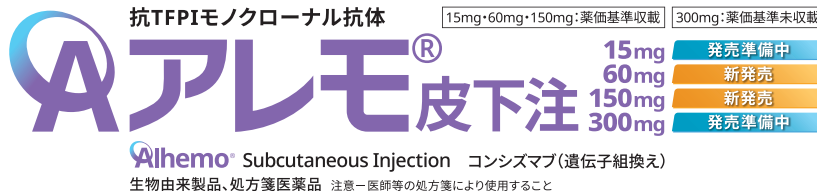


アレモ[®] 投与中の注意事項



適応拡大*

* アレモ[®]は、2024年6月より「先天性血友病患者における出血傾向の抑制」として効能又は効果を改め、血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターの有無によらず¹⁾先天性血友病患者さんにご使用いただけるようになりました。

** アレモ[®]の効能又は効果は「先天性血友病患者における出血傾向の抑制」、効能又は効果に関連する注意は「本剤は、血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターの有無によらず有効性が確認されている。」です。

1. 警告

- 1.1 本剤の臨床試験において重篤な血栓塞栓性事象の発現が複数例に認められている。観察を十分に行い、血栓塞栓性事象が疑われる場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し、血栓塞栓性事象の兆候や症状について十分説明すること。[8.1、8.3.1、9.1.2、11.1.2参照]
- 1.2 本剤は血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。[8.1、9.1.2、11.1.2参照]
- 1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に危険性を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。

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既往歴のある患者

Contents

1. 安全性検討事項 血栓塞栓症	P2
2. アレモ [®] 治療におけるリスク低減策	P10
3. アレモ [®] 投与中の出血エピソード発現に関わるチェックリスト	P16
4. アレモ [®] 投与忘れに対する対応	P17
5. アレモ [®] の中和抗体	P22
6. アレモ [®] の取扱いに関する注意	P23
7. 患者向けRMP資料のご紹介	P24
[参考] アレモ [®] 切り替え前の半減期延長型の血液凝固第Ⅷ因子製剤、血液凝固第Ⅸ因子製剤、 抗血液凝固第Ⅸa/X因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体の半減期	P25

1. 安全性検討事項 血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由¹⁾

血栓塞栓症は、血管や心臓で形成された血栓が血流を介して他の血管を閉塞する状態を指します。血栓塞栓症は突然発症し、場合によっては重篤で生命を脅かす可能性があります。

アレモ[®]は、コンシズマブの過剰な薬理作用による血栓塞栓症の潜在的なリスクがあり、2つの第Ⅲ相臨床試験(4311試験、4307試験)において3例^{*}の被験者から5件の重篤な血栓塞栓性事象が報告されたため、血栓塞栓症を「重要な特定されたリスク」と設定しました。

※ 本申請のカットオフ以降2024年3月時点で、4307試験の血友病A患者(60歳超、男性、高血圧の既往あり)に新たな脳梗塞が1件認められたが(転帰:回復したが後遺症あり)、治験担当医師により本剤との因果関係は否定された(データ固定前の情報に基づく)。

本剤における血栓塞栓性事象発現率²⁾

本剤の臨床試験における血栓塞栓性事象発現率は1.1%であり、本剤の電子添文【11.1 重大な副作用】では以下のように記載されています。

【11.副作用(抜粋)】

11.1 重大な副作用

11.1.2 血栓塞栓性事象(1.1%)

観察を十分に行い、血栓塞栓性事象が疑われる場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、8.1、8.3.1、9.1.2参照]

【8.重要な基本的注意(抜粋)】

8.2 活性型第Ⅶ因子製剤の投与は本剤投与開始12時間前までに、活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は本剤投与開始48時間前までに中止すること。半減期標準型の第Ⅶ因子製剤及び第Ⅸ因子製剤の定期的な投与は、本剤投与開始24時間前までに中止すること。半減期延長型など、その他の製剤から本剤へ切替える場合には、切替え前の製剤の半減期を考慮すること。

1) アレモ皮下注 医薬品リスク管理、2) アレモ[®]皮下注電子添文(2024年6月作成(第2版))、3) 佐藤 勇一郎: Jpn. J. Obstet. Gynecol. Neonatal Hematol. 28(2): 25-30, 2019、4) Subramaniam S et al.: Thromb Res 220: 35-47, 2022、5) Grutters J C, du Bois R M: Eur Respir J 25(5): 915-927, 2005、6) Matsushita T et al.: N Engl J Med 389(9) Supplement (Protocol): 783-794, 2023【利益相反: 本研究はノボ ノルディスク社の支援により実施した。著者にノボ ノルディスク社の社員が含まれる。】、7) 社内資料: 4307試験、治験実施計画書

本剤使用における血栓塞栓性事象に対する注意事項²⁾

アレモ[®]による治療では、血栓塞栓性事象を予防する施策として以下の注意事項が設定されました。

対象となる患者	血栓塞栓性事象に対する事象 ²⁾
先天性血友病患者（インヒビター ^{注1} 保有の有無に関わらない）	● 血栓塞栓性事象の既往又は危険因子を有する患者については、治療上の有益性と危険性を十分考慮すること ● 患者に対し、血栓塞栓性事象の兆候や症状について十分説明し、理解を得た上で投与を開始すること ● 大手術（下表参照）が必要な場合には、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。大手術時の使用経験は限られているため、通常は大手術時には本剤による治療を中断することが望ましい ● 小手術（下表参照）時に本剤の用量を調節する必要はない ● 組織因子が過剰に発現している状態（進行したアテローム性疾患、癌、挫滅、敗血症、炎症病態[※]など）では、本剤投与により血栓塞栓性事象又は播種性血管内凝固症候群（DIC）のリスクが高まる可能性がある ● 妊娠可能な女性、妊婦又は妊娠している可能性のある女性において、血栓形成が流産を誘発するリスクがあること³⁾に注意すること
インヒビター ^{注1} を保有する先天性血友病患者	● rFVIIaの投与は本剤投与開始12時間前までに、aPCC及びFVIIa/FXの投与は本剤投与開始48時間前までに中止すること
インヒビター ^{注1} を保有しない先天性血友病患者	● 半減期標準型のFVII及びFIXの定期的な投与は、本剤投与開始24時間前までに中止すること。半減期延長型のFVII及びFIXなど、その他の製剤から本剤へ切替える場合には、切替え前の製剤の半減期を考慮すること（P25をご参照ください）。

※ COVID-19⁴⁾、肺炎⁵⁾ 注) インヒビター：血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビター

略語：rFVIIa=遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤、aPCC=活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤、FVIIa/FX=乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤、FVII=血液凝固第Ⅶ因子製剤、FIX=血液凝固第Ⅸ因子製剤

大手術及び小手術の定義^{6),7)}

大手術 ^{注)}	3回以上のバイパス止血療法 ⁶⁾ 又は補充療法 ⁷⁾ が必要となる、及び／又は下記の1つ以上に該当する侵襲的な手術手技 ○体腔を開ける ○間葉の隔壁（例えば、胸膜、腹膜又は硬膜）を超える ○筋膜の切開 ○臓器の摘出 ○正常構造を外科的に変化させる
小手術	皮膚、粘膜又は浅部結合組織のみへの侵襲的な手術手技 ○皮下組織への中心静脈アクセスデバイス（ポート、中心静脈カテーテル、ポンプ及び他の中心静脈アクセス）の埋め込み ○皮膚生検 ○単純な歯科処置 ○耳チューブ／ドレーンの挿入 ○包皮切除

注) 大手術が必要な場合には、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。大手術時の使用経験は限られているため、通常は大手術時には本剤による治療を中断することが望ましい。他の凝固因子製剤による治療介入前の中断期間の決定は、以下を参考に、患者の臨床状態及び出血リスクに基づいて個別に行うこと。

第Ⅲ相臨床試験（4307試験及び4311試験）では、臨床試験中に大手術を行う前には、本剤の治療を休止することとしていた。限られた経験に基づき、大手術の少なくとも4日前には本剤を休止することを推奨している。

他の凝固因子製剤による治療介入前の中断期間については、データがないため同様の推奨はできないが、コンシズマブ血漿中濃度（C_{trough}）の幾何平均は1回の投与忘れ直後から低下し始め、連続した7回の投与忘れ後には非常に低い値まで低下すると考えられる。また、本剤を投与した患者の91.2%及び97.8%が、それぞれ連続した4回の投与忘れ及び7回の投与忘れで血漿中濃度（C_{trough}）が200ng/mL未満となる。また、*in vitro* 及び *ex vivo* における薬物間相互作用試験では、本剤と凝固因子製剤（rFVIIa、遺伝子組換えFVII又はFIX）あるいは活性型プロトロンビン複合体（aPCC）製剤との間に、臨床的に関連する薬物間相互作用の兆候は認められていない。

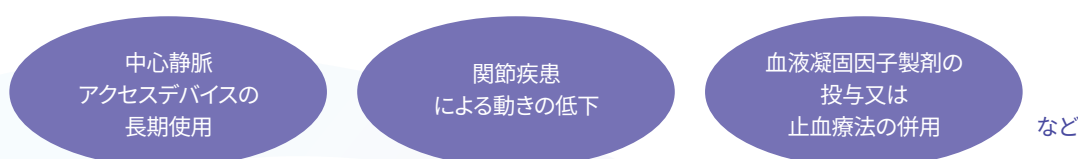
血栓塞栓性事象のリスク因子¹⁾

血栓塞栓性事象の発現には複数の因子が関与しています。血栓塞栓性事象の発現リスクを高める可能性がある因子は以下のとおりです。

一般集団(非血友病)のリスク因子



血友病患者におけるリスク因子



第Ⅲ相臨床試験(4311試験²⁾及び4307試験³⁾)で確認した除外基準

第Ⅲ相試験	除外基準
4311試験、 4307試験共通 ²⁾	●試験薬及び関連製剤の成分への過敏症を有する又はその疑いがある ●過去に本試験に参加したことがある(ただし、治験依頼者の判断による試験中断によってスクリーニング不適になった患者を除く) ●半減期の5倍以内又はスクリーニングから30日以内(いずれか長い期間)に既承認又は未承認の治験薬を使用する臨床試験に参加した ●スクリーニング時の血小板が$100 \times 10^9/L$以下 ●スクリーニング時のフィブリノゲン値が基準値下限未満 ●スクリーニング時にAST及び/又はALTが基準値上限の3倍を超え、かつ、総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超える肝機能障害を有する ●スクリーニング時の血清クレアチニンに基づく推算糸球体濾過量(eGFR)が$30 \text{ mL/min/1.73m}^2$以下の腎機能障害を有する ●先天性血友病以外の先天性又は後天性凝固障害を有する ●血栓症^{*1}の既往を有する ●現在、血栓塞栓症の臨床的徴候を有する又は治験責任医師により血栓塞栓症のリスクが高いと判断される^{*2} ●スクリーニング時に全身治療が必要な全身性炎症状態を有する^{*2} ●スクリーニング前180日以内にエミシズマブの投与を受けた ●治験責任医師が、患者を危険にさらす可能性がある、又は治験実施計画書の遵守の妨げになると判断する障害を有する。ただし、血友病に関連する状態を除く
4311試験のみ ²⁾	●免疫寛容導入療法を実施中である、又は予定されている
4307試験のみ ³⁾	●スクリーニング時のインヒビター力価が0.6U以上 ●過去5年間にインヒビター力価が0.6U以上の既往歴を有する患者(医療記録により確認)

