投与で胚・胎児生存率の低下が観察された。ラットにおける出生前及び出生後の発生試験では、MRHD の 0.5 倍以上の用量の皮下投与で分娩遅延が観察され、MRHD の 2 倍以上の用量で母動物の死亡が認められた。MRHD の 2 倍の用量では胎児死亡及び出生児の早期死亡が観察された（データ参照）。

本剤による治療の適応となる集団における主要な先天性欠損症及び流産の推定バックグラウンドリスクは不明である。すべての妊娠には、先天性欠損、流産、又はその他の有害な転帰に関するバックグラウンドリスクがある。米国の一般人口では、臨床妊娠における主要な先天性欠損症及び流産の推定バックグラウンドリスクは、それぞれ 2%～4% 及び 15%～20% である。

データ

動物でのデータ

妊娠 7 日目から 18 日目までに icatibant を投与したラットを用いた胚・胎児発生試験において、MRHD の 2.7 倍までの用量（母体皮下投与量 25 mg/kg/日までの mg/m^2 に基づく）で、投与に関連した形態異常又は胚・胎児生存率への影響は認められなかった。ラットを用いた受胎能及び初期胚発生試験において、icatibant は MRHD の 7 倍の用量（母体投与量 10 mg/kg/日での AUC に基づく）で、着床前胚損失を増加させた。

妊娠 7 日目から 18 日目までに icatibant を投与したウサギを用いた胚・胎児発生試験において、MRHD の約 0.025 倍以上の用量（母体皮下投与量 0.1 mg/kg 以上での mg/m^2 に基づく）で、早産率及び流産率が上昇した。Icatibant の投与により、MRHD の 13 倍の用量（母体皮下投与量 10 mg/kg/日での AUC に基づく）で、着床前胚損失率が用量依存的に増加するとともに、総着床数及び総生存胎児数が用量依存的に減少した。MRHD の 13 倍までの用量（母体皮下投与量 10 mg/kg/日までの AUC に基づく）で、投与に関連した形態異常は認められなかった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生試験において、妊娠 6 日目から出産後 20 日目までの間、icatibant を 1、3 及び 10 mg/kg/日の用量で皮下投与した。MRHD の 0.5 倍以上の用量（母体皮下投与量 1 mg/kg/日以上での AUC に基づく）で分娩遅延が観察され、MRHD の 2 倍以上の用量（母体皮下投与量 3 mg/kg/日以上での AUC に基づく）で母動物の死亡が認められた。MRHD の 2 倍以上

の用量（母体皮下投与量 3 mg/kg/日以上での AUC に基づく）で、胎児死亡及び出生後 4 日目までの出生児死亡の増加が観察された。また、MRHD の 7 倍の用量（母体皮下投与量 10 mg/kg での AUC に基づく）で、出生児の正向反射の障害及び出生児の被毛の成長の低下が観察された。

Icatibant の皮下投与後に icatibant 及び M2 代謝物が母乳中に検出された。F1 出生児に対する無影響量は、MRHD の 0.5 倍の用量（母体皮下投与量 1 mg/kg/日での AUC に基づく）であった。F0 母体毒性に対する無影響量は決定できなかった。

8.2 授乳

リスクの概要

ヒトの乳汁中への icatibant の移行、母乳育児中の乳児への影響、又は乳汁生産への影響に関するデータはない。Icatibant の皮下投与後にラットの乳汁中に icatibant 及び M2 代謝物が検出された（データ参照）。動物の乳汁中に薬物が検出される場合、その薬物はヒトの乳汁中にも検出される可能性が高い。しかしながら、母乳を介した経口曝露後の乳児において icatibant が全身吸収されるとは予想されない。母乳育児による発育及び健康上の利点については、母体にとっての FIRAZYR の臨床的な必要性、及び FIRAZYR 又は母体の基礎的な状態に起因する、母乳育児を受ける子供への潜在的な悪影響とともに、考慮されるべきである。

データ

動物でのデータ

Icatibant は授乳中のラットの乳汁中に移行し、母体血漿中で測定された濃度をわずかに上回ることもあった。

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 icatibant 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 ヶ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十分な 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 肝機能障害患者への投与

軽度から中等度（Child-Pugh スコア 5～8）の肝機能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〕。

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 カ所の投与部位にそれぞれ 30 mg を皮下投与）の用量を検討した臨床試験における有害事象プロファイルは、1 カ所の投与部位に 30 mg を皮下投与した場合と類似していた。

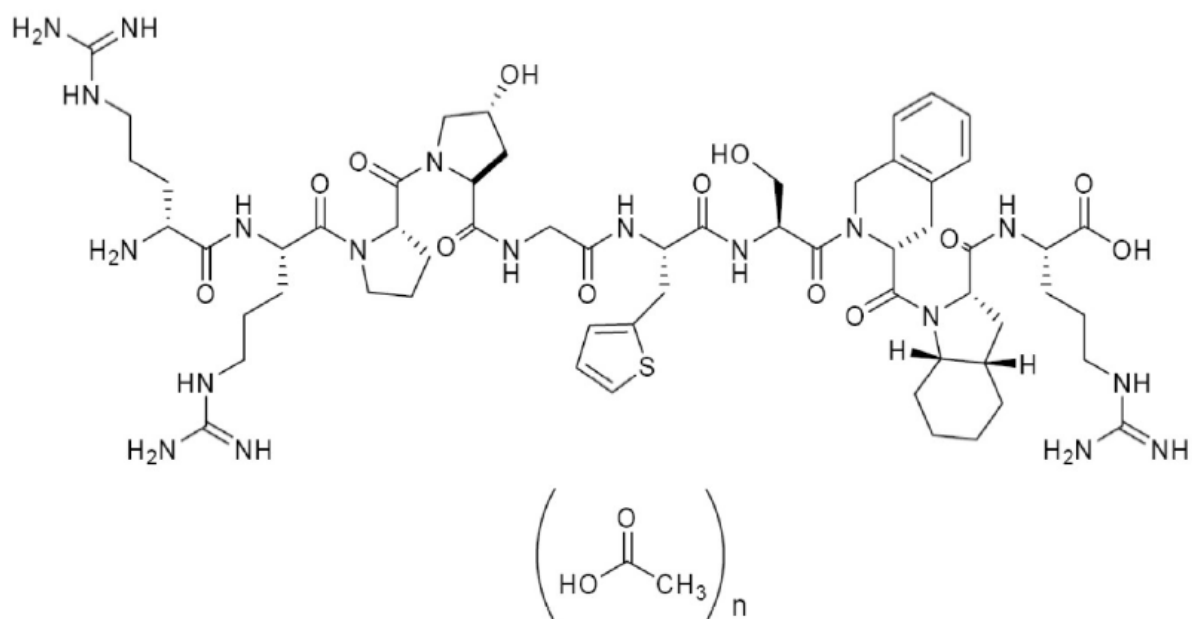
別の臨床試験では、3.2 mg/kg（HAE の治療用量の約 8 倍）の静脈内投与により、健康被験者に紅斑、そう痒及び低血圧が発現した。治療的介入は必要なかった。

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-hydroxypropyl]-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り、1 回のみ使用に限られる。溶液 1 mL 中、icatibant を 10 mg（icatibant 酢酸塩 11.38 mg に相当）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。性状は無色澄明の液である。

溶液は塩化ナトリウム（等張液）、氷酢酸（pH 調整剤）、水酸化ナトリウム（pH 調整剤）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（±

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 icatibant 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

肝機能障害患者への投与

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）の肝機能障害患者（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、幅広い重症度の肝機能障害患者（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、icatibant 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に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 icatibant 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 icatibant 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、卵巣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 ヶ月間投与されたイヌでは、卵巣、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 icatibant 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

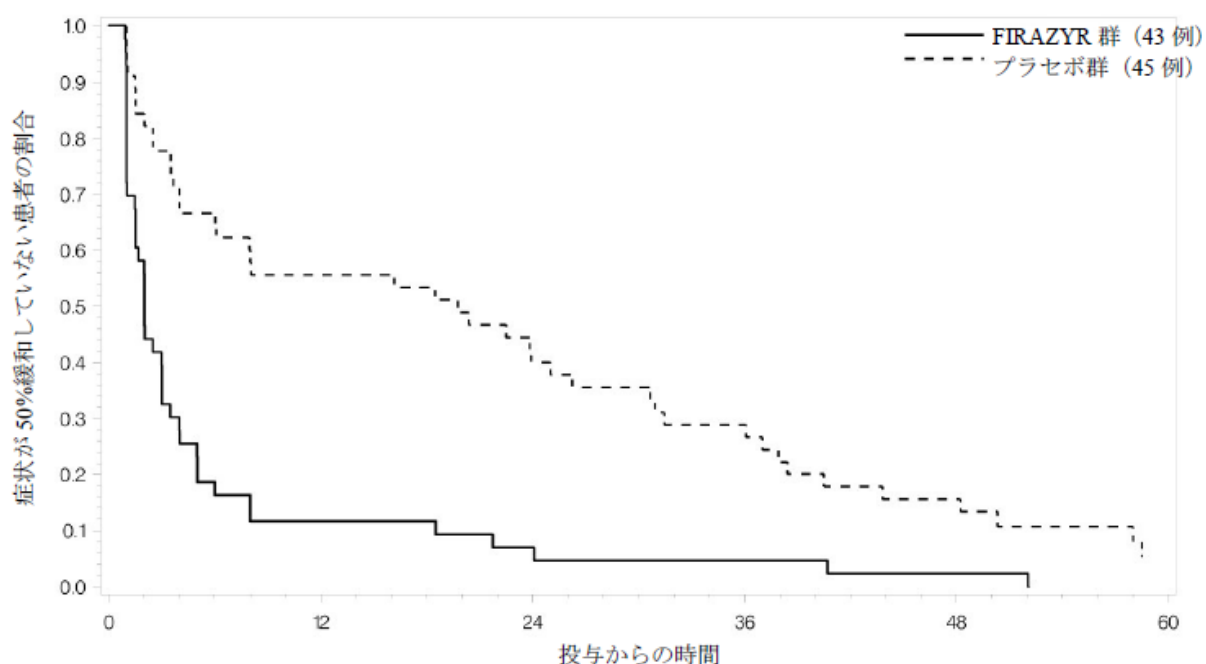
B2 受容体はブラジキニンの心臓保護作用に関与しており、B2 受容体の拮抗作用は、急性虚血後の再灌流中に心血管系へ有害な影響を及ぼす可能性がある。Icatibant は、モルモット摘出心臓の冠血流量を減少させ、また、ラット摘出心臓における虚血後の再灌流性不整脈の延長を引き起こした。麻酔下の心筋梗塞モデルイヌに icatibant を冠動脈内投与した場合、生理食塩水を投与した虚血と比較して、死亡率が 2 倍上昇した。急性虚血に関する臨床経験は限られている。急性冠動脈虚血、不安定狭心症が認められる場合又は脳卒中発症後の数週間は、患者にとってベネフィットが理論的なリスクを上回る場合にのみ本剤を使用す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

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。

咽頭での発作

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、皮下投与用のプレフィルドシリンジであり、1 回のみの使用に限られる。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プ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、プレフィルドシリンジ及びルアーロック式 25 G 注射針が各 1 本入ったカートンとして入手可能である（1 回のみの使用に限られる）。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。各カートンにはプレフィルドシリンジ及びルアーロック式 25 G 注射針が各 1 本入っている（1 回のみの使用に限られる）。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）を読むよう患者に指導すること。

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。

販売：

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

Lexington, MA 02421

FIRAZYR および FIRAZYR ロゴは、Shire Orphan Therapies GmbH の商標または登録商標です。

TAKEDA および TAKEDA ロゴは、武田薬品工業の商標または登録商標です。

© 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved.

