

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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
血液凝固第Ⅷ因子機能代替製剤
エミシズマブ（遺伝子組換え）注

ヘムライブラ®皮下注 30mg

ヘムライブラ®皮下注 60mg

ヘムライブラ®皮下注 90mg

ヘムライブラ®皮下注 105mg

ヘムライブラ®皮下注 150mg

HEMLIBRA® for Subcutaneous Injection

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1 バイアル中 ヘムライブラ皮下注 30mg：エミシズマブ（遺伝子組換え） 30mg / 1.0mL ヘムライブラ皮下注 60mg：エミシズマブ（遺伝子組換え） 60mg / 0.4mL ヘムライブラ皮下注 90mg：エミシズマブ（遺伝子組換え） 90mg / 0.6mL ヘムライブラ皮下注 105mg：エミシズマブ（遺伝子組換え） 105mg / 0.7mL ヘムライブラ皮下注 150mg：エミシズマブ（遺伝子組換え） 150mg / 1.0mL
一般名	和名：エミシズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Emicizumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 販売開始年月日：2018年5月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2022 年 6 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績.....	12
6. RMP の概要	4		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 一般名	5	2. 薬理作用	25
3. 構造式又は示性式.....	5		
4. 分子式及び分子量.....	5	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	5	1. 血中濃度の推移.....	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	2. 薬物速度論的パラメータ	38
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	39
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	39
1. 物理化学的性質	7	5. 分布	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝.....	40
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	7. 排泄	41
		8. トランスポーターに関する情報.....	41
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	41
1. 剤形	8	10. 特定の背景を有する患者	41
2. 製剤の組成.....	8	11. その他	41
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	1. 警告内容とその理由.....	42
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 禁忌内容とその理由.....	42
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	42
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	42
9. 溶出性.....	9	5. 重要な基本的注意とその理由	42
10. 容器・包装	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
11. 別途提供される資材類	10	7. 相互作用.....	48
12. その他	10		

8. 副作用.....	49	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	52	1. 主な外国での発売状況.....	63
10. 過量投与.....	52	2. 海外における臨床支援情報.....	63
11. 適用上の注意.....	52	XIII. 備考	
12. その他の注意.....	53	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	66
IX. 非臨床試験に関する項目		2. その他の関連資料.....	66
1. 薬理試験.....	55		
2. 毒性試験.....	55		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	58		
2. 有効期間.....	58		
3. 包装状態での貯法.....	58		
4. 取扱い上の注意.....	58		
5. 患者向け資材.....	58		
6. 同一成分・同効薬.....	58		
7. 国際誕生年月日.....	58		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日.....	58		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容.....	59		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	59		
11. 再審査期間.....	59		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	59		
13. 各種コード.....	60		
14. 保険給付上の注意.....	60		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	61		
2. その他の参考文献.....	62		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヘムライブラ皮下注 [一般名：エミシズマブ (遺伝子組換え)] は、中外製薬株式会社の抗体改変技術を用いて創製された、活性型血液凝固第 IX 因子 (FIXa) と血液凝固第 X 因子 (FX) に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体 (バイスペシフィック抗体) である。

通常の免疫グロブリン G (IgG) 型抗体医薬品は、2つの可変領域が同一であるため、1種類の抗原を認識する。一方、IgG 型のバイスペシフィック抗体医薬品は、異なる 2つの可変領域を有し、2種類の抗原に結合する特性を有する。通常の IgG 型の抗体医薬品に比し、分子の構造が複雑なことから製造上の課題があったが、中外製薬は、独自の技術を用い、遺伝子組換え型としては世界で初めて IgG 型のバイスペシフィック抗体医薬品の製品化に至った。

中外製薬では、抗体医薬品を創製して血友病 A 治療へ応用することを検討してきた。一般に、抗体医薬品は血中滞留性を有するため長時間作用が持続することが期待でき、また皮下吸収性を有するため皮下注射が可能となる。さらに血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) とは異なる構造をもつことから、FVIII のインヒビターを誘導せず、FVIII のインヒビターを保有する場合にも作用すると考えられた。

FVIII の補因子機能を IgG 型のバイスペシフィック抗体で代替できないかと考え、創製されたのがヘムライブラである。ヘムライブラは、2種類の異なる抗原と結合できる特性を生かして、FIXa と FX を精緻に近づけることで、FX を活性化し、FVIII の補因子機能を代替する。

2012 年より健康成人及び先天性血友病 A 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験を開始し、その継続試験として 2013 年より先天性血友病 A 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験を実施した。また、2014 年より F.ホフマン・ラ・ロシュ社との共同開発を進め、2015 年より 12 歳以上のインヒビター保有先天性血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [HAVEN1 (BH29884) 試験]、次いで 2016 年より 12 歳未満のインヒビター保有先天性血友病 A の小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [HAVEN2 (BH29992) 試験] を実施した。これらの試験成績から、2018 年 3 月に「血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制*」の効能又は効果で承認された。

また、2016 年より 12 歳以上のインヒビター非保有先天性血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [HAVEN3 (BH30071) 試験]、2017 年より 12 歳以上のインヒビター保有/非保有先天性血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [HAVEN4 (BO39182) 試験] を実施し、2018 年 12 月に血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病 A の追加承認に伴う効能又は効果の変更並びに 2 週または 4 週に 1 回投与の用法及び用量の追加承認を取得した。

さらに、2020 年より後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 [AGEHA (JO42003) 試験] を実施し、この試験成績から 2022 年 6 月に「後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制*」の効能又は効果で追加承認を取得した。

*希少疾病用医薬品に指定されている。

2. 製品の治療学的特性

先天性血友病 A

1. 国内で創製されたバイスペシフィック抗体である。

FIXa と FX の双方に結合することで、FVIII の補因子機能を代替し、その下流の血液凝固反応を促進すると考えられる。

「VI-2 (1) 作用部位・作用機序」参照

2. 週 1 回を 4 回皮下投与後は、週 1 回・2 週に 1 回・4 週に 1 回の 3 種類の投与間隔から選択が可能である。

「V-3. 用法及び用量」参照

3. FVIIIとは異なる構造のため、FVIIIに対するインヒビターの発現を誘導しないと考えられる¹⁾。
4. FVIIIに対するインヒビターの有無にかかわらず、有効性が確認され承認された。
「V-5(7)-1) インヒビター保有先天性血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(BH29884試験)」及び「V-5(4)-1) ①インヒビター保有先天性血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(BH29884試験)」、「V-5(7)-2) インヒビター保有先天性血友病Aの小児患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(BH29992試験)」及び「V-5(5)-1) インヒビター保有先天性血友病Aの小児患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(BH29992試験)」、「V-5(7)-3) インヒビター非保有重症先天性血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(BH30071試験)」及び「V-5(4)-1) ②インヒビター非保有重症先天性血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(BH30071試験)」、「V-5(7)-4) 先天性血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(BO39182試験)」及び「V-5(4)-2) 先天性血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(BO39182試験)」参照
5. 重大な副作用として血栓塞栓症、血栓性微小血管症、主な副作用として注射部位反応が報告されている。
「VIII-8. 副作用」参照

※先天性血友病Aにおいて承認された効能又は効果は、先天性血友病A(先天性血液凝固第VIII因子欠乏)患者における出血傾向の抑制、用法及び用量は、1回3mg/kg(体重)を1週間の間隔で4回皮下投与し、その1週間後(初回投与から4週間後)の5回目投与から1回1.5mg/kg(体重)を1週間の間隔、1回3mg/kg(体重)を2週間の間隔又は1回6mg/kg(体重)を4週間の間隔で皮下投与する、である。

後天性血友病A

1. 国内で創製されたバイスペシフィック抗体である。
FIXaとFXの双方に結合することで、FVIIIの補因子機能を代替し、その下流の血液凝固反応を促進すると考えられる。
「VI-2(1)作用部位・作用機序」参照
2. 1日目に6mg/kg(体重)、2日目に3mg/kg(体重)を皮下投与し、8日目から1回1.5mg/kg(体重)を1週間の間隔で皮下投与する。
「V-3. 用法及び用量」参照
3. 血漿中エミシズマブ濃度トラフ値は投与開始1週間後に定常状態に到達し、その後35µg/mLをやや上回る平均値を維持した。
「VII-1(2)-7) 後天性血友病A患者を対象とした国内第III相臨床試験」参照
4. 国内第III相臨床試験(AGEHA試験)の主要解析において、ヘムライブラ投与中に治療を要した出血の年間出血率が減少または0を維持した患者の割合は91.7%(11/12例)であった。
「V-5(7)-5) 後天性血友病A患者を対象とした国内第III相臨床試験(JO42003試験)」及び「V-5(5)-2) 後天性血友病A患者を対象とした国内第III相臨床試験(JO42003試験)」参照
5. 重大な副作用として血栓塞栓症、血栓性微小血管症、主な副作用として注射部位反応が報告されている*。
*先天性血友病Aのみで報告されている副作用を含む
「VIII-8. 副作用」参照

