

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)

2022-No.15

2022年8月

武田薬品工業株式会社

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



処方箋医薬品® 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の電子化された添付文書（以下、電子添文）につきまして、2歳以上の小児に対する用法及び用量の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。

今後とも弊社製品のご使用にあたって、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MR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。

記

「使用上の注意」改訂の概要

項	改訂内容
7. 用法及び用量に関連する注意	(追加) 2歳以上の小児における、推奨する体重区分別の目安となる投与量を記載
8. 重要な基本的注意	(変更) 小児患者の保護者が投与する場面に対応した文言を追記
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	(変更) 「9.7 小児等」の項について、小児における使用経験を更新
11. 副作用	(追加) 11.1.1 項の項番号を付与 (変更) 「11.2 その他の副作用」の項の表の分類を変更
14. 適用上の注意	(追加) 用量調節が必要な場合における用量調節の方法及び残液の処理に関する注意事項を追記

「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	(変更) 2歳以上の小児に対する用法及び用量を追記
16. 薬物動態	(追加) 日本人小児の仮想集団における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追記
17. 臨床成績	(追加) 小児患者を対象とした国内外臨床試験成績を追記
23. 主要文献	(追加) 「16. 薬物動態」及び「17. 臨床成績」に追記したデータの根拠資料を追記

上記以外に、医療用医薬品の電子添文の新記載要領に基づく改訂を行いました。

詳細は次ページ以降をご覧ください。

◆ 「用法及び用量」及び「使用上の注意」の改訂（１）

２歳以上の小児に対する用法及び用量の一変承認取得に伴い、「６．用法及び用量」並びに「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 （新記載要領に基づく記載）	改訂前 （旧記載要領に基づく記載）												
６．用法及び用量 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。 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時間以上の間隔を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。[7.、14.1.4 参照]	【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 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。												
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 <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重区分^{注)}</th><th>投与量（薬液量）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12～25 kg</td><td>10 mg（1.0 mL）</td></tr> <tr> <td>26～40 kg</td><td>15 mg（1.5 mL）</td></tr> <tr> <td>41～50 kg</td><td>20 mg（2.0 mL）</td></tr> <tr> <td>51～65 kg</td><td>25 mg（2.5 mL）</td></tr> <tr> <td>66 kg 以上</td><td>30 mg（3.0 mL）</td></tr> </tbody> </table> 注）体重は小数点以下第一位を四捨五入し整数とする。	体重区分 ^{注)}	投与量（薬液量）	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）	（新設）
体重区分 ^{注)}	投与量（薬液量）												
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）												

部：追記又は変更

改訂理由

「６．用法及び用量」の項に、一変承認を取得した２歳以上の小児に対する用法及び用量を追記しました。

「７．用法及び用量に関連する注意」の項を新設し、２歳以上の小児における、推奨する体重区分別の目安となる投与量を記載しました。

◆ 「使用上の注意」の改訂（2）

「8. 重要な基本的注意」の項について、小児患者の保護者が投与する場面に対応した文言を追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後 （新記載要領に基づく記載）	改訂前 （旧記載要領に基づく記載）
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 <u>又はその保護者</u> が理解し、患者 <u>又はその保護者</u> 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。（以下略） 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 <u>又はその保護者</u> に指導すること。	2. 重要な基本的注意 (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が理解し、患者 <u>自ら</u> 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。（以下略） (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。 (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に指導すること。

部：追記、~~取り消し線部~~：削除

改訂理由

小児患者の保護者が投与する場面に対応した文言を 8.1.1 項及び 8.1.3 項に追記するとともに、8.1.1 項を記載整備しました。

◆ 「使用上の注意」の改訂（3）

「9.7 小児等」の項について、本剤の小児における使用経験に関する記載を更新しました。また、「17. 臨床成績」の項に追記した、小児患者を対象に実施した国内外臨床試験成績の項を参照項として追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後 （新記載要領に基づく記載）	改訂前 （旧記載要領に基づく記載）
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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。	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。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。

