

**アディノベイト静注用キット  
250/500/1000/1500/2000/3000  
に係る  
医薬品リスク管理計画書**

**武田薬品工業株式会社**

## アディノベイト静注用キット 250/500/1000/1500/2000/3000 に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アディノベイト静注用キット 250/500/1000/1500/2000/3000	有効成分	ルリオクトコグアルファ ペゴル (遺伝子組換え)
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87634
提出年月日		令和6年3月19日	

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
インヒビターの発生	なし	なし
ショック、アナフィラキシー		

1.2 有効性に関する検討事項	
なし	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査 (手術時投与)

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2017年12月5日	薬効分類	87634
再審査期間	①～③、⑤ 2017年12月5日～2024年3月27日 ④、⑥ 2018年6月13日～2024年3月27日	承認番号	① 22900AMX00991000 ② 22900AMX00992000 ③ 22900AMX00993000 ④ 23000AMX00475000 ⑤ 22900AMX00994000 ⑥ 23000AMX00476000
国際誕生日	2015年11月13日		
販売名	① アディノベイト静注用キット 250 ② アディノベイト静注用キット 500 ③ アディノベイト静注用キット 1000 ④ アディノベイト静注用キット 1500 ⑤ アディノベイト静注用キット 2000 ⑥ アディノベイト静注用キット 3000		
有効成分	ルリオクトコグアルファペゴル（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1バイアル中に、ルリオクトコグアルファペゴル（遺伝子組換え）を①250国際単位、②500国際単位、③1000国際単位、④1500国際単位、⑤2000国際単位、⑥3000国際単位含有する用時溶解して用いる注射剤		
用法及び用量	<p>本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。</p> <p>通常、1回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 40～50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を 3～7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4～7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。</p> <p>12 歳未満の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 40～60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を 3～4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。</p>		
効能又は効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	<p>1. 2020年10月1日に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社から製造販売承認を承継した。</p> <p>2. 2018年6月13日にアディノベイト静注用キット 1500、同 3000 の剤形について、製造販売承認を取得した。</p>		

	3. 2023年6月26日に定期投与時における投与頻度選択の用法及び用量について、承認事項一部変更承認を取得した。
--	---

## 変更の履歴

### 前回提出日

令和5年10月2日

### 変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスク「インヒビターの発生」及び「ショック、アナフィラキシー」の追加の医薬品安全性監視活動として設定していた「使用成績調査」の削除。
2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」において、「追加の医薬品安全性監視活動」の「使用成績調査」に関する記載を削除。
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」において、「追加の医薬品安全性監視活動」の「使用成績調査」の「実施状況」及び「報告書の作成予定日」の変更。

### 変更理由：

1. ~3. 使用成績調査が終了したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
<b>インヒビターの発生</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の完了した臨床試験 6 試験（261101 試験、261201 試験、261202 試験、261204 試験、261302 試験及び 261303 試験、以下、6 試験）（対象：小児及び成人の治療歴のある重症血友病 A 患者）において、第 VIII 因子に対するインヒビターの発生に関連する有害事象（第 VIII 因子抑制）は 261303 試験の強化治療*群で 0.3%（1/360 例）に認められた。</p> <p>なお、現在実施中の臨床試験（261203 試験）（対象：6 歳未満の治療歴のない重症血友病 A 患者）において、インヒビターの発生**が 11 例に認められている（2022 年 11 月 12 日時点）。</p> <p>インヒビターの発生により本剤の薬効低下又は薬効欠如に至る可能性もある。そのような場合、急性出血が発現し、関節、筋肉、粘膜、体腔及び中枢神経系へ影響を与える可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>*：投与量については目標第 VIII 因子活性のトラフ値を 8%～12%に維持する投与量を、投与間隔については 1 日おきを基本とし、被験者の個々の薬物動態に応じて異なる投与間隔で投与（本剤の承認用法・用量外）</p> <p>**：インヒビターの発生（インヒビター力価が 0.6 ベセスダ単位以上）を最初に確認してから 2 週間以内に 2 回目の採血を行い、中央検査機関でインヒビターの発生が再度確認された場合</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。              特定使用成績調査（手術時投与）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>日常的に本剤を臨床使用した場合のインヒビターの発生状況、患者背景に関する情報を幅広く収集するため。なお、インヒビターの発生が認められた場合には、自発報告・特定使用成績調査の症例を含め可能な限り詳細な情報を収集するとともに、本剤の安全性について評価・検討を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「8. 重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、当該事象に関する情報を記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<b>ショック、アナフィラキシー</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>6 試験において、ショック、アナフィラキシーに関連する有害事象（アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック等）は認められなかったが、国内外の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー関連事象の症例が報告されている。</p> <p>本剤投与による外因性のタンパク製剤への免疫反応として、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックを含む過敏症反応の発現が想定され、これら事象によって重篤な病状に陥り、生命を脅かす可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。              特定使用成績調査（手術時投与）</li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>日常的に本剤を臨床使用した場合のショック、アナフィラキシーや過敏症反応の発現状況、患者背景に関する情報を幅広く収集するため。なお、ショック、アナフィラキシーや過敏症反応の発現が認められた場合には、自発報告・特定使用成績調査の症例を含め可能な限り詳細な情報を収集するとともに、本剤の安全性について評価・検討を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、当該事象に関する情報を記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