※後天性血友病Aにおいて承認された効能又は効果は、後天性血友病A患者における出血傾向の

抑制、用法及び用量は、1日目に 6mg/kg（体重）、2日目に 3mg/kg（体重）を皮下投与し、8日目から1回 1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する、である。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I-6. RMP の概要」参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・ヘムライブラ適正使用ガイド （先天性血友病 A、後天性血友病 A） ・ヘムライブラ皮下注ハンドブック （先天性血友病 A インヒビター保有、先天性血友病 A インヒビター非保有、後天性血友病 A） ・ヘムライブラ連絡カード （先天性血友病 A インヒビター保有、先天性血友病 A インヒビター非保有、後天性血友病 A） （中外製薬株式会社ホームページ https://chugai-pharm.jp/product/hem/sc/ 参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について （令和 4 年 6 月 20 付 保医発 0620 第 2 号） （「X-14. 保険給付上の注意」参照）

＜希少疾病用医薬品の指定について＞

本剤は「インヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を予定効能又は効果として 2016 年 8 月 24 日に、「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を予定効能又は効果として 2021 年 10 月 1 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(28 薬) 第 388 号、(R3 薬) 第 524 号）を受けている。

※ 承認された効能又は効果：先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制、後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

＜血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制＞

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の適正使用を確保するため、追加のリスク最小化活動である使用条件の設定を行い、本剤使用前に医療機関及び医師要件の確認及び本剤に関する情報提供がなされている場合のみ納品

可能とする流通管理を実施している（「Ⅷ－１．警告内容とその理由」参照）。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
血栓塞栓症（aPCC との併用時）	血栓塞栓症（FVIIa/FX との併用時）	FVIII 製剤との併用時の安全性
血栓性微小血管症（aPCC との併用時）	血栓性微小血管症（FVIIa/FX との併用時）	
免疫原性	本剤の血液凝固検査結果への影響に起因する不適切な止血管理に伴う重大な出血 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		
血友病 A 患者を対象に本剤を長期投与した際の出血抑制効果		

↓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 of 医薬品安全性監視活動
追加 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> 成人及び青年期のインヒビター保有血友病 A 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験から継続する製造販売後臨床試験（BH29884 試験） インヒビター保有血友病 A 小児患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験から継続する製造販売後臨床試験（BH29992 試験） インヒビター非保有血友病 A 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験から継続する製造販売後臨床試験（BH30071 試験） 血友病 A 患者を対象とした本剤 4 週間に 1 回投与の第Ⅲ相臨床試験から継続する製造販売後臨床試験（BO39182 試験） インヒビター非保有血友病 A 小児患者を対象とした製造販売後臨床試験（ML41202 試験） インヒビター保有血友病 A 患者を対象とした一般使用成績調査 インヒビター非保有血友病 A 患者を対象とした特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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 of リスク最小化活動
追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用条件の設定 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） 患者への情報提供（ハンドブック等）

「後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制」承認に伴い、改訂中（2022 年 6 月現在）。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヘムライブラ®皮下注 30mg
ヘムライブラ®皮下注 60mg
ヘムライブラ®皮下注 90mg
ヘムライブラ®皮下注 105mg
ヘムライブラ®皮下注 150mg

(2) 洋名

HEMLIBRA® for Subcutaneous Injection 30mg
HEMLIBRA® for Subcutaneous Injection 60mg
HEMLIBRA® for Subcutaneous Injection 90mg
HEMLIBRA® for Subcutaneous Injection 105mg
HEMLIBRA® for Subcutaneous Injection 150mg

(3) 名称の由来

HEMophilia + LIBRA (バランスを意味する) / LIBerty (解放) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エミシズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Emicizumab (Genetical Recombination) (JAN)
emicizumab (r-INN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体: -zumab

3. 構造式又は示性式

448 個のアミノ酸残基からなる抗活性型血液凝固第 IX 因子の H 鎖 1 本、444 個のアミノ酸残基からなる抗血液凝固第 X 因子の H 鎖 1 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質

4. 分子式及び分子量

分子式: C₆₄₃₄H₉₉₄₀N₁₇₂₄O₂₀₄₇S₄₅
分子量: 約 148,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

エミシズマブは、遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒト活性型血液凝固第 IX 因子 (FIXa) 抗体及びマウス抗ヒト血液凝固第 X 因子 (FX) 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなる。抗 FIXa-H 鎖の 202、231、299、359、412、438 と 448 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Gln、Pro、Tyr、Lys、Lys、Arg と Pro に置換され、C 末端の Gly と Lys は除去されている。また、抗 FX-H 鎖の 198、227、295、408、438 と 444 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Gln、Pro、Tyr、Lys、Glu と Pro に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。エミシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞によ

り産生される。

C₆₄₃₄H₉₉₄₀N₁₇₂₄O₂₀₄₇S₄₅ (タンパク質部分、4本鎖)

抗 FX-H 鎖 : C₂₁₆₄H₃₃₃₄N₅₇₂O₆₉₀S₁₈

抗 FIXa-H 鎖 : C₂₂₀₄H₃₃₈₆N₅₈₈O₆₇₉S₁₅

L 鎖 : C₁₀₃₃H₁₆₁₄N₂₈₂O₃₃₉S₆

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ACE910、RO5534262、CH5534262、hBS-910、RG-6013

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色~微黄色の液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH：5.5~6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-50℃	30 箇月	エチレン・酢酸 ビニル製バッグ	変化なし
加速試験	5℃	12 箇月	エチレン・酢酸 ビニル製バッグ	分解物の増加傾向を認めた
苛酷試験	40℃	12 週	ポリプロピレン チューブ	分解物の増加傾向を認めた

試験項目：性状、pH、純度試験、定量（タンパク質含量、力価）等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法；液体クロマトグラフィー
定量法：タンパク質含量；紫外可視吸光度測定法
力価；クロモジェニックアッセイ（比色法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～6.5

浸透圧比：約 1.0（ヘムライブラ皮下注 30mg）

約 1.2（ヘムライブラ皮下注 60mg、ヘムライブラ皮下注 90mg、
ヘムライブラ皮下注 105mg、ヘムライブラ皮下注 150mg）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ヘムライブラ 皮下注 30mg	ヘムライブラ 皮下注 60mg	ヘムライブラ 皮下注 90mg	ヘムライブラ 皮下注 105mg	ヘムライブラ 皮下注 150mg
有効成分	1 バイアル (1.0mL) 中 エミシズマブ (遺伝子組換 え) ^{注)} 30mg	1 バイアル (0.4mL) 中 エミシズマブ (遺伝子組換 え) ^{注)} 60mg	1 バイアル (0.6mL) 中 エミシズマブ (遺伝子組換 え) ^{注)} 90mg	1 バイアル (0.7mL) 中 エミシズマブ (遺伝子組換 え) ^{注)} 105mg	1 バイアル (1.0mL) 中 エミシズマブ (遺伝子組換 え) ^{注)} 150mg
添加剤	L-アルギニン：26.1mg/mL L-ヒスチジン：3.1mg/mL ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール：0.5mg/mL L-アスパラギン酸：適量				

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

低分子量変化体、高分子量変化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		5℃	24 箇月	ガラスバイアル	変化なし
加速試験		25℃/60%RH	12 箇月	ガラスバイアル	分解物の増加傾向及び力価の低下傾向を認めた
苛酷試験	温度	40℃/75%RH	12 週	ガラスバイアル	分解物の増加を認めた
	光	総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外照射エネルギー 200W・h/m ² 以上		ラベル無しのガラスバイアル	性状（色）の変化並びに分解物の増加及び力価の低下を認めた

試験項目：性状、pH、純度試験、定量（タンパク質含量、力価）等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

【14. 適用上の注意】

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 異なる濃度の本剤を混注しないこと。

14.1.2 他の製剤と本剤を混注しないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ヘムライブラ皮下注 30mg〉 1.0mL×1 バイアル

