

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

電子化された添付文書改訂のお知らせ （「使用上の注意」改訂のお知らせ）

2023-No.13

2023年6月

武田薬品工業株式会社



ペグ化遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤

薬価基準収載

○生物由来製品 ○処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

アディノベイト

静注用キット
250 500 1000
1500 2000 3000

ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

このたび、標記製品（以下、本剤）の電子化された添付文書（以下、電子添文）につきまして、定期投与時における用法及び用量に係る承認事項一部変更承認（以下、一変承認）取得に伴い、使用上の注意等の記載内容を改訂しましたのでお知らせいたします。

ご使用に際しては、電子添文の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

弊社製品のご使用にあたって、副作用等の医療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社までできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

「使用上の注意」の改訂の概要

項	改訂内容 ¹⁾
7. 用法及び用量に関連する注意	（追加）定期投与時における注意事項を追記
11. 副作用	（変更）「11.2 その他の副作用」への臨床試験における副作用発現状況の反映及び記載整備

1) 自主改訂

「使用上の注意」以外の改訂の概要

項	改訂内容
6. 用法及び用量	（追加、変更） 定期投与時の投与間隔の変更（投与間隔の延長及び短縮）並びに投与量の変更（12歳以上における投与量上限の変更）に係る一変承認取得に伴い、記載を追加及び記載整備
16. 薬物動態	
17. 臨床成績	

詳細は次ページ以降をご覧ください。

◆ 用法及び用量に関連する改訂

定期投与時の用法及び用量に係る一変承認取得に伴い、「6. 用法及び用量」及び「7. 用法及び用量に関連する注意」の項を改訂しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前
<p>6. 用法及び用量</p> <p>本剤を添付の溶解液 5 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。</p> <p>通常、1 回体重 1 kg 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 1 kg 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、<u>1 回体重 1 kg 当たり 40～50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 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。</u></p> <p>12 歳未満の小児には、1 回体重 1 kg 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、<u>1 回体重 1 kg 当たり 40～60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 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。</u></p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>本剤を添付の溶解液 5 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。</p> <p>通常、1 回体重 1 kg 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 1 kg 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 1 kg 当たり 60 国際単位に増量できる。</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 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>7.4 定期的な投与の用法及び用量は患者の薬物動態、患者の状態等を考慮して決定すること。なお、投与間隔を 4～5 日間隔、さらに 6～7 日間隔に延長する場</u></p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>(該当記載なし)</p>

合は、投与中の投与間隔において直近6ヵ月間程度出血状況が安定していることを確認したうえで、投与間隔延長の要否及び適切な投与量を慎重に判断すること。また、投与間隔延長後に出血が増加した場合は、速やかに用法及び用量の変更を検討すること。

部：追記（自主改訂）

部：削除（自主改訂）

改訂理由

「6. 用法及び用量」の項について、定期投与時の投与間隔の変更（投与間隔の延長及び短縮）並びに投与量の変更（12歳以上における投与量上限の変更）に係る一変承認取得に伴い、記載を追記及び記載整備しました。

また、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項について、定期的投与時の用法及び用量に関連する注意事項を追記しました。

◆ 「使用上の注意」の改訂

「11.2 その他の副作用」の項に、今回の一変承認の審査対象となった臨床試験における副作用発現状況を反映し、記載整備しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後		改訂前		
11. 副作用 11.2 その他の副作用		11. 副作用 11.2 その他の副作用		
	1%未満	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症	じん麻疹、発疹		じん麻疹	発疹
感染症	中耳炎、上気道感染		下痢、悪心	
血液	好酸球数増加、ヘマトクリット増加、単球数減少		注射部位疼痛	
消化器	下痢、悪心		一般・全身障害および投与部位の状態	
投与部位	注射部位疼痛		肝胆道系障害	高ビリルビン血症
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、高ビリルビン血症、脂肪肝		臨床検査	AST 上昇、ALT 上昇
筋骨格系	関節痛		筋骨格系および結合組織障害	関節痛
神経系	頭痛、浮動性めまい		神経系障害	頭痛
眼	眼充血		眼障害	眼充血
血管	潮紅		血管障害	潮紅
呼吸器	喀血			
その他	脂質異常症、高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、高比重リポ蛋白増加			

部：追記（自主改訂）

部：変更（自主改訂）

改訂理由

既承認の臨床試験に、今回の一変承認の審査対象となった臨床試験を加えた 6 試験において、本剤を投与された症例で発現した副作用の頻度に基づき更新しました。また、最左列の器官名を一部変更したことに伴い、一部の事象の記載箇所を変更しています。