※1 心筋梗塞、肺塞栓症、脳梗塞／脳血栓症、深部静脈血栓症及び、その他の臨床的に重要な血栓塞栓性事象並びに末梢動脈閉塞症をはじめとする動脈及び静脈血栓を含みます。

※2 血栓塞栓性のリスク因子には以下が含まれますが、これらに限定されません：高コレステロール血症、糖尿病、高血圧、肥満、喫煙、血栓塞栓性事象の家族歴、アテローム性動脈硬化症、その他血栓塞栓性事象のリスク増加に関連する疾患など。

1) 社内資料：臨床的安全性(血栓塞栓性事象の考察及び要約) CTD2.7.4.2.2.1.3 [承認時評価資料]

2) Matsushita T et al.: N Engl J Med 389(9) Supplement (Protocol): 783-794, 2023【利益相反：本研究はノボ ノルディスク社の支援により実施した。著者にノボ ノルディスク社の社員が含まれる。】3) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験(NN7415-4307) [CTD.2.7.6.12] [承認時評価資料]

主な血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象は、血栓によって閉塞した血管によって病名が異なります。主な血栓塞栓性事象の臨床症状及び検査内容は以下のとおりです。

血栓塞栓性事象	臨床症状	臨床検査（含：画像検査）	病理検査所見
脳梗塞 ¹⁾	四肢の脱力・麻痺、感覚障害（複視、霧視、盲点の拡大）、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛	速やかに頭部CT検査、脳MRI検査を行う（CT検査では、発症間も無い場合には所見が得られない場合がある）	脳梗塞、心筋梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓に関しては、病理検査が行われることはない
心筋梗塞 ¹⁾ （急性心筋梗塞 [※] ）	胸痛、不整脈、心不全症状、ショック	速やかに心電図、胸部X線検査、心エコー検査、血液検査などを行う	
深部静脈血栓症 ^{1)、※}	急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感	速やかにD-ダイマーを測定し、下肢静脈エコー検査、全身造影CT検査（胸部から下肢まで）を行う	
肺塞栓 ¹⁾ （肺塞栓症 [※] ）	胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失	造影CT検査で肺動脈の大血管内血栓の有無は評価可能であるが、肺末梢循環に関しては肺血流スキャンを行う（原則：肺換気スキャンとともに行う） 肺塞栓が疑われた場合は上記の検査に加え、血液ガス分析、胸部X線検査、心電図及び心エコー検査が必要	
網膜血栓 ²⁾	静脈の閉塞：視力低下、視野障害、変視症、霧視や飛蚊症 動脈の閉塞：突然の視力障害	視力検査、眼底検査、蛍光眼底造影検査、光干渉断層計検査などを行う	記載なし
表在性静脈血栓症 ^{3)、※}	疼痛、圧痛、腫脹、熱感、紅斑、表在静脈に沿って硬いコードがあるように触知される	エコー検査	記載なし
腎梗塞 ^{1、4)、※}	腰部の痙攣発作、悪心、嘔吐、発熱	尿潜血、血液検査（クレアチニン、LDH、CRP）、腹部エコーや腹部CT検査で腎・尿路結石を除外する 確定診断のために造影CT検査、造影MRI、放射性物質を用いた血流シンチでくさび型の造影欠損を証明する	安定期に至った時点で生検が行われることがある ¹⁾

※ アレモ[®]の臨床試験で発現した血栓塞栓性事象。

治療方法¹⁾

血栓塞栓性事象の一般的な治療方法は以下のとおりです。

- 医薬品の副作用による血栓症が疑われた場合には、速やかに疑われた医薬品を中止する
- 血栓部位関連の専門医の指導のもとで抗血栓療法を行う。抗血栓療法は、抗血小板療法、抗凝固療法、線溶療法に分類される
- 薬物投与に伴う合併症としての血栓症であっても、他の血栓症の危険因子を併わせ持つ場合は、慢性期の抗血栓療法を継続する場合がある。この場合は、血小板活性化を主病態とする動脈血栓症に対しては抗血小板療法、凝固活性化を主病態とする静脈血栓症に対しては抗凝固療法を行うというのが基本的な考え方である

1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症（血栓塞栓症、塞栓症、梗塞）（令和3年4月改定）

2) 細木三佳：眼科ケア 18(12)：1162-1169, 2016

3) Cosmi B：J Thromb Haemost 13(7)：1175-1183, 2015

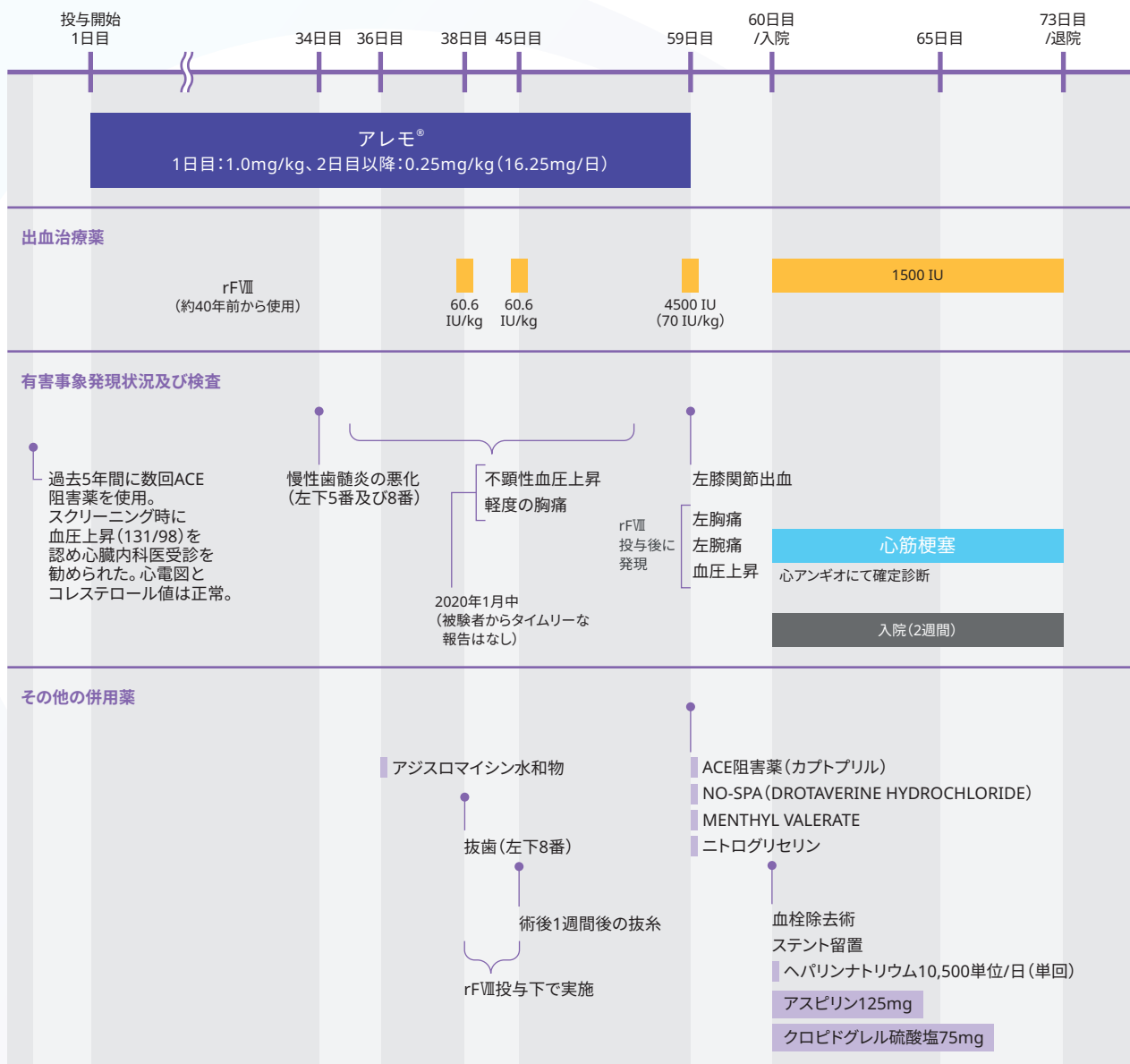
4) 高市憲明：日本医事新報 4969：45, 2019 より作表

第Ⅲ相試験において血栓塞栓性事象を認めた3症例¹⁾

アレモ[®]の2つの第Ⅲ相臨床試験(4311試験、4307試験)で報告された非致死性血栓塞栓性事象(3例^{*}、5件)の患者背景及び臨床経過は以下のとおりです。

※ 本申請のカットオフ以降2024年3月時点で、4307試験の血友病A患者(60歳超、男性、高血圧の既往あり)に新たに脳梗塞が1件認められたが(転帰:回復したが後遺症あり)、治験担当医により本剤との因果関係は否定された(データ固定前の情報に基づく)。