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 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（等張液）、氷酢酸（pH 調整剤）、水酸化ナトリウム（pH 調整剤）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（1 回のみの使用に限られる）
 - 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。

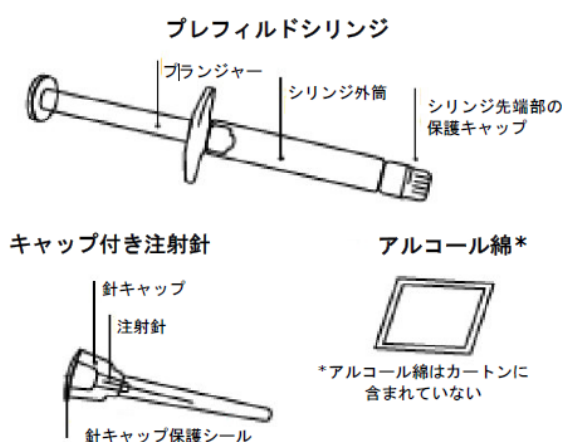


図 A

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。

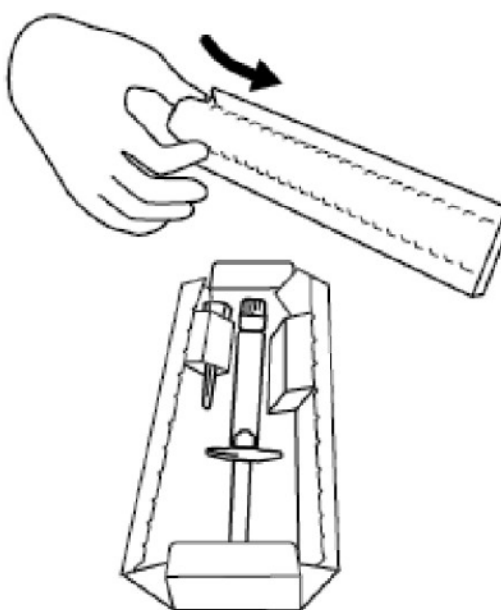


図 B

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。

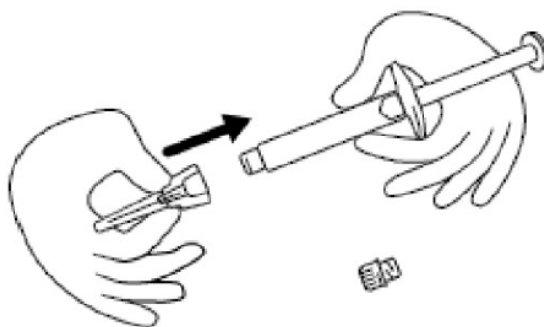


図 D

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。

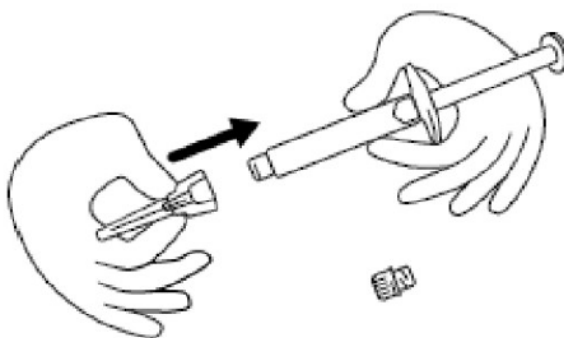
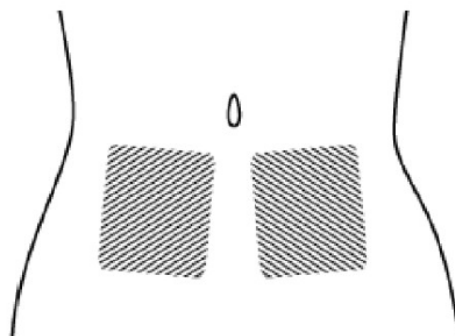


図 E

投与部位の準備

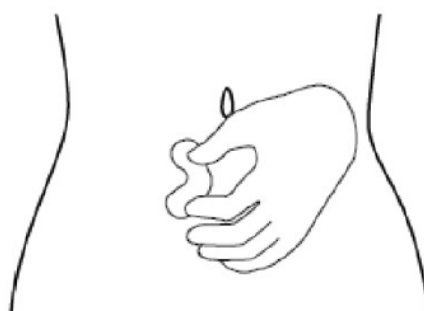
ステップ 6. 投与部位を決める。投与部位は、へそから約 2～4 インチ（5～10 cm）下側の左右いずれかの腹部の皮膚とする。図 F 参照。

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

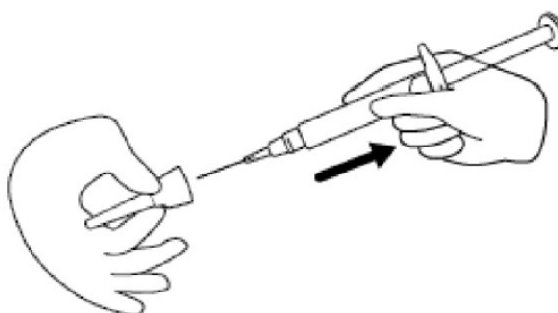
ステップ 7. 投与部位をアルコール綿で消毒し、乾かす。図 G 参照。



図G

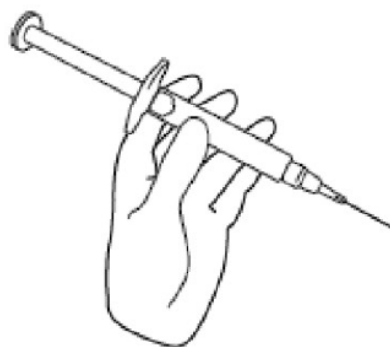
本剤の投与

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。



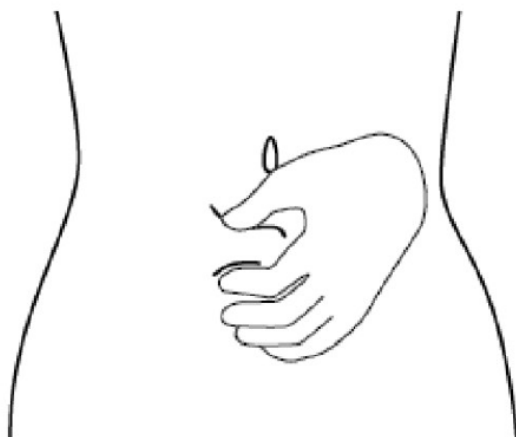
図H

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。



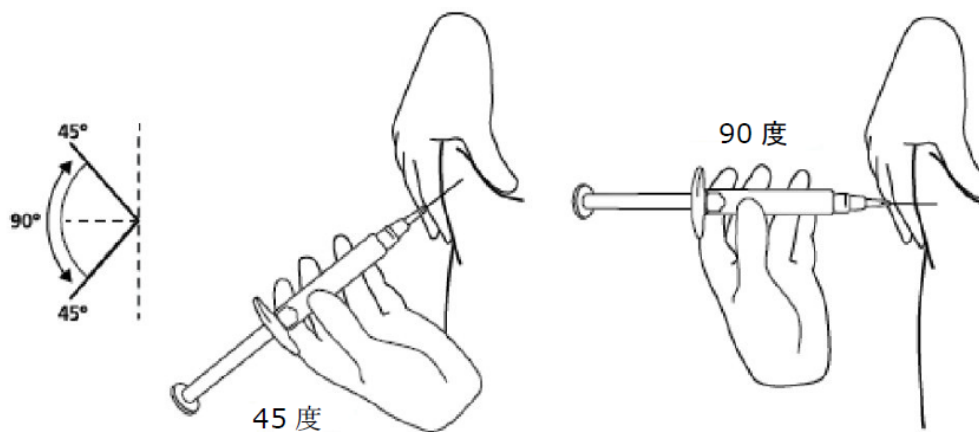
図I

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。



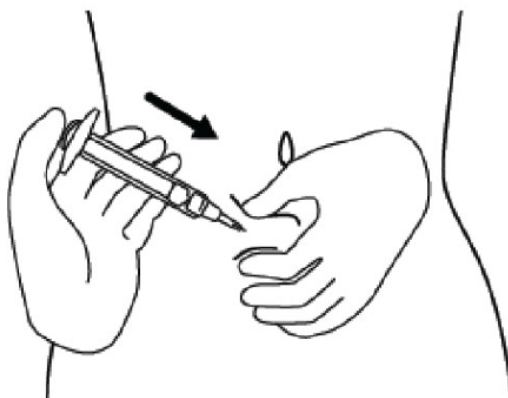
図K

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。



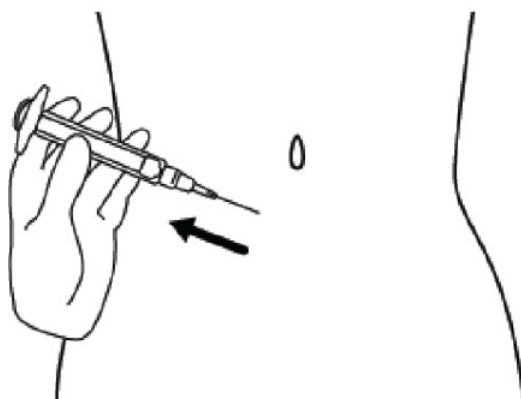
図L

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。

販売：

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

Lexington, MA 02421

FIRAZYR および FIRAZYR ロゴは、Shire Orphan Therapies GmbH の商標または登録商標です。

TAKEDA および TAKEDA ロゴは、武田薬品工業の商標または登録商標です。

© 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved.

2021 年 10 月

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.

Excipient(s) with known effect

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.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol (23 milligrams) of sodium per syringe, so it is essentially 'sodium-free.'

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.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

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 $< 1/10$) <i>(Unknown)</i>	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

Controlled Clinical Study of FIRAZYR vs Tranexamic acid or Placebo: Efficacy Results					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Tranexamic acid		icatibant	Placebo
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		
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
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%.

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.

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.

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

2 years.

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.

Use in the paediatric population

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 Y754, Ireland

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>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 Y754, Ireland

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 Y754, Ireland

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON OF UNIT PACK****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Firazyr 30 mg solution for injection in pre-filled syringe
icatibant

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 3 ml pre-filled syringe contains icatibant acetate equivalent to 30 mg icatibant.
Each ml of the solution contains 10 mg of icatibant.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains: acetic acid glacial, sodium hydroxide, sodium chloride, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
One pre-filled syringe
One 25G needle

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C. Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
D02 Y754, Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/461/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Firazyr 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON OF MULTI-PACK (INCLUDING BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Firazyr 30 mg solution for injection in pre-filled syringe
icatibant

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 3 ml pre-filled syringe contains icatibant acetate equivalent to 30 mg icatibant.
Each ml of the solution contains 10 mg of icatibant.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains: acetic acid glacial, sodium hydroxide, sodium chloride, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
Multipack containing three pre-filled syringes and three 25G needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C. Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
D02 Y754, Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/08/461/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Firazyr 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**INTERMEDIATE CARTON OF MULTI-PACK (WITHOUT BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Firazyr 30 mg solution for injection in pre-filled syringe
icatibant

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 3 ml pre-filled syringe contains icatibant acetate equivalent to 30 mg icatibant.
Each ml of the solution contains 10 mg of icatibant.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains: acetic acid glacial, sodium hydroxide, sodium chloride, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
One pre-filled syringe and one 25G needle.
Component of a multipack, can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C. Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
D02 Y754, Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/461/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Firazyr 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

{BLISTER TRAY LID}

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Firazyr 30 mg solution for injection in pre-filled syringe
icatibant

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Subcutaneous use

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

Firazyr 30 mg
icatibant
sc

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

30 mg/3 ml

6. OTHER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

B. PACKAGE LEAFLET

Package Leaflet: Information for the user

Firazyr 30 mg solution for injection pre-filled syringe icatibant

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Firazyr is and what it is used for
2. What you need to know before you use Firazyr
3. How to use Firazyr
4. Possible side effects
5. How to store Firazyr
6. Contents of the pack and other information

1. What Firazyr is and what it is used for

Firazyr contains the active substance icatibant.