〈ヘムライブラ皮下注 60mg〉 0.4mL×1 バイアル

〈ヘムライブラ皮下注 90mg〉 0.6mL×1 バイアル

〈ヘムライブラ皮下注 105mg〉 0.7mL×1 バイアル

〈ヘムライブラ皮下注 150mg〉 1.0mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル及びブチルゴム栓

11. 別途提供される資材類
皮下投与セット ヘムライブラ皮下注専用

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 先天性血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏) 患者における出血傾向の抑制
- 後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈先天性血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏) 患者における出血傾向の抑制〉

本剤は、血液凝固第 VIII 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。
[17.1.1-17.1.4 参照]

〈解説〉

本剤は、インヒビター保有先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [HAVEN 1 (BH29884) 試験]、インヒビター保有先天性血友病 A の小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [HAVEN 2 (BH29992) 試験]、インヒビター非保有先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [HAVEN3 (BH30071) 試験]、先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [HAVEN4 (BO39182) 試験] において有効性が確認されている。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈先天性血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏) 患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 3mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) の 5 回目投与から以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

- ・ 1 回 1.5 mg/kg (体重) を 1 週間の間隔
- ・ 1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間の間隔
- ・ 1 回 6 mg/kg (体重) を 4 週間の間隔

〈後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ (遺伝子組換え) として 1 日目に 6mg/kg (体重)、2 日目に 3mg/kg (体重) を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で皮下投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈先天性血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏) 患者における出血傾向の抑制〉

「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照

〈後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制〉

本剤の出血傾向抑制効果は FVIII インヒビターの有無に依らず得られると考えられ、FVIII インヒビターの発現により後天的に出血症状を呈する後天性血友病 A 患者においても、先天性血友病 A 患者と同様の曝露量-有効性関係を示すことが想定された。先天性血友病 A における母集団曝露量-有効性解析において、血漿中エミシズマブ濃度が 30 μ g/mL を超えた場合に本剤の出血傾向抑制効果が最大化されると考えられることから²⁾、30 μ g/mL 超を後天性血友病 A 患者における想定有効濃度として設定した。

後天性血友病 A 患者に対して免疫抑制療法を実施した際の部分寛解 (FVIII 活性が 50% IU/dL 超かつ最後の血液凝固因子製剤投与後 24 時間以内に出血が認められない) 達成までの期間の中央値は 31 日との報告がある³⁾。後天性血友病 A 患者における出血リスクは、FVIII 活性が低下している期間で高く、また先天性血友病 A における既承認用法及び用量 (週 1 回投与) では血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に達するまで 4 週間を要する。

これらを踏まえ、後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 [AGEHA (JO42003) 試験] では早期に本剤の想定有効濃度に到達し安定化するよう、負荷投与として 1 日目に 6 mg/kg

及び2日目に3 mg/kgを皮下投与し、維持投与として8日目から1.5 mg/kgを週1回反復皮下投与する用法及び用量を設定した。

JO42003試験では、投与開始1週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に達し、その後35 µg/mLをやや上回る平均値を維持することが確認され、かつ本剤の有効性及び安全性が示されたことから、JO42003試験で検討された用法及び用量を後天性血友病A患者における用法及び用量として設定した。

「V-5(5)-2)後天性血友病A患者を対象とした国内第III相臨床試験(JO42003試験)」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。 〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉 7.2 凝固能に関する検査結果及び患者の状態を考慮して、適切な時期に投与を終了すること。 [8.5、17.1.5 参照]</p>

〈解説〉

7.1 本剤の臨床試験での有効性の検討は定期投与療法における出血抑制効果に限られ、出血時の止血療法としての有効性は確立していない。一方、同種・同効薬においては、出血時の止血療法としての効能又は効果を有していることから、適正使用の注意喚起を目的として、用法及び用量に関連する注意を設定した。

7.2 後天性血友病Aでは、免疫抑制療法による寛解または自然寛解により内因性FVIII活性が回復するため、FVIIIと本剤の共存下での過凝固リスクを最小化するために、国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験]では、本剤の投与終了基準*を設定した。本剤投与にあたっては、FVIII活性(血中エミシズマブ中和下)等の定期的な測定により患者の凝固能を適時モニタリングし、個々の患者の状態(止血の状態、出血リスク、血栓リスク、免疫抑制療法への反応性やFVIII活性の推移等)に応じて、適切な時期に投与を終了する必要があることから、用法及び用量に関連する注意を設定した。なお、本剤投与中及び本剤の消失半減期の約5倍の期間に相当する投与終了後6カ月間は凝固能のモニタリングを血中エミシズマブ中和下で実施する必要がある。

* 国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験]における本剤の投与終了基準：FVIII活性(エミシズマブ中和下凝固一段法)が50IU/dL超、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過していること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 【効能又は効果】(初回承認時)※

血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【用法及び用量】(初回承認時)※

通常、エミシズマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は1回1.5mg/kg(体重)を1週間の間隔で皮下投与する。

地域 試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	投与量	投与方法	試験目的	資料 区分
国内 JP29574	薬理	単施設 ランダム化 非盲検試験	日本人健康成人男性 60例	A群：旧製剤 ^a 1mg/kg B~D群：新製剤 ^a 1mg/kg E群：新製剤 ^a	A群：単回腹部 皮下投与 B群：単回腹部 皮下投与 C群：単回上腕	安全性 薬物動態	評価

地域 試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	投与量	投与方法	試験目的	資料 区分
				0.25mg/kg	部皮下投与 D 群: 単回大腿 部皮下投与 E 群: 単回静脈 内投与		
国内 ACE001JP	I	Part A、B: 単施設 ランダム化 二重盲検 個体間用量漸 増試験 Part C: 多施設 個体間用量漸 増試験	全体: 82 例 Part A: 日本人健康成人男性 40 例 Part B: 白人健康成人男性 24 例 Part C: 日本人先天性血友病 A 患者 18 例 (各群 6 例)	Part A: 0.001~1mg/kg 又はプラセボ Part B: 0.1~1mg/kg 又はプラセボ Part C: C-1: 1mg/kg ^b 、 0.3mg/kg/週 ^c C-2: 3mg/kg ^b 、 1mg/kg/週 ^c C-3: 3mg/kg/週	Part A、B: 単回皮下投与 Part C: 週 1 回皮下投 与 (12 週間)	安全性 薬物動態 薬力学 探索的な 出血抑制 効果	評価
国内 ACE002JP	I/II	ACE001JP 試 験 Part C の継 続投与試験	日本人先天性血友病 A 患者 16 例	0.3mg/kg/週 1mg/kg/週 3mg/kg/週 効果不十分な場 合は増量可	週 1 回皮下投 与	安全性 薬物動態 薬力学 探索的な 出血抑制 効果	評価
国際共同 BH29884	III	多施設 ランダム化 非盲検試験	インヒビター保有先 天性血友病 A 患者 109 例 A 群: 35 例 B 群: 18 例 C 群: 49 例 D 群: 7 例	最初の 4 週間は 3mg/kg/週、その 後は 1.5mg/kg/週 (効果不十分な 場合は投与 24 週 以降に増量可) ランダムに割り 付けた本剤定期 投与群 (A 群) 及 び本剤定期投与 非実施群 (B 群) を比較した。他に 割り付けを行っ ていない 2 つの 本剤定期投与群 (C 群及び D 群) を追加した。	週 1 回皮下投 与	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	評価
国際共同 BH29992	III	多施設 単群試験 非盲検試験	インヒビター保有先 天性血友病 A 小児患 者 63 例 ^d (2 歳未満 5 例、2 歳 以上 12 歳未満 55 例、 12 歳以上 3 例 ^e)	最初の 4 週間は 3mg/kg/週、その 後は 1.5mg/kg/週 (効果不十分な 場合は投与 12 週 以降に増量可)	週 1 回皮下投 与	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	評価
国際共同 BH29768	—	多施設 非介入試験	先天性血友病 A 患者 127 例	なし	なし	日常診療 条件下の 出血頻度 の推定	参考

a : 開発期間中に製法変更があった。

b : 初回負荷投与量

c : 2 回目以降投与量

d : 初回承認時は 20 例での中間集計結果により評価された。

e : 体重 40kg 未満の 12~17 歳の患者も登録可能とした。

※先天性血友病 A において承認された効能又は効果は、先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制、用法及び用量は、1 回 3mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg（体重）を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。

2) 【効能又は効果】（承認事項一部変更承認時：2018 年 12 月）※

先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【用法及び用量】（承認事項一部変更承認時：2018 年 12 月）※

通常、エミズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

- ・ 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔
- ・ 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間の間隔
- ・ 1 回 6mg/kg（体重）を 4 週間の間隔