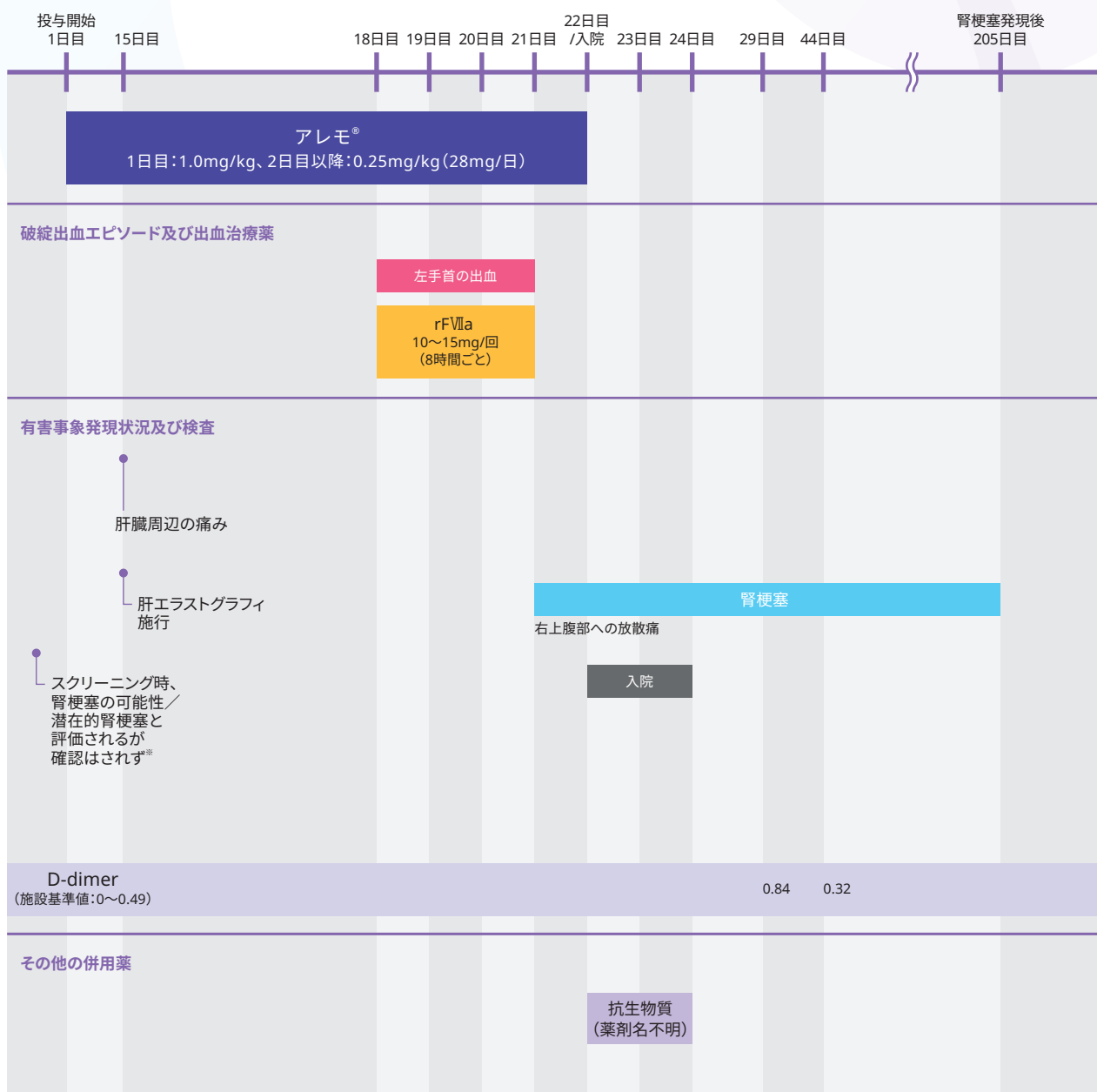
症例 1	患者情報	40歳台、BMI22	事象名	急性心筋梗塞	転帰	回復	因果関係	可能性あり	体重	67.0kg
	現病歴	血友病A、血友病性多発性関節障害、发育性股関節形成不全、近視、C型肝炎ウイルス、不眠症、慢性歯髄炎(左下5番)、糖尿病なし、血栓性イベントの家族歴なし								
	既往歴	右人工股関節全置換、右股関節再置換術、左肘骨折、慢性歯髄炎								
	嗜好品	喫煙歴11年、7-8本/日								
	経過サマリー	アレモ [®] 投与開始60日目に冠動脈造影で急性心筋梗塞が確認され、アレモ [®] の投与を中止した。血栓除去術及びステントを留置した。入院中の血液検査では、コレステロールは正常値で、LDLコレステロールは3.15mmol/L(正常範囲<2.6mmol/L)であった。本症例は術後約2週間で退院し、転帰は「回復」と報告された。								



略語: rFVII=遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤

1) 社内資料: 臨床的安全性(コンシズマブによる治療の一時中断に至った非致死性血栓塞栓性事象)CTD2.7.4.2.2.1.2.1[承認時評価資料]

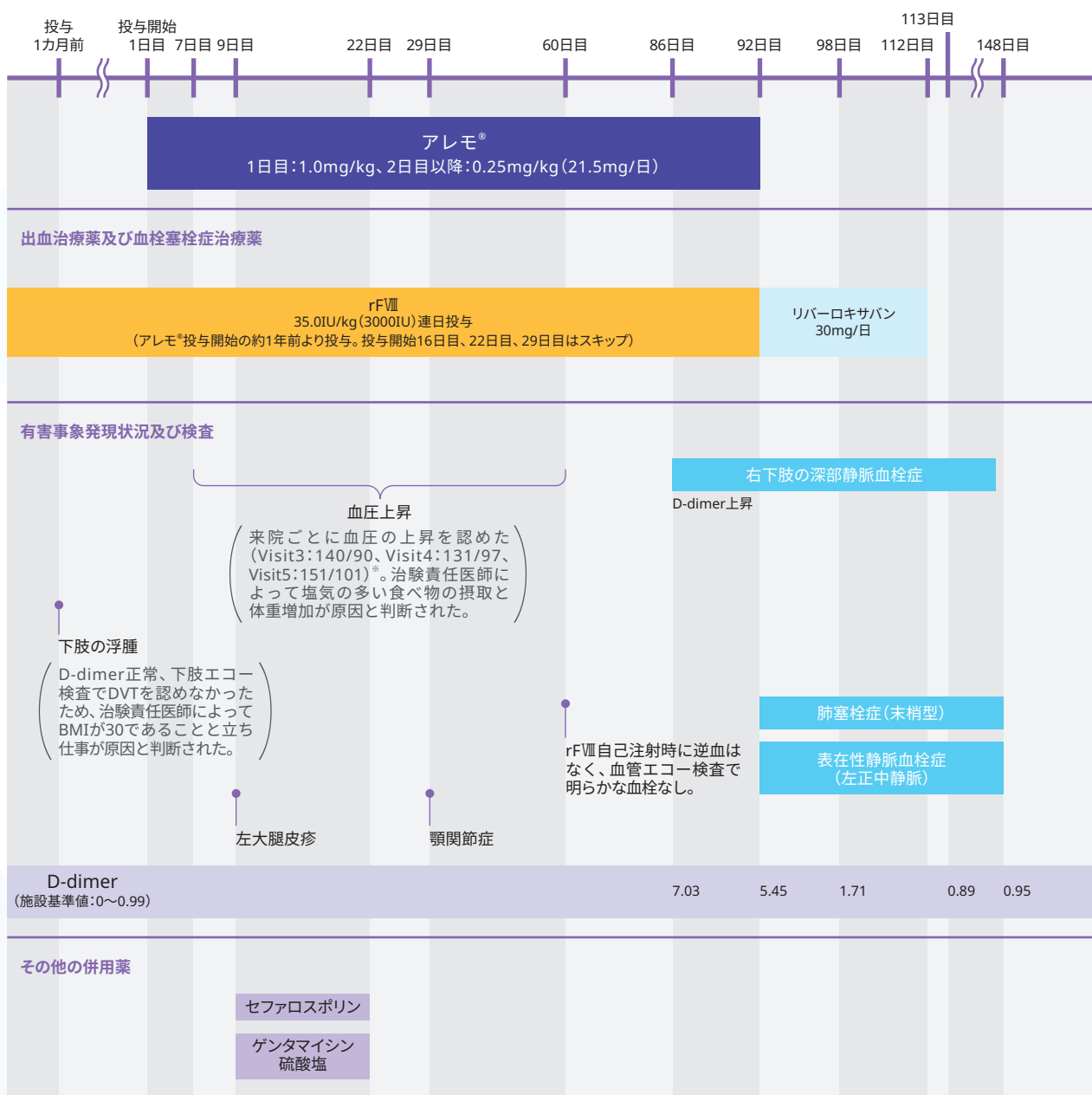
症例 2	患者情報	20歳台、BMI36	事象名	腎梗塞	転帰	後遺症を伴う回復	因果関係	可能性あり	体重	110.0kg
	現病歴	インヒビターを保有する血友病B (ABR30超、rFVIIaをオンデマンドで使用)、発達遅延、FIXに対するアナフィラキシー、肥満、脂肪肝、高コレステロール血症、視神経乳頭浮腫								
	既往歴	血尿 (2013、2014年)、松果体腫瘍、胆嚢摘出術、右肘の放射線鞘切除、成長ホルモン欠乏症、松果体部腫瘍後頭下開頭術、胆石症、感染又は留置ポートの故障による中心静脈カテーテルの複数回の抜去/交換、ポルタカス挿入								
	経過サマリー	アレモ®投与開始18日目に左手首の出血を認め、rFVIIaの投与を開始する。その3日後 (アレモ®投与開始21日目) に右側腹部痛が発現し、翌日入院した。CT検査で右腎上極に感染、瘢痕又は腎梗塞の鑑別診断を実施し、腎核シンチグラム及びSPECT検査で右腎上極の瘢痕が確認された。腎梗塞発現後205日目に、腎機能は正常であるが後遺症を認めるため、転帰は「後遺症を伴う回復」と報告された。								



※ ノボ ノルディスクの安全委員会は、腎盂腎炎／梗塞／瘢痕の報告事象の判定について、外部の放射線科医 (ICON社、アイルランド) に専門的なアドバイスを求め、すべての関連画像が治験実施施設からICON社に送られました。当初、ICON社は過去のCTスキャンと腎梗塞発症後のCTスキャンを比較検討し、右腎上極皮質梗塞が進行しているとの見解を示しましたが、過去に撮影されたCTスキャンのうち1つの日付が確認できなかったため、治験参加前の腎梗塞の可能性／潜在的腎梗塞は確認されませんでした。利用可能な情報に基づき、調査は結論に至りませんでした。

略語: rFVIIa=遺伝子組換え活性化型血液凝固第Ⅶ因子製剤、FIX=血液凝固第Ⅸ因子製剤

症例 3	患者情報	40歳台、BMI30	事象名	深部静脈血栓症、肺塞栓症、表在性静脈血栓症		
	転帰	軽快	因果関係	因果関係あり(3事象すべて)	体重	84.0kg
	現病歴	血友病A、肥満、左下肢の浮腫(2018年より)、アレルギー性鼻炎、血友病性関節症、腸憩室、便秘				
	既往歴	慢性C型肝炎、血栓症の既往なし、血栓傾向の家族歴やその他の血栓リスクなし				
	経過サマリー	アレモ®投与開始86日目に深部静脈血栓症、92日目に肺塞栓症、表在性静脈血栓症が発現し、アレモ®の投与を中止した。アレモ®投与中止から約1カ月後の検査において、血栓は完全に消失していなかったが縮小を認めた。また、D-dimerは正常範囲内で安定しており、腫脹、紅斑、疼痛などの身体所見を認めなかったことから、3事象とも転帰は「軽快」と報告された。				



※ 各Visitの来院時期と許容範囲(日)は、Visit3: アレモ®投与開始1週目±1、Visit4: 4週目±3、Visit5: 8週目±3でした。

略語: rFVIIa=遺伝子組換え血液凝固第Ⅶ因子製剤

血栓塞栓性事象を認めた3症例の主なリスク¹⁾

血栓塞栓性事象を発現した3例の共通点として、ベースライン時に喫煙歴や肥満、循環器系の基礎疾患など、血栓塞栓性事象のリスク因子を有していたこと、血栓塞栓性事象発現の直前に、破綻出血に対する出血治療薬の併用治療を行っていたことがわかりました。さらに、3例中2例のコンシズマブの曝露量は、第Ⅲ相試験で観察された中で最も高いレベルにありました。