Firazyr is used for treating the symptoms of hereditary angioedema (HAE) in adults, adolescents and children aged 2 years and older.

In HAE levels of a substance in your bloodstream called bradykinin are increased and this leads to symptoms like swelling, pain, nausea, and diarrhoea.

Firazyr blocks the activity of bradykinin and therefore ends the further progression of the symptoms.

2. What you need to know before you use Firazyr

Do not use Firazyr

- If you are allergic to icatibant, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor before taking Firazyr:

- if you are suffering from angina (reduced blood flow to the heart muscle)
- if you have recently suffered a stroke

Some of the side effects connected with Firazyr are similar to the symptoms of your disease. Tell your doctor immediately if you notice that your symptoms of the attack get worse after you received Firazyr

In addition:

- You or your caregiver must be trained on subcutaneous (under the skin) injection technique before you self-inject or your caregiver injects you with Firazyr.
- Immediately after you self-inject Firazyr or your caregiver injects you with Firazyr while you are experiencing a laryngeal attack (obstruction of the upper airway), you must seek medical care in a medical institution.
- If your symptoms are not resolved following one self- or caregiver administered injection of Firazyr, you should seek medical advice regarding additional injections of Firazyr. For adult patients, up to 2 additional injections may be given within 24 hours.

Children and adolescents

Firazyr is not recommended for use in children under 2 years of age or weighing less than 12 kg because it has not been studied in these patients.

Other medicines and Firazyr

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Firazyr is not known to interact with other medicines. If you are taking a medicine known as an Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor (for example: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril) which is used to lower your blood pressure or for any other reason, you should inform your doctor before receiving Firazyr.

Pregnancy and breast feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor before starting to use Firazyr.

If you are breast-feeding you should not breast-feed for 12 hours after you have last received Firazyr.

Driving and using machines

Do not drive or use machines if you feel tired or dizzy as a result of your HAE attack or after using Firazyr.

Firazyr contains sodium

The injection solution contains less than 1 mmol (23 milligrams) of sodium per syringe, so it is essentially 'sodium-free'.

3. How to use Firazyr

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

If you have never received Firazyr previously, your first dose of Firazyr will always be injected by your doctor or nurse. Your doctor will tell you when it is safe for you to go home. After discussion with your doctor or nurse and after training in subcutaneous (under the skin) injection technique, you may be able to inject yourself with Firazyr or your caregiver may inject Firazyr for you when you have an HAE attack. It is important that Firazyr is injected subcutaneously (under the skin) as soon as you notice an attack of angioedema. Your healthcare provider will teach you and your caregiver how to safely inject Firazyr by following the instructions in the Package Leaflet.

When and how often should you use Firazyr?

Your doctor has determined the exact dose of Firazyr and will tell you how often it should be used.

Adults

- The recommended dose of Firazyr is one injection (3 ml, 30 mg) injected subcutaneously (under the skin) as soon as you notice the attack of angioedema (for example increased skin swelling, particularly affecting the face and neck, or increasing tummy pain).
- If you experience no relief of symptoms after 6 hours, you should seek medical advice regarding additional injections of Firazyr. For adults, up to 2 additional injections may be given within 24 hours.
- **You should not have more than 3 injections in a 24 hour period and if you require more than 8 injections in a month, you should seek medical advice.**

Children and adolescents aged 2 to 17 years

- The recommended dose of Firazyr is one injection of 1 ml up to a maximum of 3 ml based on body weight injected subcutaneously (under the skin) as soon as you develop symptoms of an angioedema attack (for example increased skin swelling, particularly affecting the face and neck, increasing tummy pain).
- See section on instructions for use for the dose to inject.
- If you are not sure which dose to inject, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- **If your symptoms get worse or do not improve, you must seek immediate medical help.**

How should Firazyr be administered?

Firazyr is intended for subcutaneous injection (under the skin). Each syringe should only be used once.

Firazyr is injected with a short needle into the fatty tissue under the skin in the abdomen (tummy).

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

The following step-by step instructions are intended for:

- **self-administration (adults)**
- **administration by a caregiver or healthcare professional to adults, adolescents or children aged over 2 years (weighing at least 12 kg).**

The instructions include the following main steps:

- 1) General Information
- 2a) Preparing the syringe for children and adolescents (2-17 years) weighing 65 kg or less
- 2b) Preparing the syringe and needle for injection (all patients)
- 3) Preparing the injection site
- 4) Injecting the solution
- 5) Disposal of the injection material

Step-by-Step Instructions for Injection

1) General Information

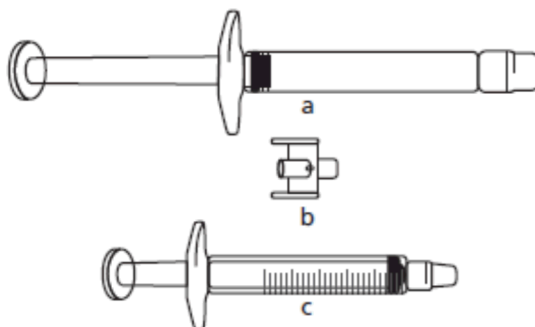
- Clean the work area (surface) to be used before beginning the process.
- Wash your hands with soap and water.
- Open the tray by peeling back the seal.
- Remove the pre-filled syringe from the tray.
- Remove the cap from the end of the pre-filled syringe by unscrewing the cap.
- Put down the pre-filled syringe after unscrewing the cap.

2a) Preparing the syringe for children and adolescents (2-17 years) weighing 65 kg or less:

Important information for healthcare professionals and caregivers:

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

- a) Firazyr pre-filled syringe (containing icatibant solution)
- b) Connector (adapter)
- c) 3 ml graduated syringe



The required injection volume in ml should be drawn up in an empty 3 ml graduated syringe (see table below).

Table 1: Dosage regimen for children and adolescents

Body Weight	Injection Volume
12 kg to 25 kg	1.0 ml
26 kg to 40 kg	1.5 ml
41 kg to 50 kg	2.0 ml
51 kg to 65 kg	2.5 ml

Patients weighing **more than 65 kg** will use the full contents of the pre-filled syringe (3 ml).



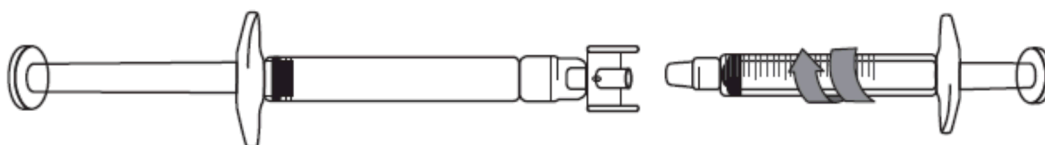
If you are not sure which volume of solution to extract, ask your doctor, pharmacist or nurse

- 1) Remove the caps on each end of the connector.



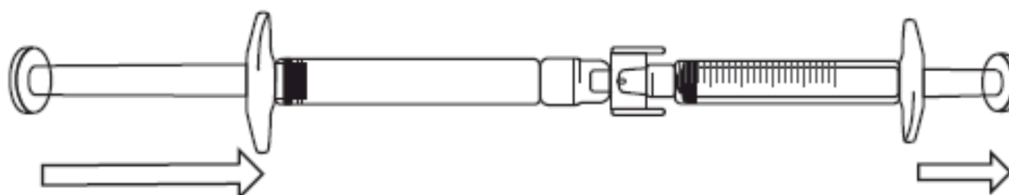
Avoid touching the ends of the connector and syringe tips, to prevent contamination

- 2) Screw the connector onto the pre-filled syringe.
- 3) Attach the graduated syringe to the other end of the connector ensuring that both connections fit securely.

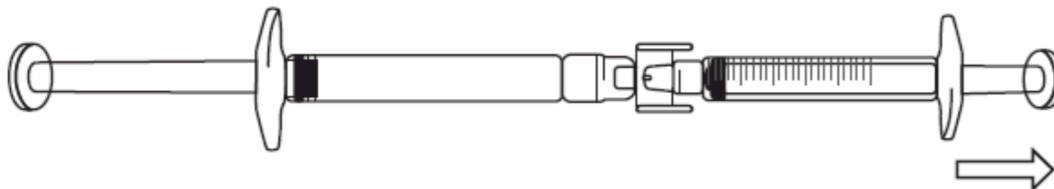


Transferring the icatibant solution to the graduated syringe:

- 1) To start transfer of icatibant solution, push the pre-filled syringe plunger (on far left of below image).



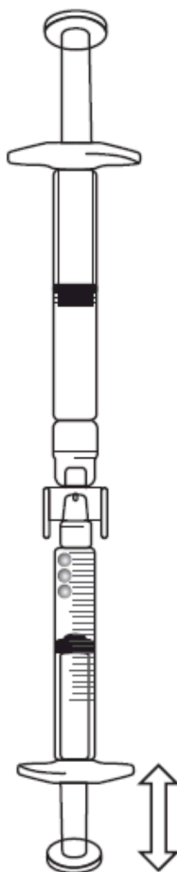
- 2) If the icatibant solution does not begin to transfer to the graduated syringe, pull slightly on the graduated syringe plunger until the icatibant solution starts to flow into the graduated syringe (see below image).



- 3) Continue to push on the pre-filled syringe plunger until the required injection volume (dose) is transferred to the graduated syringe. Refer to table 1 for dosage information.

If there is air in the graduated syringe:

- Turn the connected syringes so that the pre-filled syringe is on top (see below image).



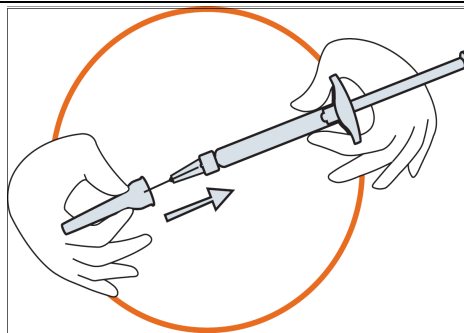
- Push the plunger of the graduated syringe so that any air is transferred back into the pre-filled syringe (this step may need to be repeated several times).
- Withdraw the required volume of icatibant solution.

- 4) Remove the pre-filled syringe and connector from the graduated syringe.
- 5) Discard the pre-filled syringe and connector into the sharps container.

**2b) Preparing the syringe and needle for injection:
All patients (adults, adolescents and children)**

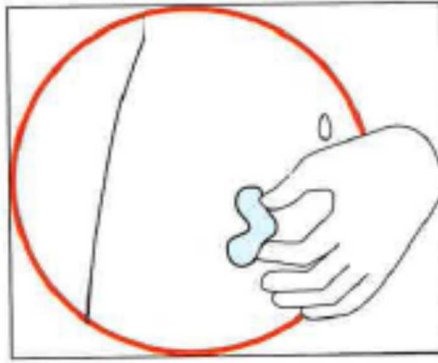


- Remove the needle cap from the blister.
- Remove the seal from the needle cap (the needle should be still in the needle cap).