地域 試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	投与量	投与方法	試験目的	資料 区分
国内 ACE001JP	I	Part A、B： 単施設 ランダム化 二重盲検 個体間用量漸 増試験 Part C： 多施設 個体間用量漸 増試験	全体：82 例 Part A： 日本人健康成人男 性 40 例 Part B： 白人健康成人男性 24 例 Part C： 日本人先天性血友 病 A 患者 18 例（各群 6 例）	Part A： 0.001～1mg/kg 又はプラセボ Part B： 0.1～1mg/kg 又はプラセボ Part C： C-1：1mg/kg ^a 、 0.3mg/kg/週 ^b C-2：3mg/kg ^a 、 1mg/kg/週 ^b C-3：3mg/kg/週	Part A、B： 単回皮下投与 Part C： 週 1 回皮下投与 （12 週間）	安全性 薬物動態 薬力学 探索的な 出血抑制 効果	評価
国内 ACE002JP	I/II	ACE001JP 試験 Part C の継続投与試験	日本人先天性血友 病 A 患者 16 例	0.3mg/kg/週 1mg/kg/週 3mg/kg/週 効果不十分な場合 は増量可	週 1 回皮下投与	安全性 薬物動態 薬力学 探索的な 出血抑制 効果	評価
国際共同 BH29884	III	多施設 ランダム化 非盲検試験	インヒビター保有 先天性血友病 A 患 者 113 例 ^c A 群：35 例 B 群：18 例 C 群：49 例 D 群：11 例	最初の 4 週間は 3mg/kg/週、その後 は 1.5mg/kg/週（効 果不十分な場合は 投与 24 週以降に増 量可） ランダムに割り付 けた本剤定期投与 群（A 群）及び本 剤定期投与非実施 群（B 群）を比較 した。他に割り付 けを行っていない 2 つの本剤定期投 与群（C 群及び D 群）を追加した。	週 1 回皮下投与	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	評価
国際共同 BH29992	III	多施設 単群試験 非盲検試験	インヒビター保有 先天性血友病 A 小 児患者 63 例 ^d （2 歳未満 5 例、2 歳以上 12 歳未満 55 例、12 歳以上 3	最初の 4 週間は 3mg/kg/週、その後 は 1.5mg/kg/週（効 果不十分な場合は 投与 12 週以降に増 量可）	週 1 回皮下投与	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	評価

地域 試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	投与量	投与方法	試験目的	資料 区分
			例 e)				
国際共同 BH30071	III	多施設 ランダム化 非盲検試験	インヒビター非保 有先天性血友病 A 患者 152 例 A 群 : 36 例 B 群 : 35 例 C 群 : 18 例 D 群 : 63 例	最初の 4 週間は 3mg/kg/週、その後 は 1.5mg/kg/週 (A 群、D 群)、 3.0mg/kg/2 週 (B 群) (効果不十分な場 合は増量可) ランダムに割り付 けた本剤定期投与 群 (A 群、B 群) 及び本剤定期投与 非実施群 (C 群) を比較した。他に 割り付けを行って いない本剤定期投 与群 (D 群) を追 加した。	週 1 回または 2 週に 1 回皮下投 与	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	評価
国際共同 BO39182	III	多施設 非盲検試験	インヒビター保有 /非保有先天性血 友病 A 患者 48 例 PK run-in cohort : 7 例 Expansion cohort : 41 例	PK run-in cohort : 6mg/kg/4 週 Expansion cohort : 最初の 4 週間は 3mg/kg/週、その後 は 6mg/kg/4 週 (効 果不十分な場合は 増量可)	4 週に 1 回皮下 投与	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	評価
国際共同 BH29768	—	多施設 非介入試験	先天性血友病 A 患 者 221 例	なし	なし	日常診療 条件下の 出血頻度 の推定	参考

a : 初回負荷投与量

b : 2 回目以降投与量

c : 初回承認時は 109 例での集計結果により評価された。

d : 初回承認時は 20 例での中間集計結果により評価された。

e : 体重 40kg 未満の 12~17 歳の患者も登録可能とした。

※先天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg (体重) を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。

3) 【効能又は効果】 (承認事項一部変更承認時 : 2022 年 6 月)

後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制

【用法及び用量】 (承認事項一部変更承認時 : 2022 年 6 月)

通常、エミシズマブ (遺伝子組換え) として 1 日目に 6mg/kg (体重)、2 日目に 3mg/kg (体重) を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で皮下投与する。

地域 試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	投与量	投与方法	試験目的	資料 区分
国内 JO42003	III	多施設共同 非盲検試験	18 歳以上の後天性 血友病 A 患者 コホート 1 : 免疫抑制療法実施 下	1 日目に 6mg/kg、 2 日目に 3mg/kg、 8 日目から 1.5mg/kg/週	週 1 回皮下投与	安全性 有効性 薬物動態 薬力学	評価

地域 試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	投与量	投与方法	試験目的	資料 区分
			12 例 コホート 2 : 免疫抑制療法非実施 0 例 (主要解析データ カットオフ)				
海外 BO41423	III	多施設共同 単群 非盲検試験	インヒビター非保 有軽症または中等 症先天性血友病 A 患者 72 例	最初の 4 週間は 3mg/kg/週、その後 は 1.5mg/kg/週ま たは 3mg/kg/2 週、 あるいは 6mg/kg/4 週	週 1 回または 2 週に 1 回あるい は 4 週に 1 回皮 下投与	安全性 有効性 薬物動態 薬力学	参考

(2) 臨床薬理試験

1) JP29574 試験⁴⁾

目的：本剤の製剤間及び投与部位間の相対的バイオアベイラビリティ、並びに皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討する。

試験デザイン：単施設、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験

対象：日本人健康成人男性 60 例

方法：対象者 48 例を 4 つの皮下投与群 (A~D 群) に無作為に割り付け、旧製剤 a1 mg/kg を腹部に (A 群)、もしくは新製剤 a1 mg/kg を腹部 (B 群)、上腕部 (C 群)、及び大腿部 (D 群) に単回皮下投与した。また、別途設けた E 群に対象者 12 例を登録し、新製剤 0.25 mg/kg を 90 分かけて単回静脈内投与した。

a：開発期間中に製法変更があった。

評価項目：安全性、薬物動態、薬力学

試験結果：

安全性；有害事象は 60 例中 22 例 (36.7%) に 27 件認められた。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 3 例に認められ、A 群、B 群及び C 群の各 1 例でそれぞれ腹痛、口腔咽頭痛及びほてりが報告された。高度な有害事象、投与中止に至る有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。製剤間、投与部位間、投与経路間で安全性に大きな差は認められなかった。

薬物動態；「VII-4. 吸収」参照

薬力学；血漿検体中に存在する FVIII を抗 FVIII 抗体の添加により中和し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及びトロンビン生成を測定したところ、本剤投与後に APTT の短縮及びトロンビン生成の促進が顕著に認められた。薬力学的プロファイルは、新旧の製剤間、並びに腹部、上腕部及び大腿部の投与部位間で類似していた。

免疫原性；合計 4 例においてエミシズマブに対する抗体 (抗エミシズマブ抗体) が検出された。このうちエミシズマブの単回投与後に新規に抗エミシズマブ抗体が検出されたのは、B 群、C 群及び E 群のそれぞれ 12 例中 1 例 (8.3%) であった。

※先天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg (体重) を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。

※後天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 日目に 6mg/kg (体重)、2 日目に 3mg/kg (体重) を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で皮下投与する、である。

2) ACE001JP 試験 Part A、B^{5,6)}

目的：本剤を単回皮下投与した際の忍容性、安全性、薬物動態、薬力学的反応、並びに薬物動態及び薬力学的反応の人種差を検討する。

試験デザイン：プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、個体間用量漸増試験

対象：Part A；日本人健康成人男性 40 例

Part B；白人健康成人男性 24 例

方法：ステップ A-1 から投与を開始し、当該ステップの投与 4 週間までに得られた臨床所見（臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図の結果、有害事象、薬物動態、薬力学的反応、血清中サイトカイン濃度）を盲検下で評価し、忍容性・安全性が確認された場合に、医学専門家と協議した上で次ステップへの移行を決定することとした。各ステップにおいては、本剤及びプラセボを各 1 例に先行投与し、投与 8 日目までのバイタルサイン、12 誘導心電図の結果、有害事象を確認した後、治験責任医師の判断により、3～8 例目（本剤 5 例、プラセボ 1 例）の投与を行った。複数の被験者への同時投与を避け、10 分以上間隔をあけて順次投与した。