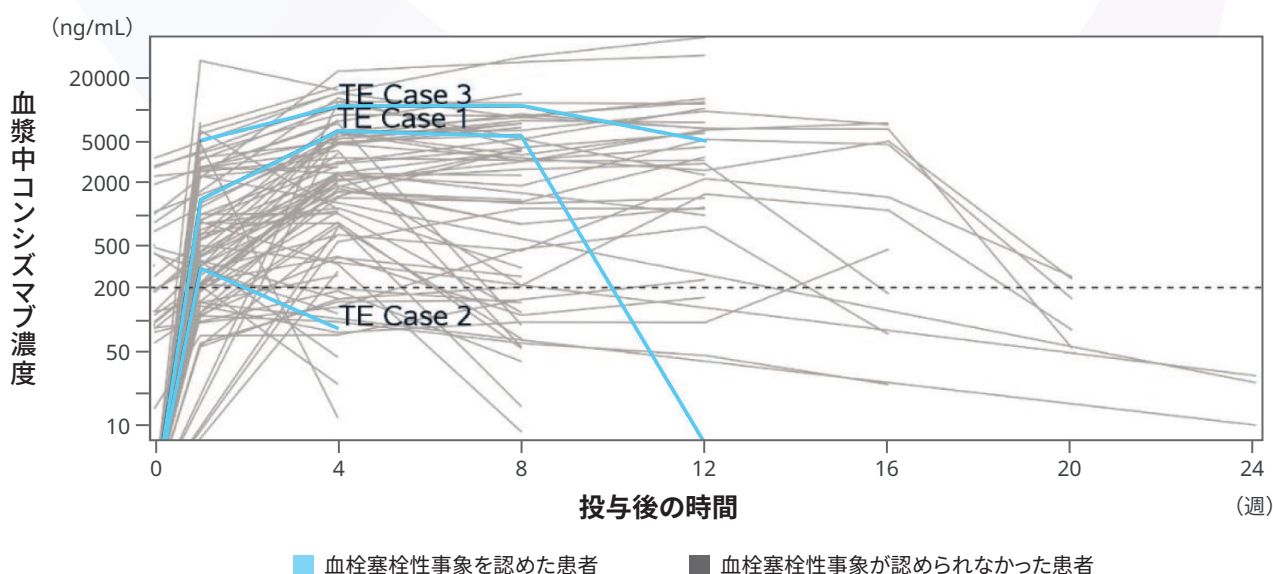
破綻出血の併用治療

血漿中コンシズマブ濃度高値
(2/3例)

血栓塞栓性事象の
リスク因子

血漿中コンシズマブ濃度の推移図

投与1日目にコンシズマブ1.0mg/kgを負荷投与し、2日目以降は維持用量として0.25mg/kgを投与したときの曝露量（観測値）は以下のとおりでした。血栓塞栓性事象を認めた3症例の結果を含みます。



【4.効能又は効果】

先天性血友病患者における出血傾向の抑制

【6.用法及び用量】

通常、12歳以上の患者には、1日目に負荷投与としてコンシズマブ（遺伝子組換え）1mg/kgを皮下投与する。2日目以降は維持用量として1日1回、0.20mg/kgを皮下投与する。

なお、0.20mg/kgの投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15mg/kgに減量又は0.25mg/kgに増量できる。

【7.用法及び用量に関連する注意（抜粋）】

7.1.1 本剤投与開始から4週を経過した時点でコンシズマブの血中濃度を確認すること。0.25mg/kgへの増量は血中濃度が200ng/mL未満である場合に、0.15mg/kgへの減量は目安として血中濃度が4000ng/mL超である場合に、行うことができる。

7.1.2 7.1.1に基づく用量調節は血中濃度の結果入手後早期（本剤投与開始から8週以内目安）が望ましい。

7.1.3 患者の臨床症状により、必要に応じて本薬の血中濃度を測定し、追加の用量調節も考慮すること。

1) 社内資料：臨床的安全性（コンシズマブによる治療の一時中断に至った非致死性血栓塞栓性事象）CTD2.7.4.2.2.1.2.1 [承認時評価資料]

2. アレモ®治療におけるリスク低減策

血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対する インヒビターを保有する先天性血友病患者に対するリスク低減策

主要な リスク低減策

破綻出血の発現時はバイパス止血剤の
承認最低用量を使用し、投与間隔に制限を設ける

アレモ®と併用可能なバイパス止血剤の投与量及び投与間隔

アレモ®治療中に破綻出血が発現した場合、バイパス止血剤を併用することができます^{※1}。軽度から中等度の出血に対しては、各製剤の承認されている投与間隔で、承認されている最低用量を投与することが望ましいとされています(下表参照)。重度の出血が生じた場合は、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談してください¹⁾。

アレモ®と併用可能なバイパス止血剤の用法及び用量¹⁻⁵⁾

本表は、各製剤の電子添文を参照して投与量や投与間隔に関する情報をまとめています。アレモ®治療中の破綻出血の際に使用する場合は、各製剤の承認されている投与間隔と承認されている最低用量をご使用ください。

	遺伝子組換え 活性型血液凝固 第Ⅶ因子製剤(rFⅦa) ^{2, 3)}	乾燥人血液凝固 因子抗体迂回活性 複合体(aPCC) ^{1, 4)}	乾燥濃縮人血液凝固 第Ⅹ因子加活性化 第Ⅶ因子(FⅦa/FⅩ) ^{3, 5)}
初回投与量 ^{※2}	90µg/kg (4.5KIU/kg) なお、軽度から中等度の出血に対しては270µg/kg (13.5KIU/kg)を単回投与することができる	50～100単位/kg (1分間に2単位/kgを超える注射速度はさける) 年齢・症状に応じて適宜増減する	60～120µg/kg
2回目投与量 ^{※2}	60～120µg/kg (3～6KIU/kg) 出血の種類及び程度に応じて適宜増減する 90µg/kg ^{※3}	50～100単位/kg (1分間に2単位/kgを超える注射速度はさける)	追加投与は初回投与の用量と合わせて180µg/kgを超えないこととする
投与間隔	初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3時間ごとに投与する その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する	8～12時間間隔で投与する 24時間以内の最高用量は100単位/kgを上限とすることが望ましい ¹⁾	8時間以上の間隔をあけて投与する 24時間以内の投与量90µg/kgを超えてはならない ^{※3}

※1 アレモ®とrFⅦa又はaPCCとの併用において、*in vitro*で強い相乗効果は認められませんでした。

※2 アレモ®と併用する場合は、承認されている最低用量を投与することが望ましい。

※3 第Ⅲ相臨床試験(4311試験)におけるガイダンス³⁾

1) アレモ®皮下注電子添文(2024年6月作成(第2版))

2) ノボセブン®HI静注用1mg、2mg、5mgシリンジ 電子添文(2022年4月改訂(第1版))

3) Matsushita T et al.: N Engl J Med 389(9) Supplement (Protocol): 783-794, 2023【利益相反:本研究はノボ ノルディスク社の支援により実施した。著者にノボ ノルディスク社の社員が含まれる。】

4) ファイバ®静注用1000 電子添文(2021年11月改訂(第1版))

5) バイクロット®配合静注用 電子添文(2022年8月改訂(第4版))より作表

第Ⅲ相臨床試験におけるバイパス止血剤の使用状況¹⁾

- アレモ[®]を投与された患者127例において、283件の出血エピソード[※]が報告されました。
- 出血時に最も多く選択された薬剤は、rFⅦaで252件でした。その他はFⅦが9件、FⅦa/FXが1件、aPCCが29件でした。
- rFⅦaで治療された患者のうち、1回又は2回の投与で止血が完了した割合は71.8% (181/252件) で、1回あたりの平均投与量は83.0μg/kgでした。

※ 軽度、中等度、重度すべての出血エピソードを含みます(下表参照)。

対象:日本人及び外国人のインヒビターを保有する血友病A患者62例及びインヒビターを保有する血友病B患者37例
方法:初回投与時に負荷投与としてアレモ[®]1.0mg/kgを皮下投与し、2日目以降は維持用量として1日1回、0.20mg/kgを皮下投与した。投与開始から4週以降のアレモ[®]の血漿中濃度を測定後、患者ごとに以降の試験期間における維持用量を0.15、0.20又は0.25mg/kgのいずれかに設定した。

略語:rFⅦa=遺伝子組換え活性型血液凝固因子第Ⅶ因子製剤、FⅦ=血液凝固第Ⅶ因子製剤、FⅦa/FX=乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤、aPCC=活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤

出血エピソードの重症度の定義²⁾

軽度から中等度の出血	例:合併症を伴わない筋骨格出血(関節、コンパートメント症候群を伴わない筋肉出血)、粘膜又は皮下出血 軽度/中等度の出血は他の解剖学的部位に発生することもある
重度の出血	例:頭蓋内、後腹膜、腸腰筋及び頸部内部の出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉出血、ヘモグロビン値の著しい減少(3g/dL超)を伴う出血 重度の出血は他の解剖学的部位に発生することもある 入院を要する出血エピソード すべての生命を脅かす出血エピソード

【8.重要な基本的注意(抜粋)】

- 8.3.1 軽度から中等度の出血に対して、バイパス止血剤(活性型第Ⅶ因子製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤)、第Ⅶ因子製剤又は第Ⅹ因子製剤による治療を行う場合は、承認されている最低用量を目安として、出血部位や程度に応じて投与量や投与期間を判断すること。活性型プロトロンビン複合体製剤については、24時間以内の最高用量は体重1kg当たり100単位を上限とすることが望ましい。また、血液凝固系検査やその他の関連する診断方法等により患者の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.2参照]
- 8.3.2 本剤投与中にバイパス止血剤、第Ⅶ因子製剤又は第Ⅹ因子製剤の使用が必要になった場合に備え、バイパス止血剤、第Ⅶ因子製剤又は第Ⅹ因子製剤の投与量や投与間隔等をあらかじめ患者に指導すること。
- 8.3.3 他剤による出血時治療を行っている場合でも本剤の用量を変更しないこと。
- 8.3.4 重度の出血が生じた場合は、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。

1) 社内資料:治験総括報告書4311試験

2) Matsushita T et al.: N Engl J Med 389(9) Supplement (Protocol): 783-794, 2023【利益相反:本研究はノボ ノルディスク社の支援により実施した。著者にノボ ノルディスク社の社員が含まれる。】

血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対する インヒビターを保有しない先天性血友病患者に対するリスク低減策

主要な リスク低減策

破綻出血の発現時は血液凝固第Ⅷ因子製剤(FⅧ)又は第Ⅸ因子製剤(FⅨ)の承認最低用量を目安として、出血部位や程度に応じて投与量や投与期間を判断する

アレモ®と併用可能なFⅧ又はFⅨの投与量及び投与間隔

アレモ®治療中に破綻出血が発現した場合、FⅧ又はFⅨを併用することができます※。軽度から中等度の出血に対しては、各製剤の承認されている投与間隔で、承認されている最低用量を目安として、出血部位や程度に応じて投与量や投与期間を判断してください。また、体重換算ではない用量で承認されている血液凝固因子製剤を使用する場合は電子添文を参照し、患者の年齢及び状態を考慮した上で投与量を決定してください。重度の出血が生じた場合は、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談してください¹⁾。

※ アレモ®とFⅧ又はFⅨとの併用において、*in vitro*で強い相乗効果は認められませんでした。

【4.効能又は効果】

先天性血友病患者における出血傾向の抑制

【6.用法及び用量】

通常、12歳以上の患者には、1日目に負荷投与としてコンシズマブ(遺伝子組換え)1mg/kgを皮下投与する。2日目以降は維持用量として1日1回、0.20mg/kgを皮下投与する。

なお、0.20mg/kgの投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15mg/kgに減量又は0.25mg/kgに増量できる。