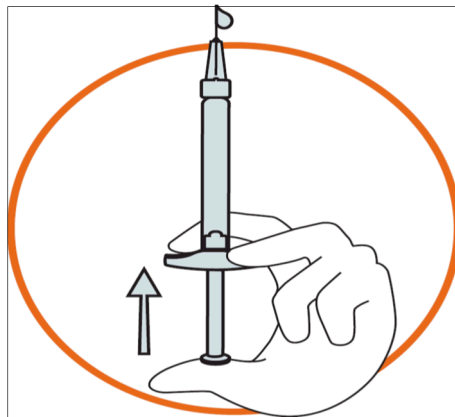
- Grip the syringe firmly. Carefully attach the needle to the syringe containing the colourless solution.
- Screw the syringe on the needle still fixed in the needle cap.
- Remove the needle from the needle cap by pulling the syringe. Do not pull up on the plunger.
- The syringe is now ready for injection.

3) Preparing the injection site



- Choose the injection site. The injection site should be a skin fold on your abdomen approximately 5-10 cm (2-4 inches) below your navel on either side. This area should be at least 5 cm (2 inches) away from any scars. Do not choose an area that is bruised, swollen, or painful.
- Clean the injection site with a rubbing alcohol pad and allow it to dry.

4) Injecting the solution

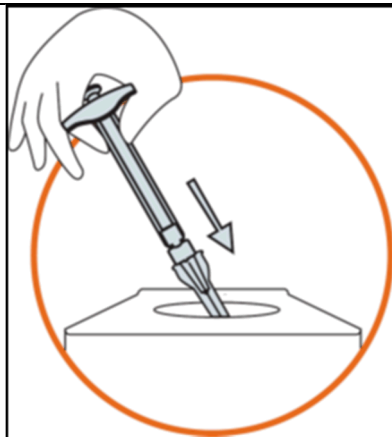


- Hold the syringe in one hand between two fingers with your thumb at the bottom of the plunger.
- Make sure that there is no air bubble in the syringe by pressing the plunger until the first drop appears on the tip of the needle.



- Hold syringe between 45-90 degrees angle to skin with needle facing the skin.
- Keeping the syringe in one hand, use your other hand to gently hold a fold of skin between your thumb and fingers at the previously disinfected injection site.
- Hold the fold of skin, bring the syringe to the skin and quickly insert the needle into the skin fold.
- Slowly push the plunger of the syringe with a steady hand until all the fluid is injected into the skin and no liquid remains in the syringe.
- Press slowly so that this takes approximately 30 seconds.
- Release the skin fold and gently pull the needle out.

5) Disposal of the injection material



- Discard the syringe, needle and needle cap into the sharp container for throwing away waste that might hurt others if not handled properly.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Almost all patients receiving Firazyr will experience a reaction at the site of the injection (such as skin irritation, swelling, pain, itchiness, redness of the skin and burning sensation). These effects are usually mild and clear up without the need for any additional treatment.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

Additional injection site reactions (pressure sensation, bruising, reduced sensation and/or numbness, raised itchy skin rash and warmth).

Common (may affect up to 1 in 10 people):

Feeling sick

Headache

Dizziness

Fever

Itching

Rash

Skin redness

Abnormal liver function test

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):

Hives (urticaria)

Tell your doctor immediately if you notice that the symptoms of your attack get worse after you received Firazyr.

If you get any side effects talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Firazyr

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date stated on the label after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 25°C. Do not freeze.

Do not use this medicine if you notice that the syringe or needle packaging is damaged or if there are any visible signs of deterioration, for example if the solution is cloudy, if it has floating particles, or if the colour of the solution has changed.

Do not throw away any medicines via waste water or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Firazyr contains

The active substance is icatibant. Each pre-filled syringe contains 30 milligrams of icatibant (as acetate). The other ingredients are sodium chloride, acetic acid glacial, sodium hydroxide and water for injection.

What Firazyr looks like and contents of the pack

Firazyr is presented as a clear, colourless solution for injection in a pre-filled glass syringe of 3 ml. Hypodermic needle is included in the pack.

Firazyr is available as a single pack containing one pre-filled syringe with one needle or as a multipack containing three pre-filled syringes with three needles.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 Y754, Ireland
Tel: +800 66838470
E-mail: medinfoemea@takeda.com

Manufacturer

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 Y754, Ireland

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 Y754, Ireland

This leaflet was last revised in .

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: <http://www.ema.europa.eu>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

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。

効果が知られている添加物

添加物一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射剤性状は無色澄明の液である。

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 Firazyr を 1 回 30 mg 皮下注射である。

患者のほとんどは、1 回の発作を治療するためには 1 回の投与で足りる。効果が不十分であるか、症状が再発した場合は、6 時間後にもう一度投与することができる。2 回目の投与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 回目の投与を実施することができる。24 時間以内に、3 回を超えて投与してはならない。

臨床試験では、1 ヶ月間に 8 回を超える投与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 回以上の投与はしていない。

安全性及び有効性は確立していないため、2 歳未満又は体重 12 kg 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。安全性は確立していない（5.2 項参照）。

肝機能障害

肝機能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

腹部に皮下注射することが望ましい。

注射液は投与量に合わせてゆっくりと注入する。

各シリンジは 1 回のみの使用に限られる。

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

介護者による又は自己投与開始の判断は、HAE の診断と治療に関する経験を有する医師のみが実施すること（4.4 項参照）。

成人

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

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。

ナトリウム含有量

シリンジ 1 本あたりのナトリウム含有量は 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的にはナトリウムフリーである。

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。

小児集団

薬物相互作用に関する試験は成人でのみ実施されている。

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。動物試験により、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

ラット及びブイヌを用いて 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-2 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、 $\geq 1/100 \sim < 1/10$)	発疹 紅斑 そう痒症 蕁麻疹
(未知)	
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、 $\geq 1/10$)	投与部位反応*
(よくみられる、 $\geq 1/100 \sim < 1/10$)	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 0.4 mg/kg の用量で、最大用量 30 mg 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、灼熱感及び熱感であった。

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 3 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 2 相試験と 3 つの第 3 相比較対照試験から得た。

第 3 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。その後の 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 3 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 3 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 icatibant 30 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 Icatibant	トラネキサム 酸	FAST-1 Icatibant	プラセボ
ITT 集団の被験者数	36	38	27	29
ベースライン VAS (mm)	63.7	61.5	69.3	67.7
ベースラインから 4 時間までの変化	-41.6	-14.6	-44.8	-23.5
薬剤間の差 (95% CI, p 値)	-27.8(-39.4,-16.2) p<0.001		-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	-54.2	-42.4
薬剤間の差 (95% CI, p 値)	-24.1(-33.6,-14.6) p<0.001		-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)				
全エピソード (N=74)	2.0	12.0	2.5	4.6
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)	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)：				
腹痛	1.6	3.5	2.0	3.3
皮膚腫脹	2.6	18.1	3.1	10.2
皮膚疼痛	1.5	12.0	1.6	9.0
ほぼ完全な症状改善までの時間の中央値 (時間)				
全エピソード (N=74)	10.0	51.0	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)				
全エピソード (N=74)	0.8	7.9	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)				
全エピソード (N=74)	1.5	6.9	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 3 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 0.4 mg/kg、最大 30 mg 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 時間及び 2 時間で、それぞれ患者の約 50%及び 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解明されている。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。

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、CYP1A2 及び 3A4 を誘導しないことが確認されている。

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。

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 曝露量は肝機能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 項参照）。

単回皮下投与（0.4 mg/kg、最高 30 mg 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と関連しており、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 項参照）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

2 年

6.4 保管上の注意

25℃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（25G；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るとは限らない。

6.6 廃棄及びその他取扱いに関する注意

性状は無色澄明の液で、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 30 mg（3 mL）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）
- ・ 3 mL（推奨） graduated syringe

プレフィルドシリンジ及び全ての構成部品は 1 回のみの使用に限られる。

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 3 Miesian Plaza 50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 Y754, Ireland

8. 販売承認番号

EU/1/08/461/001

EU/1/08/461/002

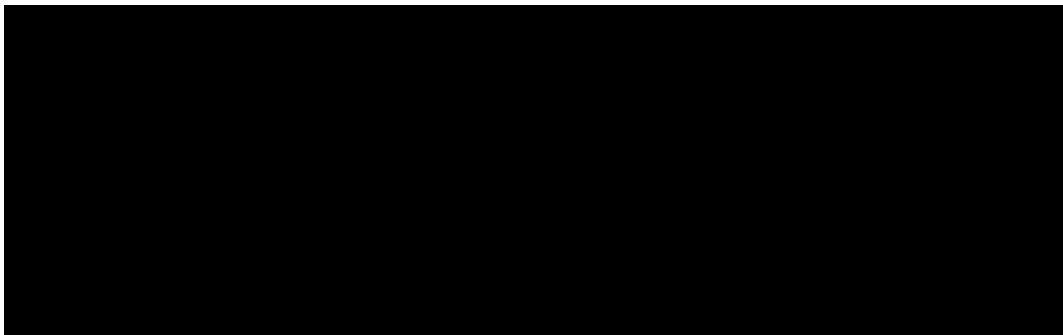
9. 初回承認日／承認更新日

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。



Icatibant

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)



CONFIDENTIAL

2ページ～29ページ目は新薬承認情報提供時に削除した

目次

1.7 同種同効品一覧表	2
--------------------	---

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（フィラジル皮下注 30 mg シリンジ、ベリナート P 静注用 500）	2
--	---

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（フィラジル皮下注 30 mg シリンジ、ベリナート P 静注用 500）

販売名	フィラジル皮下注 30 mg シリンジ	ベリナート P 静注用 500
一般名	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人 C1ーインアクチベーター
会社名	武田薬品工業株式会社	CSL ベーリング株式会社
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 ○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
添付文書改訂日	－	2019 年 10 月改訂

**2019年10月改訂（第22版）
*2019年8月改訂

日本標準商品分類番号

8 7 6 3 4 3

血漿分画製剤(乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤)

特定生物由来製品
処方箋医薬品^(注)

ベリナート® P 静注用 500

パスツリゼーション(液状加熱)——60℃、10時間処理——

Berinert® P I.V. Injection 500

*貯 法：凍結を避けて30℃以下で保存
*使用期限：36箇月、使用の期限は外箱に表示
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22100AMX00056
薬価収載	2009年3月
販売開始	1990年9月
再審査結果	2011年7月
効能追加	2017年3月

0719

BT615

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（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既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成 分		1バイアル中の分量 10mL	備 考
有効成分	人C1-インアクチベーター	500国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、 オーストリア 採血の区分 ^(注) ：非献血
添 加 物	グリシン	100mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	30mg	
	塩化ナトリウム	85mg	

本剤には溶解液として日局注射用水10mLが添付されている。

注）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

本剤は、白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日局注射用水10mL）全量で溶解した場合、1mL中にヒトC1-インアクチベーター50国際単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤となる。

pH：6.5～7.5

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

- 遺伝性血管性浮腫の急性発作
- 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

【用法及び用量】

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。

○遺伝性血管性浮腫の急性発作

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。

○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

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。

【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)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和ともに、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。

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。
- (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。

3. 副作用

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、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）

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、77例中2例にALT（GPT）、ALP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

	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

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

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、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

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。

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。（承認外用法・用量）

【薬物動態】³⁾

遺伝性血管性浮腫患者に本剤を投与したときの最高血中濃度到達時間、血中半減期、回収率、上昇率は以下のとおりである（外国人データ）。

		18歳未満（6例）	18歳以上（19例）
投与量（国際単位/kg）	平均±標準偏差	16.2±4.9	15.2±3.3
最高血中濃度到達時間（hr）	中央値（範囲）	0.6（0.1～2.0）	1.0（0.3～32.0）
血中半減期（hr）		32.9（7.3～70.5）	39.1（19.4～90.4）
回収率（%） ^{注1)}		98.2（69.2～106.8）	74.8（57.2～195.9）
上昇率（%/国際単位/kg） ^{注2)}		2.2（1.7～2.6）	2.0（1.5～5.1）

