

**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 5 年 6 月 26 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
使用成績調査
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、<u>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。</u></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、<u>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。</u></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3年6月18日

### 変更内容の概要：

1. 「品目の概要」の「用法及び用量」及び「備考」の更新
2. 「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」について試験結果の更新及び追記
3. 「1.1 安全性検討事項」の「ショック、アナフィラキシー」を重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更し、試験結果を更新及び製造販売後の情報を追記
4. 「1.1 安全性検討事項」及び「2. 医薬品安全性監視計画の概要」において文言の変更（軽微変更）
5. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「使用成績調査」において、中間報告書の「報告書の作成予定日」を変更
6. 特定使用成績調査（手術時投与）実施計画書及び実施要綱において、患者登録の調査項目の追加（添付資料、軽微変更）
7. 特定使用成績調査（手術時投与）実施計画書の「14.0 業務委託機関」の変更（添付資料、軽微変更）
8. 特定使用成績調査（手術時投与）実施計画書及び使用成績調査実施計画書の組織体制に製造販売後調査等業務のための組織体制を別紙として追加（添付資料、軽微変更）
9. 通知に基づく様式変更（軽微変更）
10. 「1.1 安全性検討事項」、「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」において、「添付文書」の記載を「電子添文」に変更（軽微変更）

### 変更理由：

1. 承認事項一部変更承認を取得し、用法及び用量が追記及び変更されたため。
2. 試験結果が更新されたため。また、より明確な記載にするため。
3. 国内外の製造販売後において、本剤との関連が否定できないアナフィラキシー反応の報告が集積したため。また、試験結果が更新されたため。
4. 記載整備のため。
5. 使用成績調査の中間報告書を提出したため。
6. 手術ごとの登録のため、2回目以降の登録に該当するか確認する項目を追加したため。
7. 業務委託先を追加したため。
- 8., 9. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発 0318 第2号・薬生安発 0318 第1号）に従い様式を変更したため。
10. 添付文書の名称変更に伴う記載整備のため。

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	
インヒビターの発生	
	<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>【内容】</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。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査</li> <li>2. 特定使用成績調査（手術時投与）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</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・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>【内容】</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>【選択理由】</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>
ショック、アナフィラキシー	
	<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>【内容】</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。</li> </ul>

	<p>1. 使用成績調査 2. 特定使用成績調査（手術時投与）</p> <p><b>【選択理由】</b> 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・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「<u>9.1 合併症・既往歴等のある患者</u>」、「<u>11.1 重大な副作用</u>」及び「<u>11.2 その他の副作用</u>」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> 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	
使用成績調査	
<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>            使用実態下において本剤が使用された症例における、未知の副作用、本剤の使用実態下における副作用の発生状況、安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因、血液凝固第 VIII 因子欠乏患者（以下、血友病 A 患者）における第 VIII 因子インヒビターの発生状況、血友病 A 患者に対する定期補充療法及び出血時補充療法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：販売開始から 6 年間            患者登録期間：販売開始から 5 年間            目標症例数：以前に第 VIII 因子製剤の投与歴のある患者（PTPs）：140 例                              以前に第 VIII 因子製剤の投与歴のない患者（PUPs）：25 例            対象患者：契約医療機関において本剤の投与を受けた既治療の血友病 A 患者（PTPs）及び全ての未治療の血友病 A 患者（PUPs）            実施方法：中央登録方式にて実施する。            観察期間：以前に第 VIII 因子製剤の投与歴のある患者（PTPs）：本剤投与開始後 1 年間                              以前に第 VIII 因子製剤の投与歴のない患者（PUPs）：本剤投与開始後 2 年間            調査項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 患者背景〔重症度、血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターの有無、既往歴・合併症、本剤投与開始前の治療法、年換算出血率（以下、ABR）、標的関節の有無及びその部位等〕</li> <li>2) 本剤の投与状況（手術時の場合は、手術に関する情報を含む）</li> <li>3) 併用薬及び併用療法</li> <li>4) 臨床的に意義のある臨床検査値の変動（血液凝固第 VIII 因子レベルのモニタリング、血液凝固第 VIII 因子インヒビターの発生を含む）</li> <li>5) 有害事象（過敏性反応を含む）</li> <li>6) 有効性（本剤使用時の ABR、止血達成までの投与回数及び投与量、標的関節数の推移等）</li> </ol> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・過去に第 VIII 因子製剤を受けたことのない患者及び後天性血友病 A 患者等も含め、実地診療の使用実態下での包括的な安全性情報を収集し、本剤の日本人に対する安全性プロファイルの評価を行う。</li> <li>・当該登録期間内に収集可能な症例数として PTPs 140 例を設定した。設定理由は、本邦における血友病 A 患者のうち遺伝子組み換え血液凝固第 VIII 因子製剤の投与患者は約 4 千人とされており、発売後 3 年間に約 1 割程度で既存製剤から本剤への切り替えが推定される。しかしながら、血友病 A を対象とした半減期延長型の遺伝子組み換え血液凝固第 VIII 因子製剤の発売、開発が進んでおり、実際に本剤による治療が行われる患者数は上記推定の約半数程度に下回ると想定されることから、PTPs 140 例を本剤の安全性を検討するため収集可能な症例数として設定した。</li> <li>・PUPs については、年間男性出生数 51.5 万人（平成 27 年人口動態統計）<sup>1)</sup>であり、男子 5 千人に 1 人の割合で血友病 A の患者が出生することより血友病 A 患者年間出生数は 103 人と推定されること、重症・中等症血友病 A 患者数はこのうちの 79.3%（2137/2696）（血液凝固異常症全国調査平成 27 年度報告書）<sup>2)</sup>であることより、年間新規第 VIII 因子製剤投与患者数は 82 人と見積もられる。ただし、今般遺伝子組み換え血液凝固第 VIII 因子製剤の新規発売、開発が進ん</li> </ul>	

でいるなか、約 1 割程度での本剤使用が推定され、小児への用法・用量が追加された後 3 年間の収集可能な症例数として設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・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。
- ・中間報告書（PTPs の目標症例数が集積された段階）及び最終報告書作成時：臨床試験結果との比較も含めた安全性評価を行い、さらに調査例数の追加等の計画変更の必要性について検討するため。

**【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】**

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。
- ・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。
- ・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。

**特定使用成績調査（手術時投与）**

**【安全性検討事項】**

インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシー

**【目的】**

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。

**【実施計画】**

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。

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

調査項目：

- 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）
- 2) 手術内容（術式、手術施行日時、術中出血量等）
- 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）〕
- 4) 併用薬の投与状況
- 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〕
- 6) 有害事象
- 7) 有効性（術中及び術後の止血効果）

**【実施計画の根拠】**

- ・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。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

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。

**【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】**

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。
- ・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。
- ・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。

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： <u>電子添文</u> 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	実施中	作成済 (2023 年 3 月提出)
		中間報告書作成時		
		最終報告書作成時		
調査終了 12 ヶ月後 (最終報告書作成時)				
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