◆ 「使用上の注意」以外の改訂

「16. 薬物動態」及び「17. 臨床成績」の項に関する記載を変更・追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前																																				
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.2 海外第Ⅲ相試験（小児）</p> <p>12歳未満の重症型血友病 A 患者を対象に、本剤 60±5 IU/kg を静脈内単回投与したときの母集団薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾（外国人データ）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>パラメータ (平均値 ± SD)</th> <th>6歳未満 (14例)</th> <th>6歳～12歳 未満 (17例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血中半減期 [h]</td> <td>11.8 ± 2.4</td> <td>12.4 ± 1.7</td> </tr> <tr> <td>クリアランス [mL/(kg・h)]</td> <td>3.5 ± 1.3</td> <td>3.1 ± 0.8</td> </tr> <tr> <td>補正回収率^{注1)} [(IU/dL)/(IU/kg)]</td> <td>1.9 ± 0.5</td> <td>1.9 ± 0.5</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0→Inf} [IU・ h/dL]</td> <td>1950 ± 758</td> <td>2010 ± 493</td> </tr> <tr> <td>Vss [dL/kg]</td> <td>0.6 ± 0.1</td> <td>0.5 ± 0.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>凝固一段法、補正回収率以外は非線形混合効果モデルによる</p> <p>注1) 補正回収率 = [C_{max} (IU/dL) - 投与前の血漿中第Ⅷ因子活性 (IU/dL)] / 投与量 (IU/kg)</p>	パラメータ (平均値 ± SD)	6歳未満 (14例)	6歳～12歳 未満 (17例)	血中半減期 [h]	11.8 ± 2.4	12.4 ± 1.7	クリアランス [mL/(kg・h)]	3.5 ± 1.3	3.1 ± 0.8	補正回収率 ^{注1)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.5	AUC _{0→Inf} [IU・ h/dL]	1950 ± 758	2010 ± 493	Vss [dL/kg]	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.2 海外第Ⅲ相試験（小児）</p> <p>12歳未満の重症型血友病 A 患者を対象に、本剤 60±5 IU/kg を静脈内単回投与したときの母集団薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾（外国人データ）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>パラメータ (平均値 ± SD)</th> <th>6歳未満 (14例)</th> <th>6歳～12歳 未満 (17例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血中半減期 [h]</td> <td>11.8 ± 2.4</td> <td>12.4 ± 1.7</td> </tr> <tr> <td>クリアランス [mL/(kg・h)]</td> <td>3.5 ± 1.3</td> <td>3.1 ± 0.8</td> </tr> <tr> <td>補正回収率^{注1)} [(IU/dL)/(IU/kg)]</td> <td>1.9 ± 0.5</td> <td>1.9 ± 0.5</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0→Inf} [IU・ h/dL]</td> <td>1950 ± 758</td> <td>2010 ± 493</td> </tr> <tr> <td>Vss [dL/kg]</td> <td>0.6 ± 0.1</td> <td>0.5 ± 0.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>凝固一段法、非線形混合効果モデル ※ノンコンパートメント解析による</p> <p>注1) 補正回収率 = [C_{max} (IU/dL) - 投与前の血漿中第Ⅷ因子活性 (IU/dL)] / 投与量 (IU/kg)</p>	パラメータ (平均値 ± SD)	6歳未満 (14例)	6歳～12歳 未満 (17例)	血中半減期 [h]	11.8 ± 2.4	12.4 ± 1.7	クリアランス [mL/(kg・h)]	3.5 ± 1.3	3.1 ± 0.8	補正回収率 ^{注1)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.5	AUC _{0→Inf} [IU・ h/dL]	1950 ± 758	2010 ± 493	Vss [dL/kg]	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1
パラメータ (平均値 ± SD)	6歳未満 (14例)	6歳～12歳 未満 (17例)																																			
血中半減期 [h]	11.8 ± 2.4	12.4 ± 1.7																																			
クリアランス [mL/(kg・h)]	3.5 ± 1.3	3.1 ± 0.8																																			
補正回収率 ^{注1)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.5																																			
AUC _{0→Inf} [IU・ h/dL]	1950 ± 758	2010 ± 493																																			
Vss [dL/kg]	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1																																			
パラメータ (平均値 ± SD)	6歳未満 (14例)	6歳～12歳 未満 (17例)																																			
血中半減期 [h]	11.8 ± 2.4	12.4 ± 1.7																																			
クリアランス [mL/(kg・h)]	3.5 ± 1.3	3.1 ± 0.8																																			
補正回収率 ^{注1)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.5																																			
AUC _{0→Inf} [IU・ h/dL]	1950 ± 758	2010 ± 493																																			
Vss [dL/kg]	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1																																			
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人及び小児）</p> <p>治療歴のある12歳以上の重症型血友病 A 患者を対象に、定期投与（45±5 IU/kg、週2回（3～4日に1回））及び出血時投与（10～60 IU/kg）における治療効果を多施設非盲検並行群間比較試験により検討した。</p> <p>(1) 定期的な投与</p> <p>定期投与及び出血時投与の各群の年間出血回数（中央値）は下表のとおりであり、定期投与を受けた患者のうち40例</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人及び小児）</p> <p>治療歴のある12歳以上の重症型血友病 A 患者を対象に、定期投与（45±5 IU/kg、週2回（3～4日に1回））及び出血時投与（10～60 IU/kg）における治療効果を多施設非盲検並行群間比較試験により検討した。</p> <p>(1) 定期的な投与（定期補充療法）</p> <p>定期投与及び出血時投与の各群の年間出血回数（中央値）は下表のとおりであり、定期投与を受けた患者のうち40例</p>																																				