注1）理論的上昇期待値に対する実測上昇値の百分率

注2）投与後のC1-インアクチベーター活性が最高に達した時点の上昇率

【臨床成績】^{1,2)}

遺伝性血管性浮腫患者のうち急性発作を発症した患者3例に1,000～2,500国際単位を投与した臨床試験において、全症例とも有効以上であった。

【薬効薬理】^{4～6)}

C1-インアクチベーターの作用

C1-インアクチベーターは分子量105kDaの糖蛋白で、補体成分C1r及びC1sの他、血液凝固・線溶系の第XIIa因子、第XIa因子、プラスミン及びカリクレインに対して阻止作用を有する。C1-インアクチベーターは、1対1のモル比で前述の活性物質と複合体を形成することによって、その活性を阻害する。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

500国際単位1バイアル

（日局注射用水 10mL×1バイアル、薬液用両刃針添付）

【主要文献】

- 1）児玉順三 他：診療と新薬，**24**(10)，2041，1987
- 2）笹田昌孝 他：産婦人科の進歩，**42**(1)，124，1990
- 3）Martinez-Saguer, I., et al. : Transfusion, **50**(2)，354，2010
- 4）Agostoni, A., et al. : J. Allergy Clin. Immunol., **114**(3)，S51，2004
- 5）Cicardi, M., et al. : Springer Semin. Immunol., **27**(3)，286，2005
- 6）Davis III, A.E., et al. : Mol. Immunol., **45**(16)，4057，2008

【 文献請求先 】

CSLベーリング株式会社

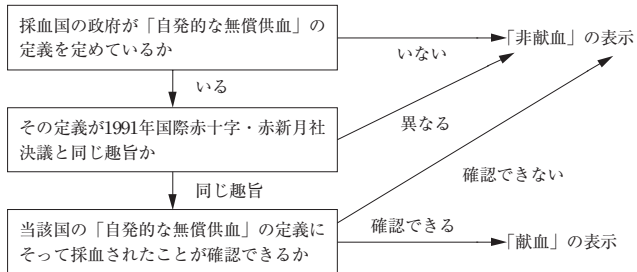
くすり相談窓口

** 〒107-0061 東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号

☎ 0120-534-587

【 献血又は非献血の区別の考え方 】

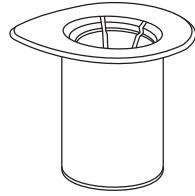
献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



[ベリナートP静注用500の使用方法]

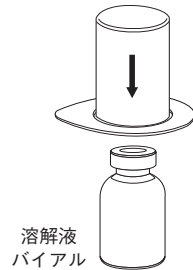
1. 薬剤バイアル及び溶解液バイアルを室温に戻す。両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

2. 溶解器（薬液用両刃針）のシールを完全にはがして開封する。ブリスター包装から取り出さないこと。（図1）



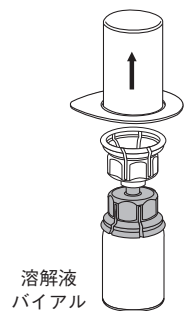
(図1)

3. 溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器をブリスター包装に入れたままの状態を取り、青色側アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺しこむ。（図2）



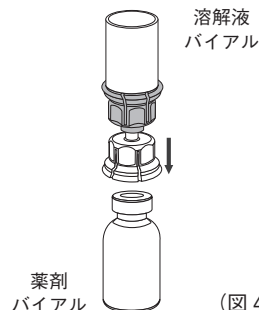
溶解液
バイアル (図2)

4. ブリスター包装の縁をつかみ、ブリスター包装のみを垂直に引き上げ、溶解器から慎重に取り外す。このとき、溶解器を一緒に引き上げないよう注意する。（図3）



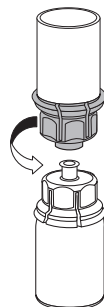
溶解液
バイアル (図3)

5. 薬剤バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器を付けた溶解液バイアルを逆さまにして、バイアル全体をしっかりと握り、溶解器の透明側アダプターの穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む。このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行します。（図4）



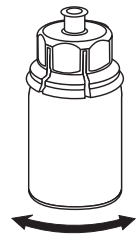
薬剤
バイアル (図4)

6. 片手で青色の部分をつかみ、もう片方の手で透明な部分をつかみ、慎重に回して二つに分ける。（図5）



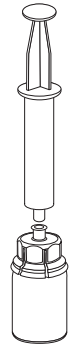
(図5)

7. 透明な部分を付けたまま、薬剤バイアルを泡立てないように緩やかに揺り動かして完全に溶解する。バイアルを振らないこと。（図6）



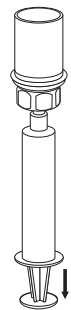
(図6)

8. 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器を溶解器のルアーロックに接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。（図7）



(図7)

9. 注射器のプランジャーを押したまま、薬剤バイアルごと全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。（図8）



(図8)

10. 薬液が注射器の中に移行したら、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態、溶解器を注射器から取り外す。（図9）



(図9)

**製造販売(輸入):

CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目2番3号

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 添付文書（案）	2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠	7
1.8.2.1 効能・効果（案）	7
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠	7
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠	9
1.8.3.1 用法・用量（案）	9
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠	9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	12
1.8.4.1 禁忌	12
1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意	12
1.8.4.3 重要な基本的注意	12
1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意	13
1.8.4.5 副作用	14
1.8.4.6 適用上の注意	15
1.8.4.7 その他の注意	16

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

*20XX 年 XX 月改訂（第 1 版、用法及び用量変更：部会版_2022 年 7 月 4 日）

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

貯法：2～25℃で保存すること
有効期間：18 ヶ月

イカチバント酢酸塩皮下注 フィラジル皮下注30mgシリンジ FIRAZYR subcutaneous injection 30mg syringes

規制区分：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

承認番号

23000AMX00825

販売開始

2018 年 11 月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	フィラジル皮下注 30mg シリンジ
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
性状	無色～淡黄色澄明の液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約 1（日局生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作

* 6. 用法及び用量

通常、成人にはイカチバントとして 1 回 30mg を皮下注射する。
通常、2 歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして 1 回 10～30mg を皮下注射する。
効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔を置いて同用量を追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 3 回までとする。[7.、14.1.4 参照]

* 7. 用法及び用量に関連する注意

2 歳以上の小児に対する 1 回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。[6.、14.1.4 参照]

2 歳以上の小児に対する投与量

体重区分 ^{注)}	投与量（薬液量）
12～25kg	10mg（1.0mL）
26～40kg	15mg（1.5mL）
41～50kg	20mg（2.0mL）
51～65kg	25mg（2.5mL）
66kg 以上	30mg（3.0mL）

注) 体重は小数点以下第一位を四捨五入し整数とする。

8. 重要な基本的注意

8.1 自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

* 8.1.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

8.1.2 シリンジの安全な廃棄方法について指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。

* 8.1.3 本剤の自己投与の適用が可能と判断された患者に対しては、遺伝性血管性浮腫の発作が喉頭に発現した場合、本剤の投与を行った後、直ちに医療機関に受診するよう患者又はその保護者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性虚血性心疾患及び不安定狭心症の患者

虚血状態下ではブラジキニン B2 受容体拮抗作用により、心機能低下と冠血流量減少が生じる可能性がある。

9.1.2 脳卒中後数週間以内の患者

ブラジキニンの後期神経保護作用を弱める可能性がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。動物試験（ラット、ウサギ）では、着床前死亡率、着床後死亡率及び胚・胎児死亡率の上昇、出産遅延が認められた¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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²⁾。

9.7 小児等

* 9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.3、17.1.4 参照]

9.7.2 幼若ラットにイカチバントを連日投与した試験では、雄で包皮分離遅延及び精巣毒性が、イカチバントを投与した雄と交配した非投与の雌で着床前死亡率の高値が認められている¹⁾。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。高齢患者（65 歳以上）では、非高齢患者（18～45 歳）と比較して本剤の全身曝露量が増加する可能性がある。[16.6.2 参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
投与部位	注射部位反応（内出血、血腫、灼熱感、紅斑、知覚低下、刺激感、しびれ感、浮腫、疼痛、不快感、そう痒感、腫脹、じん麻疹、熱感） (96.7%)		
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	じん麻疹
その他		悪心、浮動性めまい、頭痛、発熱、トランスアミナーゼ上昇	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色～淡黄色澄明の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

14.1.2 腹部に注射すること。

14.1.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

* 14.1.4 用量調節が必要な場合は、目盛付きシリンジ及びコネクタを用いて行うこととし、下記に従い必要な薬液量を採取すること。プレフィルドシリンジの残液は、その後の投与に使用せず適切に廃棄すること。[6.、7. 参照]

- (1) コネクタの両端のキャップを取り除き、プレフィルドシリンジにコネクタを固定する。コネクタの反対側に同様に目盛付きシリンジを固定する。
- (2) プレフィルドシリンジのプランジャーを押し、目盛付きシリンジに必要な薬液量を採取する。
- (3) 目盛付きシリンジを取り外し、目盛付きシリンジに注射針を取り付ける。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイ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³⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

* 16.1.1 単回投与

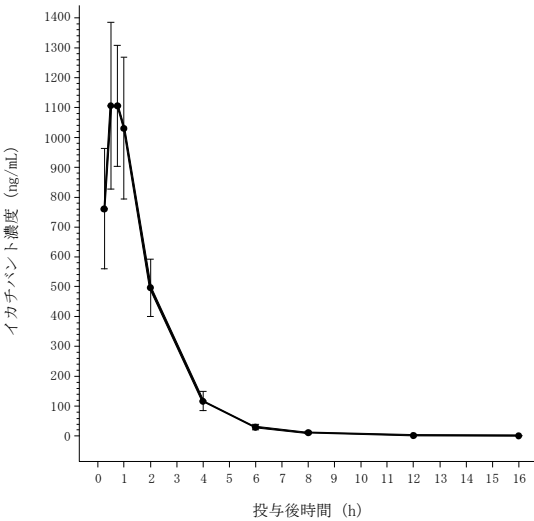
〈健康成人〉

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

薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _∞ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Vz/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]



本剤の血中濃度推移（平均値±標準偏差）

〈小児〉

日本人小児の仮想集団に本剤を体重区分別用量で単回皮下投与したときの、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションに基づく薬物動態パラメータを以下に示す⁵⁾。

薬物動態パラメータ

体重	投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₆ (ng・h/mL)
12～25kg	10mg	778 [476, 1270]	1236 [818, 1876]
26～40kg	15mg	776 [471, 1217]	1385 [925, 2010]
41～50kg	20mg	856 [543, 1287]	1632 [1117, 2372]
51～65kg	25mg	873 [557, 1448]	1734 [1169, 2590]
65kg 超	30mg	907 [594, 1385]	1841 [1274, 2635]

中央値[5%, 95%]

16.1.2 反復投与

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

薬物動態パラメータ

測定時間	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₆ (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	—	—

		1.00]					
3 回目	992 ±245	0.51 [0.50, 0.81]	2,046 ±530	—	1.07 ±0.13	—	—

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [最小値, 最大値]、—: 未算出

16.2 吸収

本剤 30mg 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、約 97% であった⁷⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

In vitro 試験において、本剤のヒト血漿タンパク結合率は 44% であった⁸⁾。

16.4 代謝

本剤は、ペプチド分解酵素によって代謝されると考えられる⁹⁾。

16.5 排泄

本剤の静脈内投与後、未変化体として尿中に排泄される割合は投与量の 10% 未満であった^{10,11)} (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における体内動態