【7.用法及び用量に関連する注意(抜粋)】

7.1.1 本剤投与開始から4週を経過した時点でコンシズマブの血中濃度を確認すること。0.25mg/kgへの増量は血中濃度が200ng/mL未満である場合に、0.15mg/kgへの減量は目安として血中濃度が4000ng/mL超である場合に、行うことができる。

7.1.2 7.1.1に基づく用量調節は血中濃度の結果入手後早期(本剤投与開始から8週以内目安)が望ましい。

7.1.3 患者の臨床症状により、必要に応じて本薬の血中濃度を測定し、追加の用量調節も考慮すること。

1) アレモ®皮下注電子添文(2024年6月作成(第2版))

第Ⅲ相臨床試験における血液凝固第Ⅷ因子製剤(FⅧ)/第Ⅸ因子製剤(FⅨ)の使用状況¹⁾

- アレモ[®]を投与されたインヒビターを保有しない血友病A患者80例において、251件の出血エピソード[※]が報告されました。
- 出血時に250件がFⅧを選択しました。
- FⅧで治療された患者のうち、1回又は2回の投与で止血が完了した割合は85.6% (214/250件) で、1回あたりの平均投与量は27.3IU/kgでした。
- アレモ[®]を投与されたインヒビターを保有しない血友病B患者64例において、208件の出血エピソード[※]が報告されました。
- 出血時に207件がFⅨを選択しました。
- FⅨで治療された患者のうち、1回又は2回の投与で止血が完了した割合は87.4% (181/207件) で、1回あたりの平均投与量は37.6IU/kgでした。

※ 軽度、中等度、重度すべての出血エピソードを含みます(下表参照)。

対象:日本人及び外国人のインヒビターを保有しない血友病A及びB患者156例

方法:初回投与時に負荷投与としてアレモ[®]1.0mg/kgを皮下投与し、2日目以降は維持用量として1日1回、0.20mg/kgを皮下投与した。投与開始から4週以降のアレモ[®]の血漿中濃度を測定後、患者ごとに以降の試験期間における維持用量を0.15、0.20又は0.25mg/kgのいずれかに設定した。

出血エピソードの重症度の定義²⁾

軽度から 中等度の出血	例:合併症を伴わない筋骨格出血(関節、コンパートメント症候群を伴わない筋肉出血)、粘膜又は皮下出血 軽度／中等度の出血は他の解剖学的部位に発生することもある
重度の出血	例:頭蓋内、後腹膜、腸腰筋及び頸部内部の出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉出血、ヘモグロビン値の著しい減少(3g/dL超)を伴う出血 重度の出血は他の解剖学的部位に発生することもある 入院を要する出血エピソード すべての生命を脅かす出血エピソード

【8.重要な基本的注意(抜粋)】

- 8.2 活性型第Ⅷ因子製剤の投与は本剤投与開始12時間前までに、活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子加活性化第Ⅷ因子製剤の投与は本剤投与開始48時間前までに中止すること。半減期標準型の第Ⅷ因子製剤及び第Ⅸ因子製剤の定期的な投与は、本剤投与開始24時間前までに中止すること。半減期延長型など、その他の製剤から本剤へ切替える場合には、切替え前の製剤の半減期を考慮すること。
- 8.3 本剤投与中に出血が発生した場合は、以下の点に注意すること。
- 8.3.1 軽度から中等度の出血に対して、バイパス止血製剤(活性型第Ⅷ因子製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子加活性化第Ⅷ因子製剤)、第Ⅷ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤による治療を行う場合は、承認されている最低用量を目安として、出血部位や程度に応じて投与量や投与期間を判断すること。活性型プロトロンビン複合体製剤については、24時間以内の最高用量は体重1kg当たり100単位を上限とすることが望ましい。また、血液凝固系検査やその他の関連する診断方法等により患者の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.2参照]
- 8.3.2 本剤投与中にバイパス止血製剤、第Ⅷ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤の使用が必要になった場合に備え、バイパス止血製剤、第Ⅷ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤の投与量や投与間隔等をあらかじめ患者に指導すること。
- 8.3.3 他剤による出血時治療を行っている場合でも本剤の用量を変更しないこと。
- 8.3.4 重度の出血が生じた場合は、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。

1) 社内資料:治験総括報告書4311試験

2) 社内資料:4307試験、治験実施計画書

追加の リスク低減策

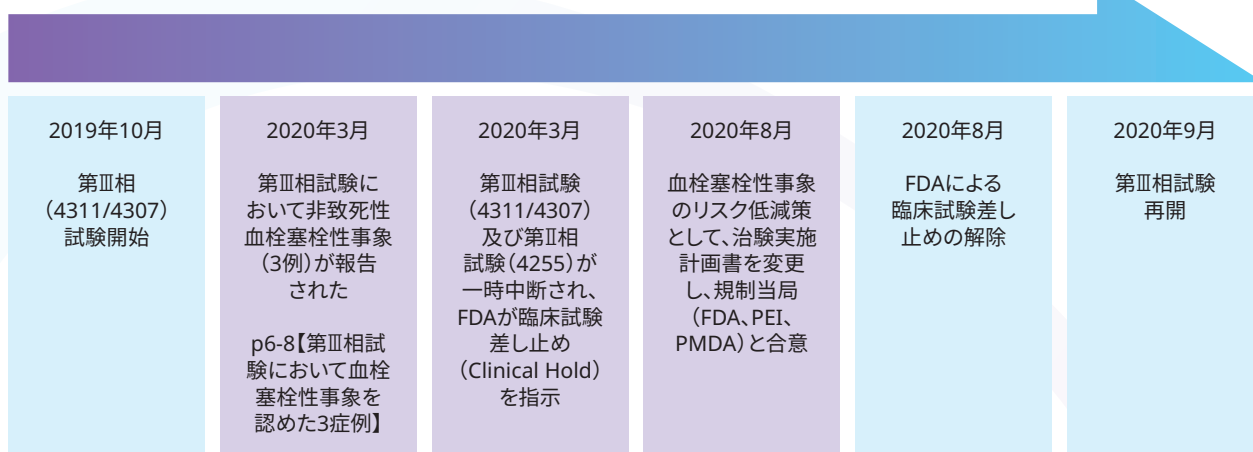
コンシズマブの曝露量が高値になりすぎないように、
血中コンシズマブ濃度に応じて維持用量を調節する¹⁾

アレモ[®]の用法及び用量の設定までの経緯

2つの第Ⅲ相試験(4311試験、4307試験)において3例、5件の血栓塞栓性事象が報告されたことで、4311試験、4307試験及び第Ⅱ相試験の4255試験におけるアレモ[®]による治療は一時中断(2020年3月)され、これらの臨床試験は実施保留(Clinical Hold)とされました。

血栓塞栓性事象の発現リスク低減のために、第Ⅲ相臨床試験の治験実施計画書を変更後、第Ⅲ相試験が実施再開となりました。

第Ⅲ相試験一時中断から再開までの流れ^{2,3)}



血栓塞栓性事象のリスク低減のための治験実施計画書の変更内容³⁾

主要なリスク低減策

- 軽度及び中等度の破綻出血の治療ガイダンスを変更し、コンシズマブの予防治療中に凝固因子製剤又はバイパス止血製剤を使用する場合は最低用量を使用するよう指針を示した。
- 出血が疑われる場合、被験者は必ず治験実施施設に連絡しなければならないこととした。

追加のリスク低減策

- コンシズマブの投与法を更新し、1.0mg/kgの負荷投与(最初の投与方法から変更なし)と初期の1日用量を0.20mg/kg(0.25mg/kgから変更)とした。試験再開後、1日維持用量を0.25mg/kgに増量又は0.15mg/kgに減量する基準(治療開始から4週時の来院におけるコンシズマブ曝露量に基づく)を示した。
- 待機的大手術は許可しないこととした。
- 試験中断に関する規則を改訂し、重大な血栓塞栓性事象、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血栓性微小血管症(TMA)又は治験薬との関連性が否定できない死亡のうち1件(2件から変更)発現した場合には、ノボ ノルディスク安全性委員会による緊急の評価及びデータモニタリング委員会(DMC)との相談を行う旨を規定した。

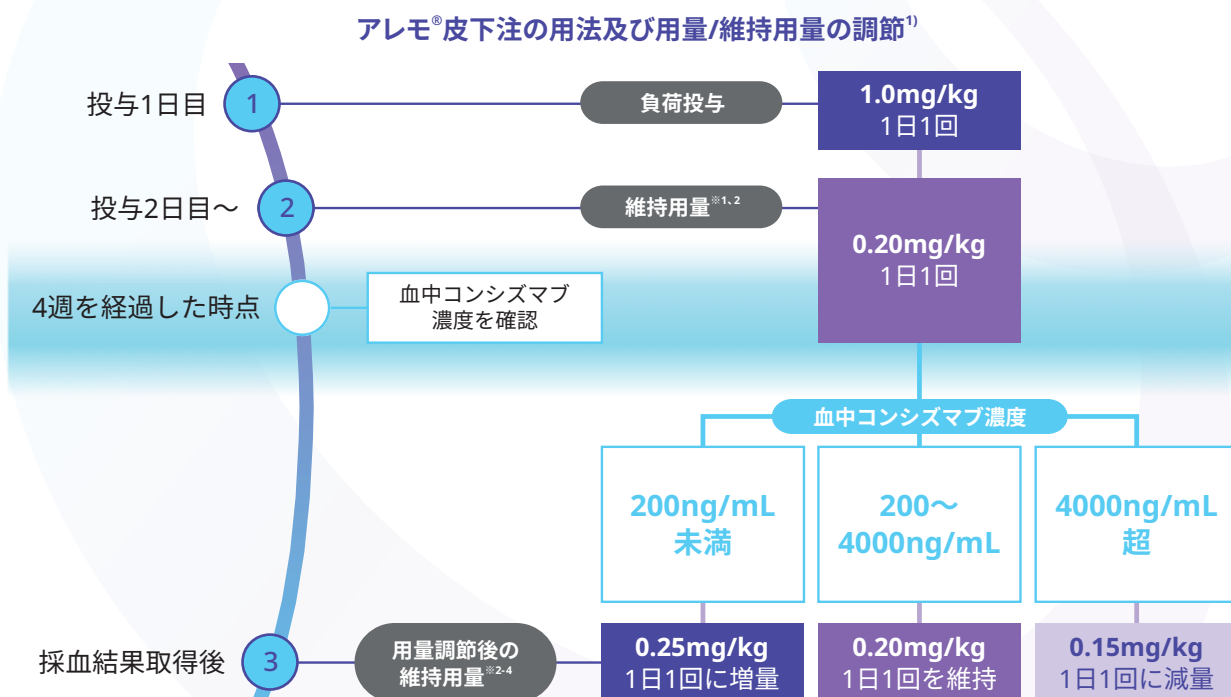
1) アレモ[®]皮下注電子添文(2024年6月作成(第2版))

2) 社内資料:臨床に関する総括評価(コンシズマブによる治療の中断)CTD2.5.1.5.1[承認時評価資料]

3) 社内資料:臨床的安全性(コンシズマブ治療中断が本申請に含まれる試験に与える影響の概要)CTD2.7.4.1.1.3.3[承認時評価資料]