(39.6%) で出血エピソードを認めなかった¹⁾。

年間出血回数 (中央値)

出血部位/ 原因	定期投与 (101 例 [*])	出血時投与 (17 例)
全ての出血	1.9	41.5
関節内出血	0.0	38.1
非関節内出血	0.0	3.7
自然出血	0.0	21.6
外傷出血	0.0	9.3

*日本人 11 例を含む。

(2) 出血時の止血効果

省略

(3) 副作用

省略

17. 1. 2 海外第Ⅲ相試験 (小児)

治療歴のある 12 歳未満の重症型血友病 A 患者を対象に、定期投与 (50 ± 10 IU/kg、週 2 回) による治療効果を多施設非対照非盲検試験により検討した(外国人データ)。

(1) 定期的な投与

定期投与を受けた 66 例について、全ての出血の年間出血回数 (中央値) は 2.0 であり、25 例 (37.9%) で出血エピソードを認めなかった³⁾。

(2) 出血時の止血効果

省略

(3) 副作用

省略

17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験 (成人及び小児)

省略

17. 1. 4 国際共同第Ⅲ相試験 (成人及び小児)

治療歴のある小児及び 75 歳以下の重症型血友病 A 患者を対象に、固定用量定期投与 (45 ± 5 IU/kg (12 歳以上)、50 ± 10 IU/kg

(39.6%) で出血エピソードを認めなかった¹⁾。

年間出血回数 (中央値)

出血部位/ 原因	定期投与 (101 例)	出血時投与 (17 例)
全ての出血	1.9	41.5
関節内出血	0.0	38.1
非関節内出血	0.0	3.7
自然出血	0.0	21.6
外傷出血	0.0	9.3

(2) 出血時の止血効果

省略

(3) 副作用

省略

17. 1. 2 海外第Ⅲ相試験 (小児)

治療歴のある 12 歳未満の重症型血友病 A 患者を対象に、定期投与 (50 ± 10 IU/kg、週 2 回) による治療効果を多施設非対照非盲検試験により検討した(外国人データ)。

(1) 定期的な投与 (定期補充療法)

定期投与を受けた 66 例について、全ての出血の年間出血回数 (中央値) は 2.0 であり、25 例 (37.9%) で出血エピソードを認めなかった³⁾。

(2) 出血時の止血効果

省略

(3) 副作用

省略

17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験 (成人及び小児)

省略

(該当記載なし)

(12歳未満)、週2回) 及びPKテーラード定期投与 (FVIII トラフ値 3%を目標として投与レジメンを個別調整)による治療効果を多施設非盲検試験により検討した。固定用量定期投与では連続6ヵ月間年間出血がゼロであった場合には週2回投与から5日間隔投与、さらに7日間隔投与と段階的に延長することを可とした。

(1) 定期的な投与

固定用量定期投与 215例 (日本人9例を含む)での週2回投与、5日間隔投与、及び7日間隔投与における年間出血回数(中央値 [最大値、最小値]) はそれぞれ 0.408 [17.290, 0.000]、0.508 [15.010, 0.000]、0.745 [17.393, 0.000] であった。

PK テーラード定期投与 25例における年間出血回数 (中央値 [最大値、最小値]) は 0.000 [5.707, 0.000] であった⁵⁾。

(2) 副作用

216例中 11例 (5.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染及び好酸球数増加が各2例 (0.9%) であった⁵⁾。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験 (成人及び小児)

(該当記載なし)

治療歴のある12歳以上65歳以下の重症型血友病A患者を対象に、 60 ± 5 IU/kgを単回投与後にPK評価後、FVIII トラフ値 1%~3% (標準治療群、57例) 又は 8%~12% (強化治療群、58例*) を目標として投与レジメンを個別調整したときの治療効果を多施設非盲検試験により検討した (外国人データ)。

*承認用法・用量の範囲外

(1) 定期的な投与

FVIII トラフ値 1%~3%、8%~12%を目標として投与レジメンを個別調整したときの12ヵ月の投与期間のうち後半6ヵ月間の出血ゼロの割合 (点推定値) はそれぞれ 0.421、0.621 ($p=0.0545$) であった⁶⁾。

(2) 副作用

標準治療群 57 例中 3 例 (5.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、単球数減少 2 例 (3.5%) であった。強化治療群 58 例中 6 例 (10.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応 2 例 (3.4%) であった⁶⁾。

部：追記 (自主改訂)

部：削除 (自主改訂)

改訂理由

定期投与時の用法及び用量に係る一変承認取得に伴い、記載を変更・追記しました。

弊社の医療関係者向け情報サイト (<https://www.takedamed.com>) 及び医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新の電子添文が掲載されておりますので、ご参照くださいようお願い申し上げます。なお、以下の GS1 コードを「添文ナビ」で読み取ることで最新の電子添文をご確認いただけますので、ご参照くださいようお願い申し上げます。



(01)14987123161401