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

16.6.2 性別及び年齢の影響

本剤を女性被験者に投与したとき、平均 AUC₀ 及び平均 C_{max} は男性被験者と比較し、約 26% 増加した。本剤を高齢者 (65～82 歳) に投与したとき、AUC₀ 及び C_{max} は非高齢者 (18～64 歳) と比較し、それぞれ約 59% 及び 36% 増加した¹³⁾ (外国人データ)。^{9.8 参照}

16.7 薬物相互作用

In vitro 試験において、本剤は、主要チトクローム P450 アイソザイム (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) を阻害せず、CYP1A2 及び 3A4 を誘導しなかった¹⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

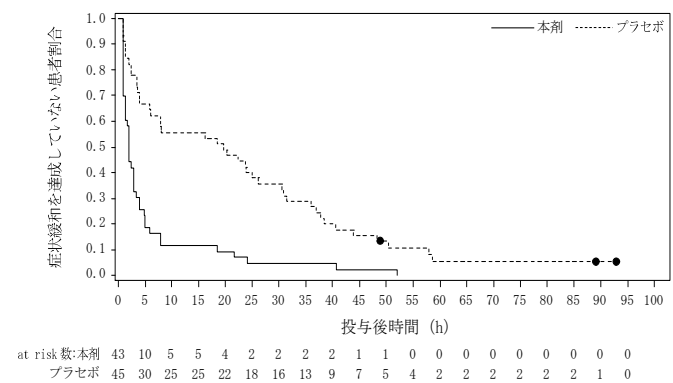
17.1.1 海外第Ⅲ相臨床試験 (成人)

18 歳以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に本剤 30mg を皮下投与したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、喉頭浮腫以外の ITT 集団 [皮膚・腹部の発作] における患者の VAS スコアに基づく症状緩和までの時間 (TOSR) 及び症状緩和をイベントとした Kaplan-Meier プロットは以下のとおりであり、プラセボに対する本剤の有効性が検証された^{15,16)}。

喉頭浮腫以外の ITT 集団 [皮膚・腹部の発作] における患者の VAS スコアに基づく症状緩和までの時間 (TOSR)

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

注) Peto-Peto Wilcoxon 検定、有意水準両側 5%



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

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

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

注) 二重盲検期に無作為化された患者

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験 (成人)

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

注射部位反応を除く副作用は認められなかった^{17,18)}。

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

* 17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験 (小児)

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

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

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

* 17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験 (小児)

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

遺伝性血管性浮腫では、C1 エステラーゼインヒビター (C1-INH) の

欠損や機能低下によりブラジキニンの濃度が上昇する。ブラジキニンはブラジキニン 2 (B2) 受容体と結合し、血管拡張や血管透過性の亢進を引き起こし、血管性浮腫が発症すると考えられている。本剤は B2 受容体に対する選択的な競合的拮抗薬である。

18.2 薬理作用

18.2.1 ブラジキニン受容体拮抗作用

*In vitro*において、イカチバントの B2 受容体親和性 ($K_i=2\text{nM}$) は、ブラジキニン 1 (B1) 受容体に対する親和性 ($K_i=1.2\text{ }\mu\text{M}$) の 600 倍であった²¹⁾。

18.2.2 血管透過性抑制作用

本剤の静脈内投与により、C1-INH 欠損マウスにおいて亢進した血管透過性は抑制された²²⁾。

18.2.3 ブラジキニンに対する阻害作用

本剤の静脈内投与により、ブラジキニンを負荷投与した健康成人において認められた、血圧低下、血管拡張及び反射性頻脈は阻害された²³⁾ (外国人データ)。

19. 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 (Icatibant Acetate) [JAN]

化学名：

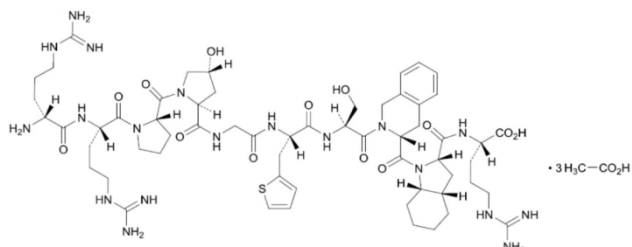
D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-(*R*)-4-hydroxy-L-prolylglycyl-3-(thiophen-2-yl)-L-alanyl-L-seryl-

(*R*)-[(1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)carbonyl]-(2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-[(hexahydroindolin-2-yl)carbonyl]-L-arginine triacetate

分子式： $\text{C}_{59}\text{H}_{89}\text{N}_{19}\text{O}_{13}\text{S} \cdot 3\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

分子量：1, 484. 68

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 遺伝性血管性浮腫の急性発作について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

3.0mL×1 シリンジ

* 23. 主要文献

- 1) イカチバントの非臨床毒性試験成績① (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 6. 6. 6)
- 2) イカチバントの非臨床薬物動態試験成績① (2018 年 9 月 21 日承認、

CTD 2. 6. 4. 6)

- 3) イカチバントの非臨床毒性試験成績② (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 6. 6. 3)
- 4) イカチバントの海外第 I 相試験成績① (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 7. 6. 11)
- 5) イカチバントの薬物動態試験成績 (2022 年 X 月 X 日承認、CTD 2. 7. 2. 3)
- 6) イカチバントの海外第 I 相試験成績② (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 7. 6. 10)
- 7) イカチバントの海外第 I 相試験成績③ (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 7. 6. 1)
- 8) イカチバントの非臨床薬物動態試験成績② (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 6. 4. 4)
- 9) イカチバントの非臨床薬物動態試験成績③ (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 6. 4. 5)
- 10) イカチバントの海外第 I 相試験成績④ (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 7. 6. 2)
- 11) イカチバントの海外第 I 相試験成績⑤ (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 7. 6. 3)
- 12) イカチバントの海外第 II a 相試験成績 (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 7. 6. 8)
- 13) イカチバントの臨床薬理試験成績 (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 7. 2. 2)
- 14) イカチバントの非臨床薬物動態試験成績④ (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 6. 4. 7)
- 15) William R. Lumry, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;Vol.107:529-537.
- 16) イカチバントの海外第 III 相試験成績① (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 7. 6. 16)
- 17) 秀道広, 他. アレルギー. 2018;67(2):139-147.
- 18) イカチバントの国内第 III 相試験成績① (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 7. 6. 20)
- 19) イカチバントの海外第 III 相試験成績② (2022 年 X 月 X 日承認、CTD 2. 7. 6. 3)
- 20) イカチバントの国内第 III 相試験成績② (2022 年 X 月 X 日承認、CTD 2. 7. 6. 2)
- 21) イカチバントの非臨床薬理試験成績 (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 6. 2. 2)
- 22) E. D. Han Lee, et al. Immunology Letters. 2003;Vol. 89:155-160.
- 23) イカチバントの海外第 I 相試験成績⑥ (2018 年 9 月 21 日承認、CTD 2. 7. 6. 5)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

フィラジル皮下注 30 mg シリンジの添付文書〔2020 年 10 月改訂（第 4 版）〕の新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

1.8.2.1 効能・効果（案）

イカチバント酢酸塩（以下、本剤）の 2 歳以上の小児での効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

遺伝性血管性浮腫の急性発作

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

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。

本剤は、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、カリクレインー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。本剤を 30 mg 含有する製剤である「フィラジル皮下注 30 mg シリンジ」は、成人の HAE 患者に対する治療薬として 2018 年 9 月に製造販売承認を取得している。

一方、本剤の小児開発では、2 歳以上 18 歳未満の小児 HAE 患者に対する用法・用量の追加を目的として、XXXXXXXXXX相談（XXXXXXXXXX）（XXXX 年 XX 月 XX 日、受付番号 XXXXXX）の結果を踏まえて実施した日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）の試験成績に加え、外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験（HGT-FIR-054）及び小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）並びに日本人成人患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（SHP-FIR-301）の試験成績を外挿することにより評価した。日本人小児患者における安全性については、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）及び外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）の試験成績を用いて評価した。

その結果、2 歳以上 18 歳未満の日本人小児 HAE 患者に対する本剤の有効性が認められ、安全性に問題はみられなかった。

以上より、効能・効果を「遺伝性血管性浮腫の急性発作」と設定した。

本剤の効能・効果の根拠となる臨床試験成績の概要を以下に示した。

TAK-667-3001 試験では、2 例の被験者が計 4 回の発作に対して本剤が投与された。有効性評価項目である発作症状緩和までの時間〔治験薬投与から各症状のスコアがいずれも悪化することなく、かつ複合症状スコア（平均値）が治験薬投与前と比べて 20%以上の改善を示し

た最初の時点までの時間〕は、思春期前 1 例で 1.0 時間、思春期／思春期後 1 例で 0.9 時間であった。1 例が 2 回目及び 3 回目の発作に対して本剤が投与されたが、発作症状緩和までの時間はいずれも 1.0 時間であり、1 回目の投与の結果と同様に、有効性が認められた(2.7.3.2.1)。また、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった(2.7.4.2.1)。

HGT-FIR-086 試験では、有効性評価項目である発作症状緩和までの時間〔治験薬投与から各症状のスコアがいずれも悪化することなく、かつ複合症状スコア（平均値）が治験薬投与前と比べて 20%以上の改善を示した最初の時点までの時間〕の中央値（95%CI）は 1.0 時間（[1.0, 1.1]時間）であり、早期からの発作症状緩和が認められた(2.7.3.2.2)。また、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった(2.7.4.2.1)。

HGT-FIR-054 試験では、有効性評価項目である発作症状緩和までの時間（複合 VAS スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態）の中央値（95%CI）は本剤群で 2.0 時間（[1.5, 3.0]時間）、プラセボ群で 19.8 時間（[6.1, 26.3]時間）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった（ $p<0.001$ ）。本剤を反復投与した 5 回目までの発作において、発作症状緩和までの時間の中央値は 1.9 時間～2.1 時間の範囲であり、1 回目の結果と同様に、有効性が認められた(2.7.3.2.3)。また、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。(2.7.4.2.1)。

HGT-FIR-301 試験では、有効性評価項目である発作症状緩和までの時間（複合 VAS スコアが治験薬投与前から 50%以上低下した状態）の中央値（95%CI）は 1.75 時間（[1.00, 2.50]時間）であり、早期からの発作症状緩和が認められた(2.7.3.2.4)。また、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。(2.7.4.2.1)。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

フィラジル皮下注 30 mg シリンジの添付文書〔2020 年 10 月改訂（第 4 版）〕の新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容からの変更点を下線で示し、変更点に関して設定根拠を記載した。

1.8.3.1 用法・用量（案）

本剤の 2 歳以上の小児での用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

通常、成人にはイカチバントとして 1 回 30 mg を皮下注射する。
通常、2 歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして 1 回 10～30 mg を皮下注射する。
効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔において同用量を追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 3 回までとする。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

1.8.3.2.1 用法

（1）1 回あたりの発作に対する再投与について

2018 年 9 月に国内で承認された本剤の用法及び用量は「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。」である。本剤 30 mg の単回皮下投与による効果持続時間は約 6 時間と推定されており、6 時間の間隔で 3 回投与したときに蓄積性がみられず、安全性に特段の問題はみられなかったため、1 回の発作（初回投与後 48 時間以内の発作症状）に対して 6 時間の間隔での投与を可能とした。

TAK-667-3001 試験でも同様に、少なくとも 6 時間以上の間隔をあけ、1 回の発作に対して初回投与を含めて最大 3 回までの投与を可能としていたが、1 回の発作に対して本剤を複数回投与した被験者はいなかった。外国人成人患者を対象とした海外第 3 相比較対照試験