ステップ B-1 への移行は、ステップ A-3 の投与 4 週間までに得られた臨床所見を評価し、医学専門家と協議した上で決定した。Part A と同様の手順で各ステップに移行し、本剤とプラセボを順次投与した。

Part A；本剤 0.001、0.01、0.1、0.3、1mg/kg（ステップ A-1～A-5、各 6 例）又はプラセボ（10 例、各投与群につき 2 例）を単回皮下投与した。

Part B；本剤 0.1、0.3、1mg/kg（ステップ B-1～B-3、各 6 例）又はプラセボ（6 例、各投与群につき 2 例）を単回皮下投与した。

評価項目：安全性、薬物動態、薬力学

試験結果：

安全性；Part A では本剤投与 30 例中 8 例（26.7%）に、Part B では本剤投与 18 例中 5 例（27.8%）に有害事象が認められ、用量間で同程度であった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は Part B の 1mg/kg 群の 1 例に 2 件（血中ビリルビン増加と抱合ビリルビン増加）認められた。Part A、B のいずれも重篤な有害事象、中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。日本人と白人の人種差は認められず、用量依存的な発現頻度の増加はみられなかった。

薬物動態；「VII-1（2）臨床試験で確認された血中濃度」参照

薬力学；血漿検体中に存在する FVIII を抗 FVIII 抗体の添加により中和し、APTT 及びトロンビン生成を測定したところ、本剤投与後、用量依存的な APTT の短縮とトロンビン生成の促進が認められた。薬力学的プロファイルは日本人と白人で類似していた。

免疫原性；0.1mg/kg 投与の日本人 1 例、白人 1 例に抗エミシズマブ抗体が検出された。いずれも有害事象は認められなかったが、白人の 1 例では投与後のみ抗体が検出され、他の陰性被験者よりもエミシズマブの血漿中からの消失が早く、APTT の短縮及びトロンビン生成の促進が早期に消失した。

※先天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg（体重）を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。

※後天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 日目に 6mg/kg（体重）、2 日目に 3mg/kg（体重）を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する、である。

（3）用量反応探索試験

1) ACE001JP 試験 Part C⁵⁾

目的：本剤を反復皮下投与した際の忍容性、安全性、薬物動態、薬力学的反応を検討する。

試験デザイン：多施設共同、非盲検、個体間用量漸増試験

対象：12 歳以上の日本人先天性血友病 A 患者 18 例

C-1～C-3 各ステップにおいて、インヒビター保有患者及びインヒビター非保有患者

をそれぞれ 2 例以上登録した。

方 法：患者を C-1～C-3 の 3 用量群（各 6 例）に割り付け、本剤を週 1 回 12 週間反復皮下投与した。0.3mg/kg/週群では、初回投与時に 1mg/kg の用量で負荷投与し、その後 0.3mg/kg の用量で週 1 回維持投与を行った。1mg/kg/週群では、初回投与時に 3mg/kg の用量で負荷投与し、その後 1mg/kg の用量で週 1 回維持投与を行った。3mg/kg/週群では、試験期間を通じて 3mg/kg の用量で週 1 回維持投与を行った。

評価項目：安全性、薬物動態、薬力学、探索的評価項目（出血回数、初回出血までの時間）

試験結果：

安全性；18 例中 16 例（88.9%）に 44 件の有害事象が報告された。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 6 例（33.3%）に 8 件認められ、その内訳は注射部位不快感、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位発疹、けん怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、C-反応性蛋白増加及び下痢が各 1 件であった。1mg/kg 投与の 12 歳の患者は、有害事象（注射部位紅斑）により本剤投与開始 29 日後に投与を中止した。本事象の重症度は軽度であり、回復した。本患者では最終投与から約 22 週後に重篤な有害事象〔血友病（血友病による左股関節出血）〕が認められた。本事象と本剤との因果関係は否定された。その他に、投与中止に至る有害事象及び重篤な有害事象、死亡例は認められなかった。QTc 間隔のベースラインからの投与後の変化量には、臨床的に問題となる変化や用量及び濃度に依存的な変化は認められなかった。また、臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサインの変動、心電図所見は認められなかった。

薬物動態；「VII-1（2）臨床試験で確認された血中濃度」参照

薬力学；いずれの投与用量群でも本剤投与後に APTT の短縮とトロンビン生成の促進が認められ、ともに緩やかな用量依存性を示した。

免疫原性；2 例に抗エミシズマブ抗体が検出され、そのうちの 1 例に本剤との因果関係が否定されなかった有害事象として C-反応性蛋白増加（投与継続中に正常値に回復）が報告された。

※先天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg（体重）を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。

2) ACE002JP 試験⁷⁾

目 的：本剤を長期投与した際の安全性及び探索的に出血抑制効果を検討する。

試験デザイン：ACE001JP 試験 Part C からの非盲検継続投与試験

対 象：12 歳以上の日本人先天性血友病 A 患者 16 例（0.3mg/kg/週：6 例、1mg/kg/週：5 例、3mg/kg/週：5 例）

方 法：ACE001JP 試験 Part C で投与された用法・用量を継続投与した。

評価項目：安全性、薬物動態、薬力学、探索的評価項目（出血回数）、QT/QTc 間隔への影響

試験結果：ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験統合データの解析結果（2016 年 9 月 30 日カットオフ）；

安全性；ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の 18 例中 16 例の観察期間は、カットオフ時点で 121 週（2.32 年）以上であった。18 例すべての患者で少なくとも 1 つの有害事象が認められ、計 169 件の有害事象が報告された。高度の有害事象は 2 件（虫垂炎、腸間膜血腫）認められ、これらは重篤であったが、本剤との因果関係はないと判断された。副作用は 8 例（44.4%）に 15 件認められ、その内訳は、注射部位紅斑、注射部位そう痒感（各 3 例、16.7%）、注射部位不快感、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位発疹、けん怠感、下痢、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び C-反応性蛋白増加（各 1 例、5.6%）であった。投与中止に至った有害事象は 1 例（注射部位紅斑、投与開始 29 日後に中止）に認められた。重篤な有害事象が 5 例で報告されたが本剤との因果関係は否定された。死亡は認められなかった。

薬物動態；「VII-1（2）臨床試験で確認された血中濃度」参照

薬力学；0.3、1及び3mg/kg/週群のいずれにおいても、わずかな用量依存性を伴うAPTTの短縮とトロンビン生成の促進が本剤投与開始後に認められ、ACE001JP試験及びACE002JP試験を通して維持された。

QT/QTc 間隔への影響；本剤3mg/kg/週までの用量及び曝露量の範囲において、Bazett補正式によるQTc（QTcB）及びFridericia補正式によるQTc（QTcF）を延長させなかった。

免疫原性；抗エミシズマブ抗体が陽性と判断されたのは4例であった。これら4例で薬物動態、薬力学的反応に明確な変化は認められず、エミシズマブの出血抑制効果及び安全性に他の患者との明らかな違いは認められなかった。

※先天性血友病Aにおいて承認された用法及び用量は、1回3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、その1週間後（初回投与から4週間後）の5回目投与から1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔、1回3mg/kg（体重）を2週間の間隔又は1回6mg/kg（体重）を4週間の間隔で皮下投与する、である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

①インヒビター保有先天性血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（BH29884試験）（初回承認時）⁸⁾

試験デザイン；多施設共同、ランダム化、非盲検試験

対 象；12歳以上のインヒビター保有先天性血友病A患者109例

方 法；本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した。

評価項目；主要評価項目；治療を要した出血の年間出血率の本剤定期投与（A群）と本剤定期投与非実施（B群）の比較

副次的評価項目；全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血）、治療を要した関節出血、治療を要した特発性出血、治療を要した標的関節出血の年間出血率、健康に関連する生活の質（HRQoL）スコア/健康状態、本試験登録前と本剤定期投与時との年間出血率の比較（患者内比較）

安全性、薬物動態、薬力学

試験結果；

有効性；「V-5（7）その他」参照

安全性；有害事象はA群で34例中29例（85.3%）、B群で18例中9例（50%）に認められ、A群が多かった。B群の観察期間（中央値24.14週）に比べA群の観察期間（中央値29.29週）が長く、非盲検での比較であったこと、B群では治験薬の投与を行わず、有害事象の中で発現頻度の高かった注射部位反応がA群のみで発現したことが影響したと考えられた。副作用はA群で13例（38.2%）に認められ、B群では治験薬を投与していないことから因果関係の判定、投与中止に至った有害事象、注射部位反応のデータはない。重症度がグレード3以上の有害事象はA群で3例（8.8%）、B群で4例（22.2%）にみられ、重篤な有害事象はA群4例（11.8%）、B群で4例（22.2%）、死亡例はいずれの群にも認められなかった。