<b>重要な潜在的リスク</b>	
	該当なし

<b>重要な不足情報</b>	
	該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし
------

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（手術時投与）	
<p><b>【安全性検討事項】</b>            インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシー</p> <p><b>【目的】</b>            手術又は抜歯等その他の侵襲的処置の周術期における臨床使用実態下での本剤の安全性及び有効性について調査する。</p> <p><b>【実施計画】</b>            調査期間：2021年6月～2023年12月31日            患者登録期間：2021年6月～2023年8月31日            予定症例数：10例（ただし、手術件数として15件とする。）                ※目標症例数に達した場合も、患者登録期間の終了時まで各施設での症例登録を継続する。</p> <p>対象患者：本調査開始日以降に手術・処置時に本剤の投与を受けた血液凝固第VIII因子欠乏患者            実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は、原則として、周術期管理*の開始時から完了時まで。                *周術期管理：術前、術中、術後の投与から手術治療の完了までの管理</p> <p>調査項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 患者背景（血友病Aの重症度、血液凝固第VIII因子インヒビター発現歴、既往歴・合併症、手術時投与以外の本剤投与歴、手術前の血友病A治療等）</li> <li>2) 手術内容（術式、手術施行日時、術中出血量等）</li> <li>3) 本剤の投与状況〔投与量、投与開始日（時）、投与終了（又は中止）日（時）〕</li> <li>4) 併用薬の投与状況</li> <li>5) 臨床的に意義のある臨床検査値の変動〔血液凝固第VIII因子活性（FVIII:C）、血液凝固第VIII因子インヒビター、血液凝固第VIII因子回収率〕</li> <li>6) 有害事象</li> <li>7) 有効性（術中及び術後の止血効果）</li> </ol> <p><b>【実施計画の根拠】</b>            ・血友病患者の手術症例数や手術の内容に関する全国の統計は少ないが、商用データベースを用いて血友病A患者の手術件数は年間約120件と推定した。これを基に患者登録期間、手術時投与における本剤の推定シェア率（約7%）を勘案し、目標症例数を「10例」と設定した。            なお、「アドベイト特定使用成績調査 手術時（抜歯を含む）」において58例74件の手術症例が収集され、12歳未満の患者における手術は11件であったことから、予定症例数10例のうち12歳未満の患者は2例程度、手術件数は15件（大手術11件、小手術4件）が収集可能と推定される。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b>            安全性定期報告時及び再審査申請時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b>            節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。            ・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。</p>	



- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否（調査の継続、新たな調査の実施等）について検討を行う。</li><li>・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。</li></ul> |
|--|

1) 平成 27 年（2015）人口動態統計（確定数）の概況. 2016 年 12 月 14 日閲覧.

<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/>

2) 厚生労働省委託事業 『血液凝固異常症全国調査 平成 27 年度報告書』公益財団法人エイズ予防財団発行. 9-10

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

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

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

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始 6 ヶ月後	終了	作成済（2017年1月提出）
使用成績調査	目標症例数： PTPs：140例 PUPs：25例	安全性定期報告時及び再審査申請時	終了	
		中間報告書作成時		作成済（2023年3月提出）
		最終報告書作成時		作成済（2024年2月提出）
特定使用成績調査（手術時投与）	目標症例数：10例	安全性定期報告時及び再審査申請時	実施中	再審査期間満了（2024年3月）から3ヶ月以内（再審査申請時）

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし
------

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	終了