（HGT-FIR-054）では、本剤の単回投与で症状緩和が十分でなかった患者に、1 回の発作に対して最大 3 回までの投与を可能としていたが、ほとんどの発作は単回皮下投与で治療可能であった。外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）試験では、本剤単回皮下投与後、少なくとも 6 時間後まで有効性が持続しており、安全性に問題はみられなかった。なお、国内で実施中の使用成績調査で適応外ではあるものの登録された小児患者 1 例で、1 回の発作に対して本剤 30 mg を 2 回投与した結果、安全性に問題はみられず、追加投与により症状が消失した。

以上より、本剤の再投与により発作症状緩和が期待されることから、本剤の製造販売後においても、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追加投与することとし、24 時間あたりの投与回数は 3 回までとした。

（2）自己投与及び小児用投与セットを用いた投与について

本剤は発作時に発作症状緩和のために緊急投与される注射剤であることから、製造販売後における小児に対する投与方法は、成人と同様に、医療従事者による投与に加えて、医療従事者の管理指導の下に、患者又は介護者による投与（自己投与）も想定している。

そのため、日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001）の投与方法は、「発作発現後 12 時間以内に治験実施施設で医療従事者、又は医療従事者の監督下で被験者本人若しくは家族等の介護者が投与する。」とし、治験担当医師が妥当と判断し、患者及び代諾者の了承が得られた場合は教育訓練を行ったうえで、被験者本人又はその家族等の介護者が医療従事者の監督下で投与することを可能とした。また、体重 65 kg 以下の小児患者では用量調節が必要になることから、製造販売後では海外で使用されている小児用投与セットと同等のものを使用する予定のため、TAK-667-3001 試験では同小児用投与セットを用いて投与した。

その結果、2 例 4 件の小児用投与セットを用いた自己投与が実施され、有効性が確認でき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。なお、自己投与実施者に対するアンケートでは、いずれの実施者からも問題なく自己投与できたとの意見が得られ、利便性及び満足度について特段の懸念はみられなかった。なお、最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）（調査単位期間：2020 年 7 月 12 日～2021 年 7 月 11 日、累積推定患者曝露：約 783,434 人）においても、投与方法の違いによる副作用等の発現状況に関する情報は集積していない（5.3.6-1）。

以上より、本剤の製造販売後でも成人と同様に、医療従事者による投与に加えて、医療従事者の管理指導の下に、患者又は介護者による自己投与を可能とし、添付文書「8. 重要な基本的注意」に注意喚起することとした。また、小児用投与セットを用いて用量調節したうえで投与することも可能とし、添付文書「14. 適用上の注意」に注意喚起することとした。

1.8.3.2.2 用量

TAK-667-3001 試験では、投与量を海外で既に承認されている体重区分別の用量と同一とし、小児用投与セットを用いて用量調節したうえで本剤を投与（自己投与）した結果、有効性が確認され、安全性に問題はみられなかった。この体重区分別の用量は、HAE の発作を治療するための最小有効量である 0.4 mg/kg を投与量とした HGT-FIR-086 試験結果及び体重区分別の用量で投与した時の母集団薬物動態解析を含む臨床薬物動態評価により裏付けられている。

また、各被験者の血漿中薬物濃度を用いて実施した母集団薬物動態解析では、推定した薬物動態パラメータと参照集団における薬物動態パラメータに大きな違いはなかった（2.7.2.3.2、2.7.2.3.3）。

日本人小児患者に対する用量の検討にあたり、参照集団における既存データ（外国人成人患者及び小児患者、並びに日本人成人患者を対象とした臨床試験の結果）を日本人小児患者へ外挿可能であり、TAK-667-3001 試験で既存の治療反応性と類似した結果が得られたことから（2.7.3.3.2.3）、国内小児でも海外で既に承認されている体重区分別の用量と同一の用量で有用性が認められると考えられた。

さらに、日本人小児患者に体重区分別の投与量で本剤を皮下投与したときの本剤の広範な曝露量を、母集団薬物動態解析モデルを用いた Modeling & Simulation のアプローチを用いて推定した結果、本剤の日本人小児患者の推定曝露量は、参照集団で症状緩和作用がみられた曝露量と大きく異ならなかった（2.7.2.3.4）。

以上より、本剤の製造販売後における用量は実際の医療現場における使用状況を考慮し、
「2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回10～30 mgを皮下注射する。」
としたうえで、海外で既に承認されている体重区分別の用量を目安として用いることとした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

フィラジル皮下注 30 mg シリンジの添付文書〔2020 年 10 月改訂（第 4 版）〕の新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容からの変更点を下線（実線）で示し、変更点に関して設定根拠を記載した。なお、新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から記載整備した点については下線（点線）で示す。

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

2 歳以上の小児に対する 1 回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。〔6.、14.1.4 参照〕

2 歳以上の小児に対する投与量

<u>体重区分注</u>	<u>投与量（薬液量）</u>
12～25 kg	10 mg（1.0 mL）
26～40 kg	15 mg（1.5 mL）
41～50 kg	20 mg（2.0 mL）
51～65 kg	25 mg（2.5 mL）
66 kg 以上	30 mg（3.0 mL）

注）体重は小数点以下第一位を四捨五入し整数とする。

1.8.4.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

2 歳以上の小児に対しては、体重区分別の投与量を目安として投与することがより適切であることから設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

8.1 自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

8.1.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管

理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

8.1.2 シリンジの安全な廃棄方法について指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。

8.1.3 本剤の自己投与の適用が可能と判断された患者に対しては、遺伝性血管性浮腫の発作が喉頭に発現した場合、本剤の投与を行った後、直ちに医療機関に受診するよう患者又はその保護者に指導すること。

1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

8.1.1 小児患者の保護者が投与する場合に対応した文言を追記した。また、それに伴い記載整備した。

8.1.2 新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

8.1.3 小児患者の保護者が投与する場合に対応した文言を追記した。

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1. 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1. 急性虚血性心疾患及び不安定狭心症の患者

虚血状態下ではブラジキニン B2 受容体拮抗作用により、心機能低下と冠血流量減少が生じる可能性がある。

9.1.2. 脳卒中後数週間以内の患者

ブラジキニンの後期神経保護作用を弱める可能性がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット、ウサギ）では、着床前死亡率、着床後死亡率及び胚・胎児死亡率の上昇、出産遅延が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

9.7.1. 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。 [17.1.3、17.1.4 参照]

9.7.2. 幼若ラットにイカチバントを連日投与した試験では、雄で包皮分離遅延及び精巣毒性が、イカチバントを投与した雄と交配した非投与の雌で着床前死亡率の高値が認められている。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。高齢患者（65歳以上）では、非高齢患者（18～45歳）と比較して本剤の全身曝露量が増加する可能性がある。 [16.6.2 参照]

1.8.4.4.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性虚血性心疾患及び不安定狭心症の患者

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

9.1.2 脳卒中後数週間以内の患者

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

9.5 妊婦

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

9.6 授乳婦

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

9.7 小児等

9.7.1 小児患者を対象とした国内外第3相非盲検試験（TAK-667-3001試験及びSHP-FIR-086試験）では2歳以上を対象としたため、設定した。また、それに伴い参照項を追記し、項立てした。

9.7.2 項立てを除き、新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

9.8 高齢者

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

1.8.4.5 副作用

1.8.4.5.1 副作用（案）

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
投与部位	注射部位反応（内出血、血腫、灼熱感、紅斑、知覚低下、刺激感、しびれ感、浮腫、疼痛、不快感、そう痒感、腫脹、じん麻疹、熱感）（96.7%）		
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	じん麻疹
その他		悪心、浮動性めまい、頭痛、発熱、トランスアミンアーゼ上昇	

1.8.4.5.2 副作用の設定根拠

11.1 重大な副作用

項番号の付与を除き、新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

11.2 その他の副作用

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から、2020 年 10 月に自主改訂として「じん麻疹」を追記した。その他、記載整備として分類を変更した。日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（以下、TAK-667-3001 試験）で本剤を投与された被験者は 2 例であり、既承認の国内外の第 3 相臨床試験における被験者合計 121 例と比べ少ないことから、TAK-667-3001 試験は併合せず、TAK-667-3001 試験での副作用の発現状況を検討した。その結果、TAK-667-3001 試験でみられた副作用のうち、新たに追記すべき事象はないと判断した。また、外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086）についても同様に検討し、新たに追記すべき事象はないと判断した。

1.8.4.6 適用上の注意

1.8.4.6.1 適用上の注意（案）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色～淡黄色澄明の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

14.1.2 腹部に注射すること。

14.1.3 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

14.1.4 用量調節が必要な場合は、目盛付きシリンジ及びコネクタを用いて行うこととし、下記に従い必要な薬液量を採取すること。プレフィルドシリンジの残液は、その後の投与に使用せず適切に廃棄すること。〔6、7参照〕

（1）コネクタの両端のキャップを取り除き、プレフィルドシリンジにコネクタを固定する。コネクタの反対側に同様に目盛付きシリンジを固定する。

（2）プレフィルドシリンジのプランジャーを押し、目盛付きシリンジに必要な薬液量を採取する。

（3）目盛付きシリンジを取り外し、目盛付きシリンジに注射針を取り付ける。

1.8.4.6.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

14.1.2 記載整備を除き、新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

14.1.3 新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

14.1.4 用量調節に用いる目盛付きシリンジ及びコネクタの使用、並びに残液の廃棄について記載した。

1.8.4.7 その他の注意

1.8.4.7.1 その他の注意（案）

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイ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、卵巢の小型化、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。

1.8.4.7.2 その他の注意の設定根拠

15.2 非臨床試験に基づく情報

新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容から変更はない。

目次

1.9 一般的名称に係る文書	2
----------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 28 年 7 月 14 日付薬生薬審発 0714 第 2 号により以下のとおり通知された。

(日本名) イカチバント酢酸塩

(英 名) Icatibant Acetate

(化学名)

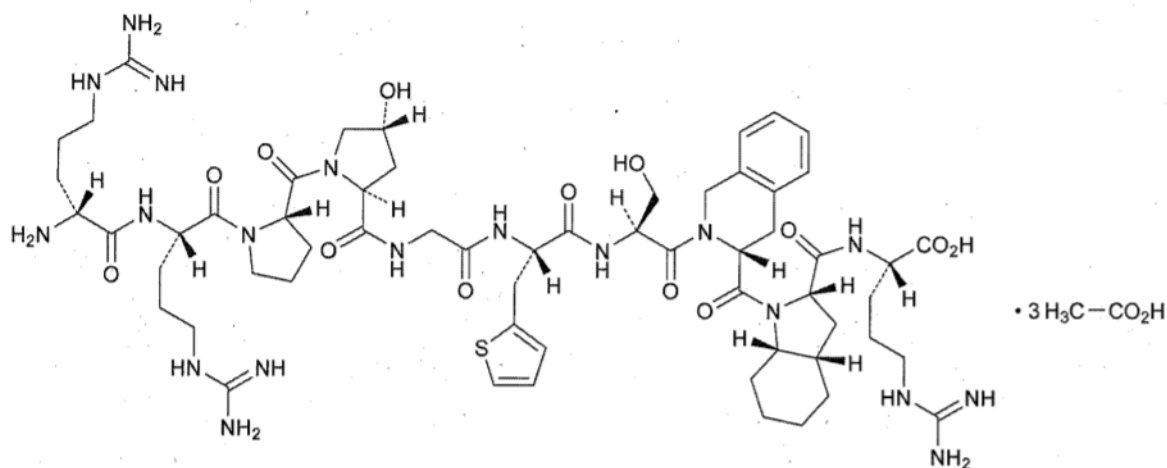
[日本名]

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]-(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

[英名]