アレモ®の用法及び用量/維持用量の調節

血栓塞栓性事象に対する「追加のリスク低減策」として、投与2日目以降の初期の維持用量を0.20mg/kg (0.25mg/kgから変更)としました。また、アレモ®投与開始から4週を経過した時点で血中コンシズマブ濃度(コンシズマブ曝露量)を確認し、維持用量を調節することとしました(下図)。



※1 0.20mg/kgの投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15mg/kgに減量又は0.25mg/kgに増量できます。

※2 短期間の中断後に本剤による治療を再開する場合は、再度負荷投与を行わず、中断前の維持用量で投与を再開することができます。

※3 コンシズマブの血中濃度に基づく用量調節は血中濃度の結果入手後早期(本剤投与開始から8週以内目安)が望ましいとされています。

※4 患者の臨床症状により、必要に応じて本薬の血中濃度を測定し、追加の用量調節も考慮してください。

曝露量の下限値及び上限値の設定根拠²⁾

下限値(200ng/mL)

曝露量が200ng/mLを超えるとABRの低下が認められたため設定された。

上限値(4000ng/mL)

曝露量が4000ng/mLを超えてもそれ以上臨床的ベネフィットが増加しないため、コンシズマブの曝露量が恒常的に高値にならないよう設定された。

【6.用法及び用量】

通常、12歳以上の患者には、1日目に負荷投与としてコンシズマブ(遺伝子組換え)1mg/kgを皮下投与する。2日目以降は維持用量として1日1回、0.20mg/kgを皮下投与する。

なお、0.20mg/kgの投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15mg/kgに減量又は0.25mg/kgに増量できる。

【7.用法及び用量に関連する注意(抜粋)】

7.1.1 本剤投与開始から4週を経過した時点でコンシズマブの血中濃度を確認すること。0.25mg/kgへの増量は血中濃度が200ng/mL未満である場合に、0.15mg/kgへの減量は目安として血中濃度が4000ng/mL超である場合に、行うことができる。

7.1.2 7.1.1に基づく用量調節は血中濃度の結果入手後早期(本剤投与開始から8週以内目安)が望ましい。

7.1.3 患者の臨床症状により、必要に応じて本薬の血中濃度を測定し、追加の用量調節も考慮すること。

7.1.4 本薬の血中濃度が特に高くなった場合に血栓塞栓性事象の発現リスクが高まるおそれがある。

7.4 1日1回投与を遵守すること。

7.5 本剤の投与中止により数日間で血中コンシズマブ濃度が低下し、有効性が低下するおそれがある。投与を1回忘れた場合は、追加の負荷用量は投与せず、維持用量で1日1回投与を再開すること。投与を連続して2回以上忘れた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者にあらかじめ指導しておき、出血リスク等の患者の状態を確認した上で、再開時の用量(増量又は負荷投与を含む)を指示すること。

1) アレモ®皮下注電子添文(2024年6月作成(第2版))

2) 社内資料: 起原又は発見の経緯及び開発の経緯(コンシズマブ治療中断)CTD1.5.6.2

3. アレモ®投与中の出血エピソード発現に関わるチェックリスト¹⁾

アレモ®投与中に出血エピソードが発現した場合に備え、治療開始時及び出血時（重症度別）に実施すべき事項について、以下のチェックリストを用いて確認してください。出血エピソードの重症度の判断は、第Ⅲ相試験における定義p11、13【表：出血エピソードの重症度の定義】を参考にしてください。

アレモ®投与中の出血エピソード発現に関わるチェックリスト	
アレモ®の治療開始時	
＜先天性血友病患者（インヒビター ^注 ）の有無に関わらない＞	
☒	本剤投与中にバイパス止血剤、FⅦ又はFⅨの使用が必要になった場合に備え、バイパス止血剤、FⅦ又はFⅨの投与量や投与間隔について指導した。
☒	（本剤の自己注射導入時）患者又は家族に対し、自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導した。
☒	アレモ®の1日1回投与を遵守すること及び投与を忘れた場合の対応を指導した。
＜患者への指導＞	
・投与を1回忘れた場合：アレモ®を打つ予定日の翌日に打ち忘れに気づいた場合は、翌日に打ち忘れ分の用量を追加せず、主治医に指示されている1日分の用量を投与すること。	
・投与を連続して2回以上忘れた場合：すみやかに主治医又は医療機関へ連絡すること。	
・投与記録手帳に投与記録を記入すること。	
アレモ®投与中に軽度から中等度の出血が発生した場合	
＜インヒビター ^注 を保有する先天性血友病患者＞	
☒	バイパス止血剤（rFⅦa、aPCC、FⅦa/FⅨ）の投与を検討し、投与量や投与期間は、出血部位や程度に応じて判断した。
☒	バイパス止血剤（同上）による治療を行う場合、各製剤の承認されている投与間隔で、承認されている最低用量を投与することを検討した。
☒	aPCCは、24時間以内の最高用量は体重1kg当たり100単位を上限とすることを検討した。
＜インヒビター ^注 を保有しない先天性血友病患者＞	
☒	FⅦ又はFⅨの投与を検討し、投与量や投与期間は、出血部位や程度に応じて判断した。
☒	FⅦ又はFⅨによる治療を行う場合、各製剤の承認最低用量を目安として、出血部位や程度に応じて投与量や投与期間を検討した。
＜先天性血友病患者（インヒビター ^注 ）の有無に関わらない＞	
☒	血液凝固系検査や、その他の関連する診断方法などにより、患者の状態を注意深く確認した。
☒	他剤による出血時治療を行った場合でも、本剤の用量は変更していない。
アレモ®投与中に重度の出血が発生した場合	
＜先天性血友病患者（インヒビター ^注 ）の有無に関わらない＞	
☒	血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談した。

注）インヒビター：血液凝固第Ⅶ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビター

略語：FⅦ=血液凝固第Ⅶ因子製剤、FⅨ=血液凝固第Ⅸ因子製剤、rFⅦa=遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤、aPCC=活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤、FⅦa/FⅨ=乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子加活性化第Ⅶ因子製剤

【8. 重要な基本的注意（抜粋）】

- 8.2 活性型第Ⅶ因子製剤の投与は本剤投与開始12時間前までに、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は本剤投与開始48時間前までに中止すること。半減期標準型の第Ⅶ因子製剤及び第Ⅸ因子製剤の定期的な投与は、本剤投与開始24時間前までに中止すること。半減期延長型など、その他の製剤から本剤へ切替える場合には、切替え前の製剤の半減期を考慮すること。
- 8.3 本剤投与中に出血が発生した場合は、以下の点に注意すること。
- 8.3.1 軽度から中等度の出血に対して、バイパス止血剤（活性型第Ⅶ因子製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子加活性化第Ⅶ因子製剤）、第Ⅶ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤による治療を行う場合は、承認されている最低用量を目安として、出血部位や程度に応じて投与量や投与期間を判断すること。活性型プロトロンビン複合体製剤については、24時間以内の最高用量は体重1kg当たり100単位を上限とすることが望ましい。また、血液凝固系検査やその他の関連する診断方法等により患者の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.2参照]
- 8.3.2 本剤投与中にバイパス止血剤、第Ⅶ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤の使用が必要になった場合に備え、バイパス止血剤、第Ⅶ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤の投与量や投与間隔等をあらかじめ患者に指導すること。
- 8.3.3 他剤による出血時治療を行っている場合でも本剤の用量を変更しないこと。
- 8.3.4 重度の出血が生じた場合は、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。

1) アレモ®皮下注電子添文（2024年6月作成（第2版））

4. アレモ®投与忘れに対する対応

アレモ®の投与中止により、数日間で血中コンシズマブ濃度が低下し、有効性が低下するおそれがあります。下記をご参照ください。

- アレモ®の投与中止により、数日間で血中コンシズマブ濃度が低下し、有効性が低下するおそれがある
- 投与を1回忘れた場合：アレモ®を打つ予定日の翌日に投与忘れに気づいた場合は、翌日に投与忘れ分の用量を追加せず、処方した1日分の用量を投与すること
- 投与を連続して2回以上忘れた場合は、コンシズマブの濃度が低下する可能性があるため、患者にすみやかに主治医又は医療機関へ連絡するよう指導すること

対応

母集団薬物動態モデルに基づく下記の対応を参考とし、臨床像^{※1}を慎重に確認した上で、1回の追加投与又は負荷投与の必要性などを判断すること

投与忘れの回数による対応^{※2}

投与忘れの回数

対応

1回	追加で投与することなく通常の1日用量で投与を再開する
2～6回	1日用量を2回投与し、翌日から通常の1日用量で投与を継続することを推奨する
7回以上	新たな負荷投与を行い、翌日から通常の1日用量で投与を継続することを推奨する

- 患者が投与忘れの対応について疑問があれば、主治医又は医療機関に連絡するよう指導してください。
- 投与忘れを防ぐために、患者さんへ投与記録手帳の活用を推奨ください。

※1 臨床像：患者の臨床症状、出血状況、血栓塞栓症のリスク及び併発疾患等

※2 維持用量決定後に投与を忘れた場合のシミュレーション(p18～21)に基づく

アレモ®の投与記録手帳「Treatment Journey 日々の記録ノート」
投与忘れを防ぐために患者さんへ活用を推奨ください(P24をご参照ください)。

【7.用法及び用量に関連する注意(抜粋)】

7.5 本剤の投与中止により数日間で血中コンシズマブ濃度が低下し、有効性が低下するおそれがある。投与を1回忘れた場合は、追加の負荷用量は投与せず、維持用量で1日1回投与を再開すること。投与を連続して2回以上忘れた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者にあらかじめ指導しておき、出血リスク等の患者の状態を確認した上で、再開時の用量(増量又は負荷投与を含む)を指示すること。

投与忘れ回数別の対応設定の参考とした母集団薬物動態モデル¹⁾

アレモ[®]は、短期間の投与忘れにより急激な曝露量の低下が予想されるため、投与忘れ時の投与及び対応を策定するために母集団薬物動態モデルによる解析を行いました。

投与忘れ後の対応設定のための母集団薬物動態解析について

投与忘れ後の対応設定のための母集団解析は、以下の臨床試験より計366例(6,710測定点)の血漿中コンシズマブ濃度を用いて、NONMEM(version 7.3)により解析した。

本解析は、線形のクリアランス及び標的介在性の薬物動態(TMDD)を組み合わせた2-コンパートメントモデルで記述した。

海外第Ⅰ相試験	3813試験、3981試験、3986試験、4159試験
国際共同第Ⅱ相試験	4255試験、4310試験
国際共同第Ⅲ相試験	4307試験、4311試験

TMDD: Target Mediated Drug Disposition model

投与忘れ後の薬物動態シミュレーションについて

本母集団薬物動態モデルを用いて、投与忘れの回数が異なる^{*}10,000例分のコンシズマブの血中濃度推移プロファイルのシミュレーションを行った。シミュレーションでは、投与開始後4週のC_{trough}値に基づき、投与開始後6週に0.25mg/kgへ増量又は0.15mg/kgへ減量する維持用量設定が行われることとした。また、最初の投与忘れ時に曝露量は定常状態にあり、体重の分布は4307試験及び4311試験と同様とした。