本剤に切り替えた後のB群を含む本剤を投与された全患者においては103例中73例（70.9%）に有害事象が認められ、副作用は23例（22.3%）に認められた。主な副作用は注射部位反応であった。データカットオフまでに死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は9例（8.7%）、投与中止に至った有害事象は2例（1.9%）、用量調整又は休薬に至った有害事象は4例（3.9%）に認められた。

薬物動態；「VII-1（2）臨床試験で確認された血中濃度」参照

免疫原性；抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された患者はいなかった。なお、申請時のデータカットオフ以降に陽性と判定されたのは2例であった。そのうち1例において検

出された抗エミシズマブ抗体が中和活性を有すると考えられる血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められた。

②インヒビター非保有重症先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (BH30071 試験)⁹⁾

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、非盲検試験

対象：12 歳以上のインヒビター非保有重症先天性血友病 A 患者 152 例

方法：本剤を 3mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復皮下投与し、その後 1.5mg/kg の用量で週 1 回 (A 群及び D 群)、または 3 mg/kg の用量で 2 週に 1 回 (B 群) 反復皮下投与した。

評価項目：主要評価項目；治療を要した出血の年間出血率の本剤定期投与 (A 群または B 群) と本剤定期投与非実施 (C 群) の比較

副次的評価項目；全出血、治療を要した関節出血、治療を要した特発性出血、治療を要した標的関節出血の年間出血率、健康に関連する生活の質 (HRQoL) スコア/健康状態、本試験登録前と本剤定期投与時との年間出血率の比較 (患者内比較)

安全性、薬物動態、薬力学

試験結果：

有効性；「V-5 (7) その他」参照

安全性；有害事象は A 群で 36 例中 34 例 (94.4%)、B 群で 35 例中 30 例 (85.7%)、C 群で 18 例中 6 例 (33.3%) に認められた。A 群と B 群の有害事象の発現頻度は同程度であり、C 群に比べて多かった。副作用は A 群で 9 例 (25.0%)、B 群で 11 例 (31.4%)、に認められ、C 群では治験薬を投与していないことから因果関係の判定、投与中止に至った有害事象、注射部位反応のデータはない。重症度がグレード 3 以上の有害事象は A 群で 3 例 (8.3%)、B 群で 4 例 (11.4%)、C 群で 1 例 (5.6%) にみられ、重篤な有害事象は A 群で 1 例 (2.8%)、B 群で 3 例 (8.6%)、C 群で 1 例 (5.6%)、死亡例はいずれの群にも認められなかった。

本剤に切り替えた後の B 群を含む本剤を投与された全患者においては 150 例中 127 例 (84.7%) に有害事象が認められ、副作用は 46 例 (30.7%) に認められた。主な副作用は注射部位反応 38 例 (25.3%) であった。データカットオフまでに死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 12 例 (8.0%)、投与中止に至った有害事象は 1 例 (0.7%)、用量調整又は休薬に至った有害事象は 2 例 (1.3%) に認められた。

薬物動態；「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

免疫原性；抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された患者はいなかった。なお、申請時のデータカットオフ以降に陽性と判定されたのは 6 例であった。

2) 安全性試験

ACE002JP 試験については、「V-5 (3) 用量反応探索試験 (ACE002JP 試験)」を参照

先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (B039182 試験)¹⁰⁾

試験デザイン：多施設共同、非盲検試験

対象：12 歳以上のインヒビター保有及び非保有先天性血友病 A 患者 48 例

方法：PK run-in cohort；本剤を 6mg/kg の用量で 4 週に 1 回反復皮下投与した。

Expansion cohort；本剤を 3mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復皮下投与し、その後 6mg/kg の用量で 4 週に 1 回反復皮下投与した。

評価項目：・治療を要した出血、全出血、治療を要した特発性出血、治療を要した関節出血及び治療を要した標的関節出血の年間出血率

・健康に関連する生活の質 (HRQoL) スコア/健康状態

・安全性、薬物動態、薬力学

試験結果：

有効性；「V-5 (7) その他」参照

安全性；PK run-in cohort：有害事象は7例全例（100%）に認められた。重症度がグレード3以上の有害事象及び重篤な有害事象はいずれも1例に1件高血圧が認められ、本剤との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、用量調整又は休薬に至った有害事象は認められなかった。副作用は1例（14.3%）に注射部位反応が認められた。注射部位反応の重症度はグレード1であり、無治療で回復した。

Expansion cohort：有害事象は41例中30例（73.2%）に認められた。重症度がグレード3以上の有害事象及び重篤な有害事象はいずれも1例に1件（横紋筋融解症）認められ、本剤との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、用量調整又は休薬に至った有害事象は認められなかった。副作用は12例（29.3%）に認められ、主な副作用は注射部位反応9例（22.0%）であった。注射部位反応の重症度はグレード1（17.1%、7例）またはグレード2（4.9%、2例）であった。注射部位反応のほとんどは1または2日以内に回復し、1件を除いて無治療で回復した。

薬物動態；「VII-1（2）臨床試験で確認された血中濃度」参照

免疫原性；抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された患者はいなかった。なお、申請時のデータカットオフ以降に陽性と判定されたのは2例であった。

（5）患者・病態別試験

1）インヒビター保有先天性血友病Aの小児患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（BH29992試験）¹¹⁾

試験デザイン：多施設共同、単群試験、非盲検試験

対象：12歳未満のインヒビター保有先天性血友病A患者60例、体重40kg未満の12歳以上3例（体重40kg未満の12～17歳の患者も登録可能とした。）

方法：本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した。

評価項目：・治療を要した出血、全出血、治療を要した特発性出血、治療を要した関節出血及び治療を要した標的関節出血の年間出血率

・本試験登録前と本剤定期投与時との年間出血率の比較（患者内比較）

・Haemo-QoL-SF（8歳以上の患者）及びAdapted Inhib-QoLの質問票を用いた介護者の負担面の評価

・安全性、薬物動態、薬力学

試験結果：中間解析（2017年10月5日データカットオフ、観察期間の中央値〔範囲、例数〕：29.57週〔18.4～63.0、59例〕（有効性）、29.29週〔8.3～63.0、63例〕（安全性）

有効性；「V-5（7）その他」参照

安全性；安全性解析対象63例中54例（85.7%）に331件の有害事象が認められ、副作用は12例（19.0%）に28件認められ、主な副作用は注射部位反応11例（17.5%）26件であった。注射部位反応の重症度は、いずれもグレード1で、注射部位蕁麻疹の1件を除いて無治療で1～5日以内に回復した。

死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、用量調整又は休薬に至った有害事象は認められなかった。2歳以下の患者10例中2例以上に発現した有害事象は、2例にみられた挫傷であった。

薬物動態；「VII-1（2）臨床試験で確認された血中濃度」参照

免疫原性；抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された患者はいなかった。なお、申請時のデータカットオフ以降に陽性と判定されたのは4例であった。そのうち2例において検出された抗エミシズマブ抗体が中和活性を有すると考えられる血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められた。

2）後天性血友病A患者を対象とした国内第III相臨床試験（J042003試験）¹²⁾

試験デザイン：多施設共同、非盲検試験

対象：18歳以上の後天性血友病A患者

コホート 1：免疫抑制療法実施下 12 例

コホート 2：免疫抑制療法非実施 0 例

方 法：本剤を 1 日目に 6mg/kg、2 日目に 3mg/kg、8 日目から 1.5mg/kg の用量で週 1 回皮下投与した。

投与終了基準：FVIII 活性が 50IU/dL 超、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与から 72 時間超が経過

評価項目：・安全性及び薬物動態、薬力学、免疫原性
・治療を要した出血及び大出血の回数、出血症状継続期間（出血症状の発現から消失に至るまでの期間）、血液凝固因子製剤の使用実績（投与量、投与日数、投与回数）、輸血の実績（輸血量、輸血日数、輸血回数）、及びヘモグロビン濃度の推移、並びに入院期間、リハビリテーション初回実施までの期間、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