D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-(*R*)-4-hydroxy-L-prolylglycyl-3-(thiophen-2-yl)-L-alany
l-L-seryl-(*R*)-[(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)carbonyl]-(2*S*,3*aS*,7*aS*)-[(hexahydroi
ndolin-2-yl)carbonyl]-L-arginine triacetate

(構造式)



C₅₉H₈₉N₁₉O₁₃S•3C₂H₄O₂

(2) INN

icatibant [Recommended INN: List33, page138, WHO Drug Information, Vol.7, No.3, 1993]

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
------------------------------	---

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）	3
表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）	5

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

【現行】

フィラジル皮下注 30 mg シリンジの毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを表 1.10-1 に示す。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

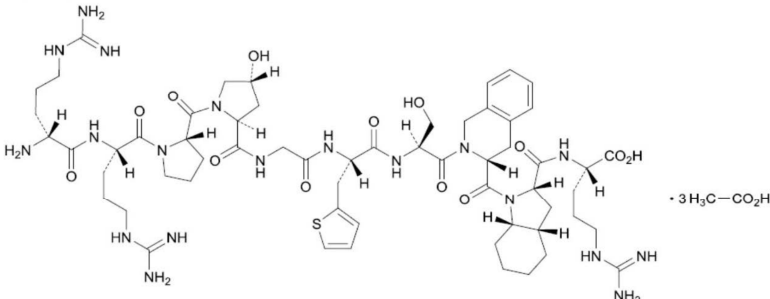
化学名・別名	D-アルギニル-L-アルギニル-L-プロリル-(R)-4-ヒドロキシ-L-プロリルグリシル-3-(チオフェン-2-イル)-L-アラニル-L-セリル-(R)-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)カルボニル]-(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)-[(ヘキサヒドロインドリン-2-イル)カルボニル]-L-アルギニン三酢酸塩 (別名：イカチバント酢酸塩)					
構造式						
効能・効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作					
用法・用量	通常、成人にはイカチバントとして1回 30 mg を皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔をおいて1回 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（3.0 mL）中、イカチバント酢酸塩 34.14 mg（イカチバントとして 30.00 mg）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		雄雌：614～767		
		静脈内		雄雌：30.7～48.3		
	ラット	皮下		雄雌：>1227		
		静脈内		雄雌：12.3～19.2		
		静脈内（インフュージョン）		雄：>100		
	イヌ	静脈内		雄：>10		
		静脈内（インフュージョン）		雄：>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	雄雌：<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・リンパ球枯渇、副腎の重量増加・束状帯肥大、骨髓造血組織割合の低下、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、精囊の小型化・貯留分泌液減少、精囊の小型化・胚上皮変性・ジストロフィー性精細管内鉾質沈着、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

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）（続き）

毒性（続き）	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	26	3、10、30	雄雌：<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、脾臓の髄外造血低下、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、精囊の小型化・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	雄雌：<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	雄雌：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（臨床検査値異常を含む） 7 / 8 = 87.5%					
	副作用の種類					例数
	注射部位反応					
	紅斑					7
	腫脹					7
	熱感					4
会社	武田薬品工業株式会社 製剤：輸入					

【追加】

フィラジル皮下注 30 mg シリンジの用法用量変更に係る追加の毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを表 1.10-2 に示す。

表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

化学名・別名																					
構造式																					
効能・効果																					
用法・用量	通常、成人にはイカチバントとして 1 回 30mg を皮下注射する。 <u>通常、2 歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして 1 回 10～30mg を皮下注射する。</u> 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<u>同用量</u>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。 (下線部：変更箇所)																				
劇薬等の指定																					
市販名及び有効成分・分量																					
毒性																					
副作用	1. 日本人小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-667-3001 試験） 注射部位反応以外の副作用は認められなかった。 注射部位反応は、2 例いずれにおいても認められた。1 例は、初回投与時に紅斑、2 回目投与時に紅斑及び腫脹が認められた。3 回目投与時には認められなかった。1 例は初回投与時に紅斑、腫脹及び熱感が認められた。 2. 外国人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（HGT-FIR-086 試験） 注射部位反応以外の副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 1 / 32 = 3.1% <table> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> <tr> <td>口内乾燥</td><td>1</td></tr> <tr> <td>疲労</td><td>1</td></tr> </table> 初回投与時の注射部位反応発現率 29 / 32 = 90.6% <table> <tr> <th>注射部位反応の種類</th><th>例数</th></tr> <tr> <td>紅斑</td><td>27</td></tr> <tr> <td>腫脹</td><td>22</td></tr> <tr> <td>熱感</td><td>10</td></tr> <tr> <td>温感</td><td>10</td></tr> <tr> <td>皮膚の疼痛</td><td>7</td></tr> <tr> <td>そう痒</td><td>4</td></tr> </table>	副作用の種類	例数	口内乾燥	1	疲労	1	注射部位反応の種類	例数	紅斑	27	腫脹	22	熱感	10	温感	10	皮膚の疼痛	7	そう痒	4
副作用の種類	例数																				
口内乾燥	1																				
疲労	1																				
注射部位反応の種類	例数																				
紅斑	27																				
腫脹	22																				
熱感	10																				
温感	10																				
皮膚の疼痛	7																				
そう痒	4																				

表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）（続き）

副作用（続き）	2 回投与時の注射部位反応発現率 9 / 9 =100.0%	
	注射部位反応の種類	例数
	紅斑	9
	腫脹	7
	熱感	4
	温感	3
	皮膚の疼痛	6
	そう痒	5
	3 回投与時の注射部位反応発現率 8 / 9 =88.9%	
	注射部位反応の種類	例数
	紅斑	8
	腫脹	7
	熱感	2
	温感	3
	皮膚の疼痛	3
	そう痒	3
会社		

1.12 添付資料一覧

TAK-667 (小児)

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書									
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									
該当なし									
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									
該当なし									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	A10216M-SHP667	Validation of a UPLC/MS/MS Method for the Quantitation of Icatibant and Metabolites Icatibant-M1 and Icatibant-M2 in Lithium Heparin Human Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価	-
5.3.1.4-2	RQFH2	Quantitation of Icatibant, Icatibant-M1, and Icatibant-M2 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価	-
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									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
該当なし									
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
該当なし									
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									
該当なし									
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-1	TGRD-PMX-ICATI-2567	Population PK and Exposure-Response Analysis of Icatibant in Japanese Pediatric Patients with HAE	-	-		海外	-	評価	提出
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
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									
該当なし									

1.12 添付資料一覧

TAK-667 (小児)

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
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									
5.3.5.1-1	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	-	2009年7月 ～2012年7月	Australia, Canada, Hungary, Israel, Mexico, Romania, Russia, South Africa, Turkey, Ukraine, USA	海外	-	参考	-
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	TAK-667-3001	A Multicenter, Open-Label, Non-randomized Phase 3 Study to Assess the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Icatibant (TAK-667) in Japanese Children and Adolescents with Acute Attacks of Hereditary Angioedema	-	2021年1月 ～2021年7月	Japan	国内	-	評価	提出
5.3.5.2-2	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	-	2012年1月 ～2018年3月	the United States, Germany, Israel, Spain, Argentina, Australia, Austria, Canada, Colombia, Hungary, and Italy	海外	-	評価	提出
5.3.5.2-3	SHP-FIR 301	An Open-Label Study of Icatibant in Japanese Subjects with Acute Attacks of Hereditary Angioedema	-	2015年3月 ～2016年2月	Japan	国内	-	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	-	TAK-667 Integrated Summary of Efficacy-1	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-2	-	TAK-667 Integrated Summary of Efficacy-2	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-3	-	TAK-667 Integrated Summary of Efficacy-5	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-4	-	TAK-667 Integrated Summary of Efficacy-6	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.4 その他の試験報告書									
該当なし									
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	-	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT For Icatibant (12 July 2020-11 July 2021)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	-	-	-	社内資料	参考	-
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1 症例一覧表									
5.3.7.1-1	HGT-FIR-054	症例一覧表	-	2009年7月 ～2012年7月	Australia, Canada, Hungary, Israel, Mexico, Romania, Russia, South Africa, Turkey, Ukraine, USA	海外	-	参考	-
5.3.7.1-2	TAK-667-3001	症例一覧表	-	2021年1月 ～2021年7月	Japan	国内	-	評価	提出

1.12 添付資料一覧
TAK-667（小児）

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.3.7.1-3	HGT-FIR-086	症例一覧表	-	2012年1月 ～2018年3 月	the United States, Germany, Israel, Spain, Argentina, Australia, Austria, Canada, Colombia, Hungary, and Italy	海外	-	評価	提出
5.3.7.1-4	SHP-FIR 301	症例一覧表	-	2015年3月 ～2016年2 月	Japan	国内	-	参考	-
5.3.7.2 臨床検査値変動図									
該当なし									
5.4 参考文献									
5.4-1	-	Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema.	Bork K, Ressel N	-	-	-	Transfus Apher Sci	-	-
5.4-2	-	WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema	Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al	-	-	-	World Allergy Organ J	-	-
5.4-3	-	Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency	Bork K, Hardt J, Witzke G	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	-	-
5.4-4	-	Asphyxiation by Laryngeal Edema in Patients With Hereditary Angioedema	Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W	-	-	-	Mayo Clin Proc	-	-
5.4-5	-	The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression	Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT	-	-	-	Allergy Asthma Proc	-	-
5.4-6	-	The quality of life of Hereditary Angioedema patients in Japan : A patient reported outcome survey	Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Iwamoto K, Hide M	-	-	-	Japanese Journal of Allergology	-	-
5.4-7	-	The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema	Kessel A, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Köhalmi KV, Engel-Yeger B	-	-	-	Pediatr Allergy Immunol	-	-
5.4-8	-	Stress and psychological factors in the variable clinical phenotype of hereditary angioedema in children: a pilot study	Freda MF, Savarese L, Bova M, Galante A, De Falco R, De Luca Picione R, et al	-	-	-	Pediatr Allergy Immunol Pulmonol	-	-
5.4-9	-	Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan	Ohsawa, I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H, et al	-	-	-	Ann Allergy Asthma Immunol	-	-
5.4-10	-	Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency	Farkas H	-	-	-	Allergy Asthma Clin Immunol	-	-
5.4-11	-	Recurrent abdominal pain due to hereditary angioedema	Janardhanan D, Nair S, Subramanian TS	-	-	-	Indian J Pediatr	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5.4-12	-	Clinical practice. Hereditary angioedema	Zuraw BL	-	-	-	N Engl J Med	-	-
5.4-13	-	Hereditary Angioedema in Japan: Genetic Analysis of 13 Unrelated Cases	Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, Yoshizawa S, Maehara J, Shono E, et al	-	-	-	Am J Med Sci	-	-
5.4-14	-	The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update	Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al	-	-	-	Allergy	-	-
5.4-15	-	Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond	Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	-	-
5.4-16	-	The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency	Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, et al	-	-	-	Orphanet J Rare Dis	-	-
5.4-17	-	Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management	Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP	-	-	-	Ann Intern Med	-	-
5.4-18	-	International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency	Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al	-	-	-	Allergy	-	-
5.4-19	-	Self-administration of icatibant for the treatment of angioedema attacks: findings from the Icatibant Outcome Survey	Maurer M, Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Grumach AS, Botha J, et al	-	-	-	JSA/WAO Joint Congress 2020	-	-
5.4-20	-	Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe	Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al	-	-	-	Orphanet J Rare Dis	-	-
5.4-21	-	Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits	Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS	-	-	-	Eur J Dermatol	-	-
5.4-22	-	Icatibant Treatment of Acute Attacks in Pediatric Patients With Hereditary Angioedema: Findings From the Icatibant Outcome Survey	Andresen I, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Grumach AS, et al	-	-	-	Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2019	-	-