部：追記又は変更

改訂理由

9.7.1 項について、2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に実施した国内外臨床試験成績に基づき、本剤の小児における使用経験を更新するとともに、当該国内外臨床試験成績を追記した「17. 臨床成績」の項を参照項として追記しました。

また、記載整備のため、9.7.1 項と 9.7.2 項に項立てしました。

◆ 「使用上の注意」の改訂（４）

「11. 副作用」の項について、11.1.1 項の項番号を付与しました。また、「11.2 その他の副作用」の項の表の分類を変更し、記載整備しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後 （新記載要領に基づく記載）				改訂前 （旧記載要領に基づく記載）			
11. 副作用				3. 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。				(1) 重大な副作用			
11.1 重大な副作用				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ので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）				注：海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため、頻度不明。			
11.2 その他の副作用				(2) その他の副作用			
	10%以上	10%未満	頻度不明		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%）			消化器		悪心	
皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	じん麻疹	皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	蕁麻疹
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		精神神経系		浮動性めまい、頭痛	
				全身障害		発熱	
				臨床検査		トランスアミナーゼ上昇	
				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、蕁麻疹及び熱感) (96.7%)		
--	---	--	--

部：追記又は変更

改訂理由

11.1.1 項の項番号を付与しました。

また、「11.2 その他の副作用」の項の表の分類を変更し、記載整備しました。

なお、臨床試験では認められず、海外の市販後の使用経験により報告されている副作用については、これまでどおり、頻度不明で示しています。

◆ 「使用上の注意」の改訂（5）

「14.1 薬剤投与時の注意」の項について、用量調節が必要な場合の、用量調節の方法及び残液の処理に関する注意事項を追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後 （新記載要領に基づく記載）	改訂前 （旧記載要領に基づく記載）
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。	8. 適用上の注意 (1) 本剤の投与は皮下投与のみとすること。 (2) 投与前： 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。 (3) 投与时： ①腹部に注射する。 ②本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

部：追記

改訂理由

用量調節が必要な場合における用量調節の方法及び残液の処理に関する注意事項を、14.1.4項として追記しました。

また、14.1.2項を記載整備しました。

なお、電子添文の作成の新記載要領により、添付文書等に記載すべき内容は、原則として当該医薬品が承認された範囲で用いられる場合に必要とされる事項とすることとなりました。本剤が皮下注射であることは「6. 用法及び用量」の項に記載済みであることから、これまで記載していた本剤は皮下投与のみとする旨の記載は削除しました。