試験結果：主要解析のデータカットオフ（2021 年 4 月 23 日）時点、免疫原性のみ追加データカットオフ（2021 年 9 月 10 日）時点

有効性；「V-5（7）その他」参照

安全性；安全性解析対象 12 例中 12 例（100%）に 78 件の有害事象が認められ、副作用は 3 例（25.0%）に 3 件認められた。その内訳は、深部静脈血栓症、プロトロンビンプラグメント 1・2 増加、血小板減少症が各 1 例であった。本試験において重篤な副作用、死亡及び投与中止に至った副作用は認められなかった。休薬に至った副作用として深部静脈血栓症が 8.3%（1/12 例）に認められた。重症度は Grade 1（非重篤）であり、治療を要することなく発現から 7 日後に回復した。本症例は試験期間中に aPCC を使用していなかった。治験中止に至った因果関係のない有害事象として慢性腎臓病が 1 例に認められた。本症例は慢性腎不全、慢性心不全及び腎性貧血を合併しており、本剤の最終投与から 18 日後に慢性腎臓病の悪化のために死亡に至った。

薬物動態；「VII-1（2）臨床試験で確認された血中濃度」参照

免疫原性；抗エミシズマブ抗体の産生が 14 例中 2 例に報告された。2 例とも本剤投与終了後フォローアップ期間中に抗エミシズマブ抗体が検出され、検出された抗エミシズマブ抗体は中和抗体ではなかった。このうち 1 例では、抗エミシズマブ抗体に起因すると考えられる血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められた。

（6）治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者について、承認条件に基づき、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施中である。

承認条件は、「I-5（1）承認条件」を参照。

（7）その他

有効性及び安全性に関する試験

1) インヒビター保有先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29884 試験）⁸⁾

成人/青年（12 歳以上）のインヒビター保有先天性血友病 A 患者を対象とし、バイパス止血製剤による出血時の止血療法を実施していた患者 53 例（日本人 6 例を含む）を、本剤を 3mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復皮下投与した後 1.5mg/kg の用量で週 1 回反復皮下投与する群（A 群：本剤定期投与群）又は出血時の止血療法を継続する群（B 群：本剤定期投与非実施群）にランダムに 2：1 の比で割り付け、割り付けられた最終の患者が 24 週の観察期間を完了した時点又は試験を中止した時点で両群の年間出血率を比較した。主要評価項目である治療を要した

出血の年間出血率の成績は下表のとおりであった。

	A 群： 本剤週1回定期投与群 (35例)	B 群： 本剤定期投与非実施群 (18例)
年間出血率の中央値（範囲）（回/年）	0.0 (0.00, 33.72)	18.8 (0.00, 77.80)
年間出血率 [95%信頼区間]（回/年） ^{注)}	2.9 [1.69, 5.02]	23.3 [12.33, 43.89]
群間比（A 群/B 群） [95%信頼区間]、P 値 ^{注)}	0.13 [0.057, 0.277]、<0.0001	

注) 投与群、試験登録前 24 週間の出血回数（9 回未満、9 回以上）を固定効果、評価期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

また、試験登録前にバイパス止血剤の定期輸注を受けていた患者に、A 群と同様の用法・用量で本剤を定期的に投与する群（C 群）での患者内比較 [24 例（日本人 6 例を含む）] では、副次的評価項目とした治療を要した出血の年間出血率 [95%信頼区間] は、本剤投与前のバイパス止血剤定期輸注時 [観察期間の中央値（範囲）：32.1 週（8.1～49.3 週）] には 15.7 [11.08, 22.29] 回/年であったのに対し、その後の本剤定期投与時 [観察期間の中央値（範囲）：30.1 週（6.9～45.3 週）] には 3.3 [1.33, 8.08] 回/年であった（初回承認時）。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は 29.5%（33/112 例）であった。主な副作用は、注射部位反応 15.2%（17/112 例）であった（承認事項一部変更承認時：2018 年 12 月）。

2) インヒビター保有先天性血友病 A の小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH2992 試験）¹¹⁾

小児（12 歳未満）のインヒビター保有先天性血友病 A 患者 60 例 [2 歳以下の 10 例（1 歳が 5 例、2 歳が 5 例）を含む]（日本人 8 例を含む）に本剤を 3mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復皮下投与し、その後 1.5mg/kg の用量で週 1 回反復皮下投与した。その内、12 週間以上投与された 59 例（日本人 8 例を含む）の観察期間の中央値（範囲）は 29.6 週（18.4～63.0 週）であった。同 59 例での治療を要した出血の年間出血率 [95%信頼区間] は 0.3 [0.13, 0.52] 回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は 19.0%（12/63 例）であった。主な副作用は、注射部位反応 17.5%（11/63 例）であった（承認事項一部変更承認時：2018 年 12 月）。

3) インヒビター非保有重症先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH30071 試験）⁹⁾

成人/青年（12 歳以上）のインヒビター非保有重症先天性血友病 A 患者を対象とし、血液凝固第 VIII 因子製剤による出血時の止血療法を実施していた患者 89 例（日本人 10 例を含む）を対象に、本剤を 3mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復皮下投与した後 1.5mg/kg の用量で週 1 回反復皮下投与する群（A 群：本剤週 1 回定期投与群）、本剤を 3mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復皮下投与した後 3mg/kg の用量で 2 週に 1 回反復皮下投与する群（B 群：本剤 2 週に 1 回定期投与群）又は出血時の止血療法を継続する群（C 群：本剤定期投与非実施群）にランダムに 2：2：1 の比で割り付け、割り付けられた最終の患者が 24 週の観察期間を完了した時点又は試験を中止した時点で A 群及び B 群と C 群の年間出血率を比較した。主要評価項目である治療を要した年間出血率の成績は下表のとおりであった。

	A 群： 本剤週1回定期投与群 (36例)	B 群： 本剤2週に1回定期投与群 (35例)	C 群： 本剤定期投与非実施群 (18例)
年間出血率の中央値（範囲） （回/年）	0.0 (0.0, 10.8)	0.0 (0.0, 26.8)	40.4 (4.3, 98.7)
年間出血率 [95%信頼区間] （回/年） ^{注)}	1.5 [0.9, 2.5]	1.3 [0.8, 2.3]	38.2 [22.9, 63.8]
群間比（A 群/C 群又は B 群/ C 群）[95%信頼区間]、P 値 ^{注)}	0.04 [0.020, 0.075] <0.0001	0.03 [0.017, 0.066] <0.0001	

注) 投与群、試験登録前 24 週間の出血回数 (9 回未満、9 回以上) を固定効果、評価期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

また、試験登録前に血液凝固第 VIII 因子製剤の定期補充を受けていた患者に、A 群と同様の用法・用量で本剤を定期的に投与する群 (D 群) での患者内比較 [48 例 (日本人 9 例を含む)] では、副次的評価項目とした治療を要した出血の年間出血率 [95%信頼区間] は、本剤投与前の血液凝固第 VIII 因子製剤の定期補充時 [観察期間の中央値 (範囲) : 30.1 週 (5.0~45.1 週)] には 4.8 [3.22, 7.09] 回/年であったのに対し、その後の本剤の定期投与時 [観察期間の中央値 (範囲) : 33.7 週 (20.1~48.6 週)] には 1.5 [0.98, 2.33] 回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は 30.7% (46/150 例) であった。主な副作用は、注射部位反応 25.3% (38/150 例) であった (承認事項一部変更承認時 : 2018 年 12 月)。

4) 先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (B039182 試験)¹⁰⁾

成人/青年 (12 歳以上) のインヒビター保有及び非保有先天性血友病 A 患者 41 例 (日本人 6 例を含む) に本剤を 3mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復皮下投与し、その後 6mg/kg の用量で 4 週に 1 回反復皮下投与した。観察期間の中央値 (範囲) は 25.6 週 (24.1~29.4 週) であった。治療を要した出血の年間出血率 [95%信頼区間] は 2.4 [1.38, 4.28] 回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は 27.1% (13/48 例) であった。主な副作用は、注射部位反応 20.8% (10/48 例) であった (承認事項一部変更承認時 : 2018 年 12 月)。

5) 後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 (J042003 試験)¹²⁾

成人 (18 歳以上) の後天性血友病 A 患者を対象とし、試験登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の患者 12 例を対象に、本剤を 1 日目に 6 mg/kg、2 日目に 3 mg/kg の用量で皮下投与し、8 日目から 1.5mg/kg の用量で週 1 回反復皮下投与した。FVIII 活性が 50IU/dL 超であることが確認され、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与から 72 時間超が経過していた場合に本剤の投与を終了した (投与終了基準)。