※ すなわち、投与忘れ後、維持用量の1回投与、2倍量投与、又は新たな負荷投与のいずれかで治療を再開する。

母集団薬物動態解析における4307試験、4311試験について

4307試験の検証的解析のcut-offまで及び4311試験の56週のcut-offまでの第Ⅲ相試験データが含まれていた。コンシズマブの作用機序は、インヒビターの有無にかかわらず同じであるが、第Ⅲ相試験(4307試験)のインヒビターを保有しない先天性血友病A及びB患者のデータを含めることにより、本モデルに基づくシミュレーションは、コンシズマブの承認申請における対象患者集団及び投与方法を反映する。

【7.用法及び用量に関連する注意(抜粋)】

7.5 本剤の投与中止により数日間で血中コンシズマブ濃度が低下し、有効性が低下するおそれがある。投与を1回忘れた場合は、追加の負荷用量は投与せず、維持用量で1日1回投与を再開すること。投与を連続して2回以上忘れた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者にあらかじめ指導しておき、出血リスク等の患者の状態を確認した上で、再開時の用量(増量又は負荷投与を含む)を指示すること。

1) 社内資料: 薬物動態試験 (Modelling report) CTD5.3.3.5 [承認時評価資料]

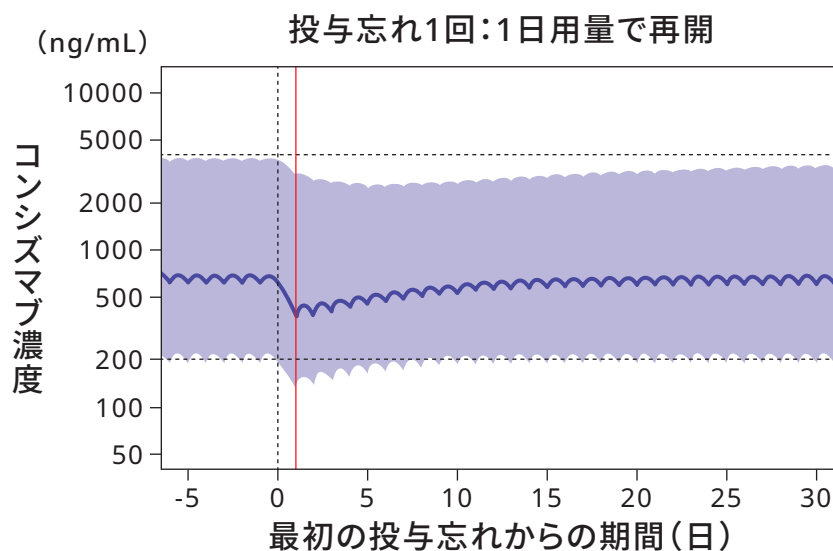
1回の投与忘れ

対応:追加で投与することなく通常の1日用量で投与を再開する

1回投与忘れ後、通常の1日用量(維持用量)で再開した場合のシミュレーション

1回の投与忘れ後、通常の1日用量(維持用量)で投与を再開し、その後維持用量での1日1回投与を継続した場合のシミュレーションを図1に示します。投与再開後、曝露量は速やかに定常状態に達しました。したがって、1回の投与忘れの場合には、「1日1回、維持用量で予防投与を再開すること」と設定しました¹⁾。

図1:コンシズマブの血漿中濃度(ng/mL)のシミュレーション
1回の投与忘れ後、1日用量(維持用量)で投与を再開した場合



紫色の領域:90%予測区間、紺色の折れ線:幾何平均曝露濃度、灰色の縦線:最初の投与忘れ、赤の縦線:治療再開

1) 社内資料:薬物動態試験 (Modelling report) CTD5.3.3.5 [承認評価資料]

2～6回の投与忘れ

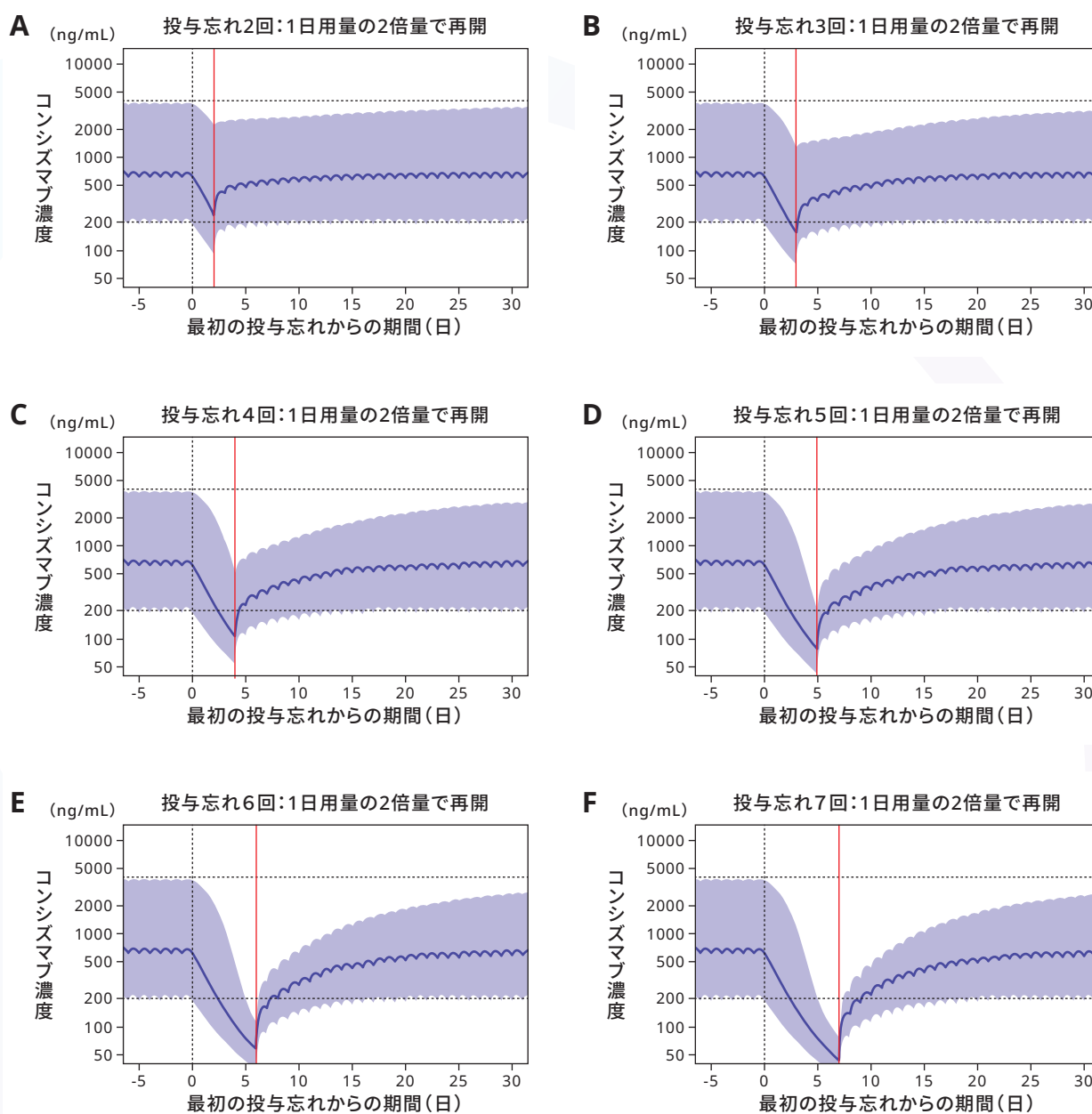
対応: 1日用量を2回投与し、翌日からは通常の1日用量で投与を継続することを推奨する

2～7回投与忘れ後、1日用量（維持用量）の2倍投与で再開した場合のシミュレーション

2～7回の投与忘れの後、2倍量（1日用量（維持用量）を2回投与）で投与を再開し、その後維持用量での1日1回投与を継続した場合のシミュレーションを図2A～Fに示します。2～6回の投与忘れの場合には、曝露量は2倍量投与により、速やかに定常状態に達しました。したがって、「2倍量の投与で予防投与を再開し、その後維持用量での1日1回投与を継続すること」と設定しました¹⁾。

図2: コンシズマブの血中濃度 (ng/mL) のシミュレーション

2～7回の投与忘れ後、1日用量（維持用量）の2倍量で投与を再開した場合



紫色の領域: 90% 予測区間、紺色の折れ線: 幾何平均曝露濃度、灰色の縦線: 最初の投与忘れ、赤の縦線: 治療再開
1) 社内資料: 薬物動態試験 (Modelling report) CTD5.3.3.5 [承認評価資料]

7回以上の投与忘れ

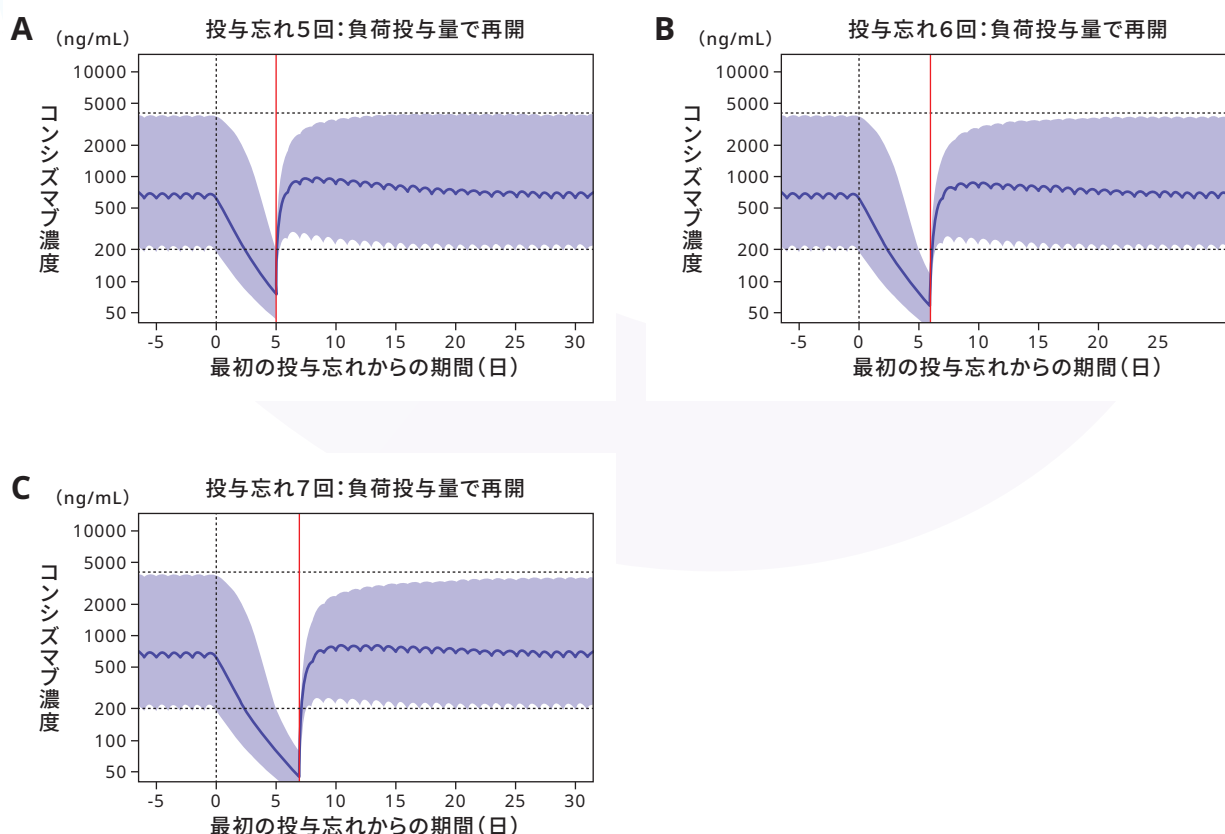
新たな負荷投与を行い、翌日から通常の1日用量で投与を継続することを推奨する

5～7回の投与忘れ後、新たな負荷投与で再開した場合のシミュレーション

5～7回の投与忘れの後、新たな1mg/kgの負荷投与で投与を再開し、その後維持用量での1日1回投与を継続した場合のシミュレーションを図3A～Cに示します。7回の投与忘れ後に1回負荷投与を行うと、曝露量は投与忘れ前の曝露量を超えることなく、速やかに定常状態に達しました。したがって、7回以上の投与忘れの場合には、「1mg/kgの負荷投与から再開し、その後維持用量での1日1回投与を継続すること」と設定しました¹⁾。