◆ 「使用上の注意」以外の改訂

「16. 薬物動態」の項に、日本人小児の仮想集団における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、「17. 臨床成績」の項に、小児患者を対象とした国外臨床試験成績をそれぞれ追記しました。また、「23. 主要文献」の項に、「16. 薬物動態」及び「17. 臨床成績」に追記したデータの根拠資料を追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後 (新記載要領に基づく記載)	改訂前 (旧記載要領に基づく記載)																								
16. 薬物動態 16.1 血中濃度 16.1.1 単回投与 <健康成人> (略) <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 <table><tr><th>体重</th><th>投与量</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC₆ (ng・h/mL)</th></tr><tr><td>12～25 kg</td><td>10 mg</td><td>778 [476, 1270]</td><td>1236 [818, 1876]</td></tr><tr><td>26～40 kg</td><td>15 mg</td><td>776 [471, 1217]</td><td>1385 [925, 2010]</td></tr><tr><td>41～50 kg</td><td>20 mg</td><td>856 [543, 1287]</td><td>1632 [1117, 2372]</td></tr><tr><td>51～65 kg</td><td>25 mg</td><td>873 [557, 1448]</td><td>1734 [1169, 2590]</td></tr><tr><td>65 kg 超</td><td>30 mg</td><td>907 [594, 1385]</td><td>1841 [1274, 2635]</td></tr></table> 中央値[5%, 95%]	体重	投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₆ (ng・h/mL)	12～25 kg	10 mg	778 [476, 1270]	1236 [818, 1876]	26～40 kg	15 mg	776 [471, 1217]	1385 [925, 2010]	41～50 kg	20 mg	856 [543, 1287]	1632 [1117, 2372]	51～65 kg	25 mg	873 [557, 1448]	1734 [1169, 2590]	65 kg 超	30 mg	907 [594, 1385]	1841 [1274, 2635]	【薬物動態】 1. 血中濃度 1) 単回投与 (小児における薬物動態パラメータの記載なし)
体重	投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₆ (ng・h/mL)																						
12～25 kg	10 mg	778 [476, 1270]	1236 [818, 1876]																						
26～40 kg	15 mg	776 [471, 1217]	1385 [925, 2010]																						
41～50 kg	20 mg	856 [543, 1287]	1632 [1117, 2372]																						
51～65 kg	25 mg	873 [557, 1448]	1734 [1169, 2590]																						
65 kg 超	30 mg	907 [594, 1385]	1841 [1274, 2635]																						
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 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 0.4 mg/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]	【臨床成績】 (小児患者を対象とした臨床試験成績の記載なし)																								

17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験（小児） 2 歳以上 18 歳未満かつ 12 kg 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 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）〕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]	【臨床成績】 （小児患者を対象とした臨床試験成績の記載なし）
23. 主要文献 5) イカチバントの薬物動態試験成績（2022 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.2.3） 19) イカチバントの海外第Ⅲ相試験成績②（2022 年 8 月 24 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 8 月 24 日承認、CTD 2.7.6.2）	【主要文献】 （該当資料なし）

部：追記

改訂理由

「16. 薬物動態」の項に、日本人小児の仮想集団における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追記しました。

「17. 臨床成績」の項に、2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした国内外臨床試験成績を追記しました。

「23. 主要文献」の項に、「16. 薬物動態」及び「17. 臨床成績」に追記したデータの根拠資料を追記しました。

**医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領の改正に伴い、
様式を変更しました。**

電子添文の作成にあたっては、1997年に厚生労働省から記載要領が通知されていましたが、記載要領が改正され、2019年4月より新記載要領が運用されています（経過措置期間：2024年3月31日まで）。

今般、本剤の電子添文におきましても、新記載要領に基づき、記載様式を変更しました。

記載要領の主な改正内容は以下のとおりです。

1. 「原則禁忌」の廃止

既承認薬については、「原則禁忌」の多くは「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載が移行されと考えられますが、代替薬が新たに承認されているなどの医療環境の変化に伴い、「禁忌」の項への移行となる場合があります。

「禁忌」の項への移行が適切な薬剤について行政側にて検討され、「禁忌」の項への移行が適切と判断された睡眠薬や抗菌剤等の医薬品は、2019年3月に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課より通知として示されました。

2. 「慎重投与」の廃止

これまで「慎重投与」に記載されていた内容の多くは「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載されますが、内容によっては他の項に記載する場合もあります。

3. 「高齢者への投与」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「小児等への投与」の廃止
これまでこれらの項に記載されていた内容は、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載されます。

4. 「特定の背景を有する患者に関する注意」の新設

禁忌を除く特定の背景を有する患者への注意が本項に集約されます。

5. 項目の通し番号を設定

警告以降のすべての項目に番号を付与、該当がない場合は欠番とします。

新記載要領の概要については、以下の資料をご参照ください。

- 医薬品・医療機器等安全性情報

No.344 : <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000169201.pdf>

No.360 : <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000476708.pdf>

- 日本製薬工業協会（製薬協）説明資料

<https://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/descriptions.html>

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、ご参照くださいます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、ご参照くださいますようお願い申し上げます。



(01)04987123514330