図3: コンシズマブの血中濃度 (ng/mL) のシミュレーション

5～7回の投与忘れ後、1mg/kgの負荷投与で投与を再開した場合



紫色の領域: 90% 予測区間、紺色の折れ線: 幾何平均曝露濃度、灰色の縦線: 最初の投与忘れ、赤の縦線: 治療再開

【7.用法及び用量に関連する注意(抜粋)】

7.5 本剤の投与中止により数日間で血中コンシズマブ濃度が低下し、有効性が低下するおそれがある。投与を1回忘れた場合は、追加の負荷用量は投与せず、維持用量で1日1回投与を再開すること。投与を連続して2回以上忘れた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者にあらかじめ指導しておき、出血リスク等の患者の状態を確認した上で、再開時の用量(増量又は負荷投与を含む)を指示すること。

1) 社内資料: 薬物動態試験 (Modelling report) CTD5.3.3.5 [承認評価資料]

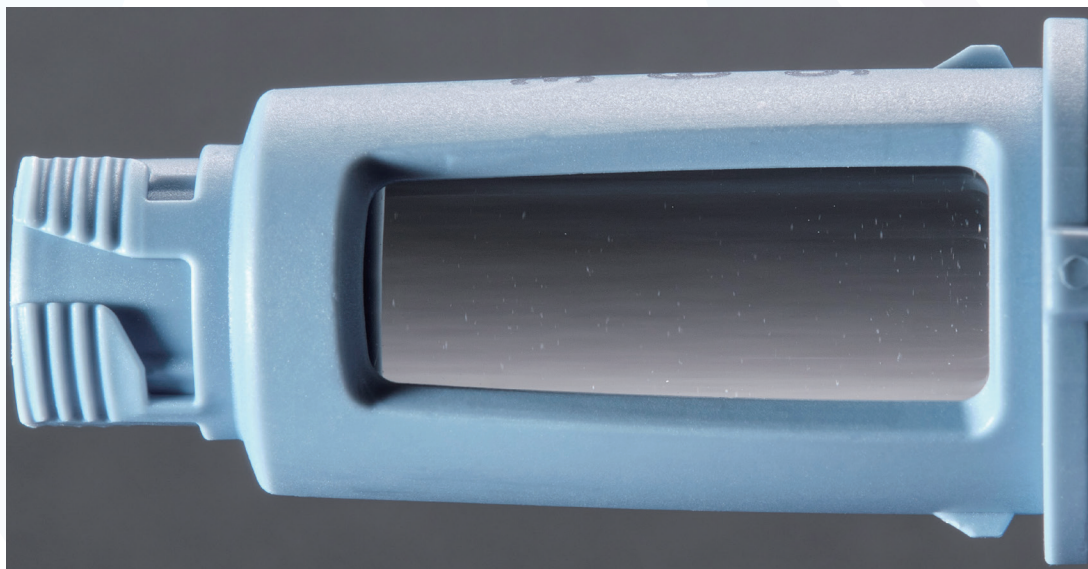
5. アレモ®の中和抗体

臨床現場において、患者におけるコンシズマブに対する中和抗体の発生を直接的又は間接的に検出できる日常の臨床検査はありません。第Ⅲ相臨床試験（4307試験及び4311試験）の56週のcut-offにおけるD-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント1+2の濃度、ならびにコンシズマブ血漿中濃度及び遊離TFPI濃度も *in vitro* 中和抗体の有無にかかわらず類似していました。効果が減弱した場合、それが中和抗体又はその他の理由によるかにかかわらず、他の治療に切替えるべきかどうかを決定してください。

6. アレモ[®]の取扱いに関する注意

本剤は無色かとても薄い黄色で、わずかに濁って見えることがあります。また、半透明の小さい粒子が一時的に認められることがあります。この粒子はコンシズマブのタンパク質から成るものであり、本剤の品質、効力、安全性やペン型注入器の性能に影響しないと考えられます。ただし、薬液の変色を認めた場合は使用を控えるようにしてください。

半透明の粒子が認められるが使用できるカートリッジ



拡大図



【14. 適用上の注意(抜粋)】

14.1.1 本剤は無色～微黄色の澄明～僅かに濁った液であり、半透明の微粒子が認められることがある。薬液が変色している場合には、本剤を使用しないこと。

7.患者向け資料のご紹介

アレモ[®]を処方された患者さんに本剤を安全に使用いただくために、以下の資料をご用意しております。患者さんへお渡しください。

アレモ[®]使用中に注意していただきたいこと(RMP資料)

アレモ[®]を処方された患者さんにRMP情報を説明する際にご使用ください。

掲載情報

- ✓重要な特定されたリスクである血栓塞栓症に関する情報(症状、要因、対処法など)
- ✓血栓塞栓症を起こさないための施策
- ✓出血時の対応
- ✓バイパス止血剤や、血液凝固第Ⅷ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤の投与量や投与間隔の指示内容を記入するチェックシート

など

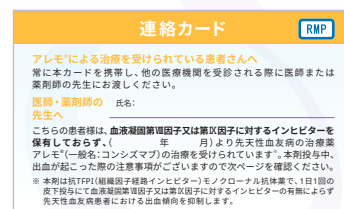
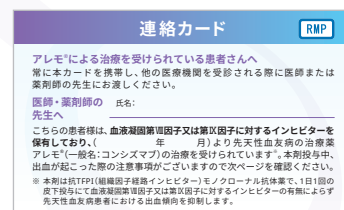


連絡カード(RMP資料)

アレモ[®]を処方された患者さんには連絡カードを常に携帯していただき、他の医療機関を受診する際にお渡しするようご指導ください。

掲載情報

- ✓アレモ[®]の治療を受けていること
- ✓出血時の注意事項
- ✓バイパス止血剤や、血液凝固第Ⅷ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤の投与方法
- ✓手術などの外科処置の制限があること

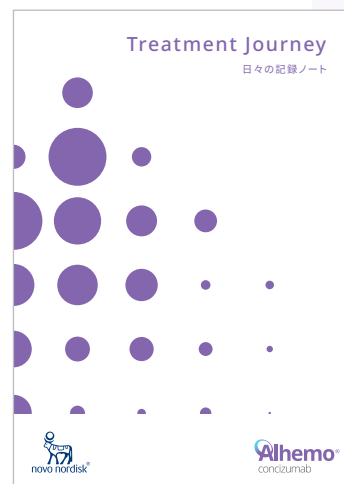


アレモ[®]の投与記録手帳「Treatment Journey 日々の記録ノート」

投与忘れを防ぐために患者さんに活用を推奨ください。

掲載情報

- ✓日々の記録
- ✓アレモ[®]の治療スケジュール
- ✓アレモ[®]を打ち忘れた場合の対応
- ✓出血時の記録
- ✓通院の記録



[参考] アレモ®切り替え前の半減期延長型の血液凝固第Ⅷ因子製剤、
血液凝固第Ⅸ因子製剤、抗血液凝固第Ⅸa/X因子
ヒト化二重特異性モノクローナル抗体の半減期

製品名	一般名	半減期(単回投与)
半減期延長型の血液凝固 第Ⅷ因子製剤	アディノベイト®	12歳以上の日本人及び外国人 (国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験) 14.3±3.8(h) (平均値±SD) 日本人における半減期 20.6(17.2;24.0) (h) (平均値(min;max))
	イスパロクト®	●20歳以上の日本人及び外国人 (第Ⅷ因子活性が1%未満) 18.98(16.57;21.75) (h) (推定値(95%信頼区間)) ●日本人及び外国人の年齢別半減期 (第Ⅷ因子活性が1%未満) 0～5歳 13.6(20)、6～11歳 14.2(26)、12～17歳 15.8(43)、18歳以上 19.9(34) (h) 幾何平均(CV%)
	イロクテイト®	●15歳以上の日本人及び外国人 (第Ⅷ因子活性が1%未満) 19.0(17.0; 21.1) (h) 平均値(95%信頼区間) ●日本人及び外国人別半減期 日本人 19.04(15.70;23.09) (h)、 外国人 18.24(16.31;20.40) (h) 平均値(95%信頼区間)
	オルツビーオ®	●18歳以上の日本人及び12歳以上の外国人 日本人 52.2±5.29(h)、外国人 47.2±9.00(h) (平均値±SD) ●12～17歳 44.6±4.99(h)、18歳以上 48.2±9.31(h) 平均値±SD
	ジビー®	●12歳以上の日本人及び外国人 (第Ⅷ因子活性が1%未満) 日本人 16.3/18.3 (14.6-21.4) (h)、全体 17.1/27.1 (9.44-24.3) (h) 幾何平均/%CV(範囲)
半減期延長型の血液凝固 第Ⅸ因子製剤	イデルビオン®	●18～65歳の日本人及び外国人 (第Ⅸ因子活性が2%以下) 104.2(25.4) (h) 幾何平均値(CV%) 日本人 94.6(19.9) (h)、全体 104(25.4) (h) 幾何平均値(CV%)
	オルプロリクス®	●12歳以上の日本人及び外国人 (第Ⅸ因子活性が2%以下) 82.12(71.39;94.46) (h) 幾何平均値(95%信頼区間) 日本人 79.37(59.39;106.08) (h)、外国人 77.98 (69.68;87.26) (h) 幾何平均値(95%信頼区間)
	レフィキシア®	●日本人及び外国人(第Ⅸ因子活性が2%以下) 0～6歳 70(16)、7～12歳 76(26)、13～17歳 89(24)、 18歳以上 83(23) (h) 幾何平均値(CV%)
抗血液凝固第Ⅸa/X因子 ヒト化二重特異性 モノクローナル抗体	ヘムライブラ®	●成人の日本人 用量0.1mg/kg 28.3±4.77(day)、 用量0.3mg/kg 30.3±4.12(day)、 用量1mg/kg 29.0±3.26(day) 平均値±SD

各製品の電子添文を参考に作表(2024年6月現在)。詳細は各製品の電子添文をご参照ください。

A series of horizontal lines for handwriting practice. The page features two large, overlapping, semi-transparent circular shapes in light blue and light purple. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page, with some lines passing through the circular shapes.