本剤投与開始から投与終了基準を満たすまで (又はデータカットオフ日のいずれか早い方) の評価期間 [中央値 (範囲) : 44.5 日 (8~208 日)] では、12 例中 2 例 (16.7%) で治療を要した出血が発現し、治療を要した大出血は発現しなかった。診断日又は初回出血日のいずれか早い方 (最大本剤投与開始から 24 週間前) から本剤投与開始日までの評価期間 [中央値 (範囲) : 68.0 日 (17~168 日)] では、12 例中 6 例 (50.0%) で治療を要した出血が発現し、その 6 例全例で治療を要した大出血が発現した。治療を要した出血の年間出血率において、本剤投与開始前と比較して本剤投与開始後で減少或いは 0 を維持したのは、12 例中 11 例 (91.7%) であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は 25% (3/12 例) であった。その内訳は、深部静脈血栓症、プロトロンビンプラグメント 1・2 増加、血小板減少症が各 1 例 (8.3%) であった (承認事項一部変更承認時 : 2022 年 6 月)。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子、エフラロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)、オクトコグ ベータ (遺伝子組換え)、シモクトコグ アルファ (遺伝子組換え)、ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)、ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)、ツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)、ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)、ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)、ロノクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

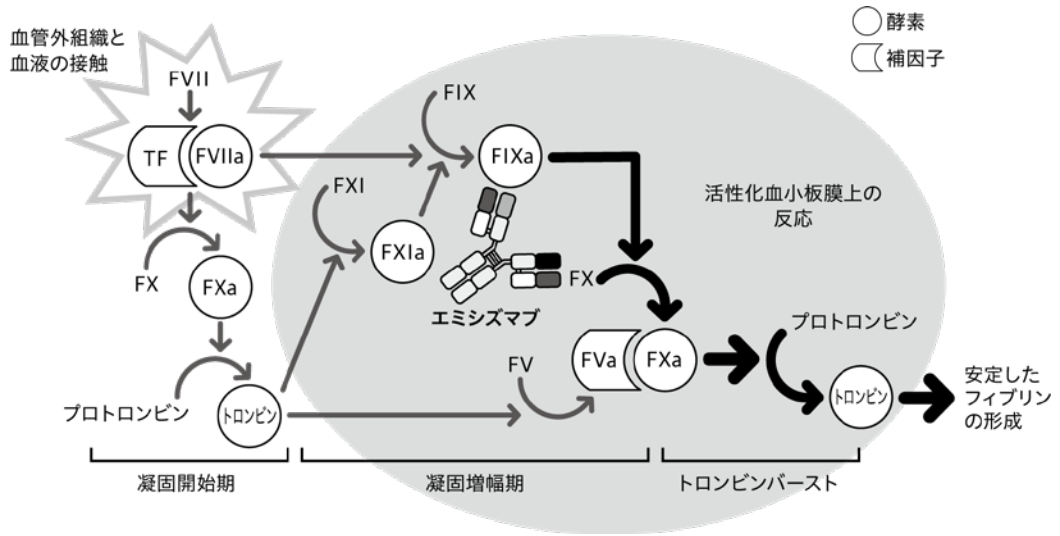
FVIII は、凝固開始相で生じる少量のトロンビンあるいは FXa により活性化されると補因子機能を呈して (FVIIIa)、FIXa による FX の活性化を促進させる。この結果生じた FXa は、その補因子である FVa とともにプロトロンビンをトロンビンへと爆発的に変換し (トロンビンバースト)、フィブリノゲンを凝固反応の最終産物であるフィブリンに変換する。血友病 A では FVIII が欠損または機能低下しているため、トロンビンバーストが不完全となり、フィブリンによる血栓形成が不十分となるため重大な出血傾向を呈する。

FVIIIa の補因子機能のひとつとして、FIXa が FX を活性化するリン脂質膜上の酵素反応において、両因子を適切な位置関係に保持することが挙げられる。FVIIIa は C1 領域と C2 領域を介して、また FIXa と FX はそれぞれの Gla 領域を介して、活性化血小板などのホスファチジルセリン (PS) が露出したリン脂質膜に結合する。さらに、FVIIIa は、FIXa 及び FX と複数個所で結合・架橋して、FIXa のプロテアーゼ活性中心を FX の切断部位に精緻に配置することで、FIXa による FX の活性化を促進させる。

エミシズマブは、IgG 型の遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体 (バイスペシフィック抗体) である。通常の IgG 抗体分子は、2 つの抗原結合部位が同一の抗原と結合するのに対し、バイスペシフィック抗体は非対称の構造を有し、左右が異なる抗原に結合する。エミシズマブは一方の腕で FIXa に、他方の腕で FX に結合して、FIXa が FX を活性化するリン脂質膜上の酵素反応において、両因子を精緻に架橋することにより、血友病 A で欠損または機能低下を来している FVIII の補因子機能を代替し、その下流の血液凝固反応を促進すると考えられる。エミシズマブの主な薬理作用は以下の通りである。

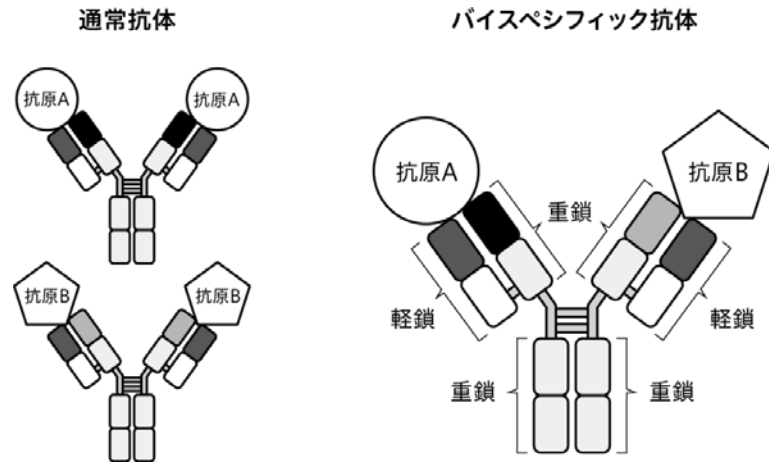
1. 本剤は、プラズモン共鳴法による *in vitro* タンパク質結合測定系において活性型血液凝固第 IX 因子及び血液凝固第 X 因子に結合し¹³⁾、合成発色基質法による *in vitro* 酵素反応測定系において活性型血液凝固第 IX 因子による血液凝固第 X 因子の活性化を促進した¹⁴⁾。
2. 本剤は、インヒビター含有血液凝固第 VIII 因子欠乏血漿及びインヒビター非含有血液凝固第 VIII 因子欠乏血漿のいずれにおいても、*in vitro* 添加により APTT の短縮及びトロンビン生成の増加を示し、血液凝固反応を促進した^{14,15)}。
3. 抗血液凝固第 VIII 因子抗体を投与することにより血友病 A を誘発させたサルにおいて、本剤投与による出血傾向抑制作用及び止血作用が認められた^{15,16)}。

血液凝固カスケードにおけるエミシズマブの作用 (イメージ図) 17)

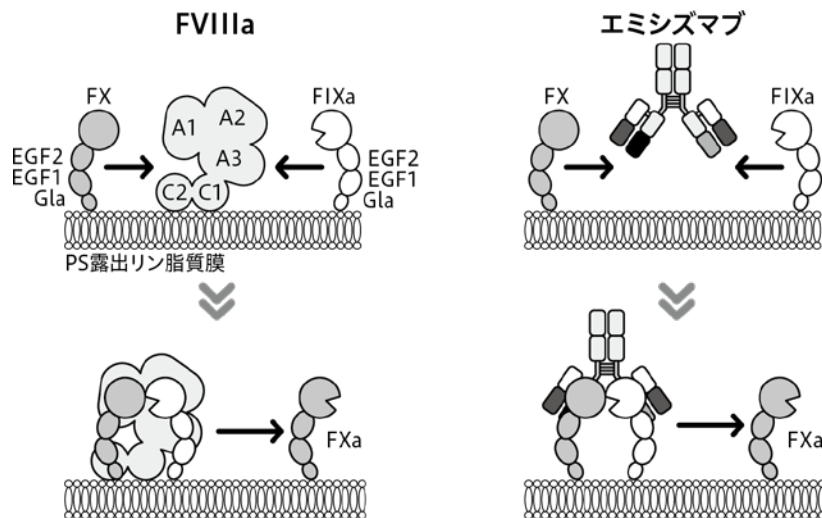


文献より一部改変

通常の IgG 抗体と非対称型バイスペシフィック IgG 抗体 (イメージ図) 17, 18)



FVIIIa 及びエミシズマブの補因子活性 (イメージ図) 17)



(2) 薬効を裏付ける試験成績

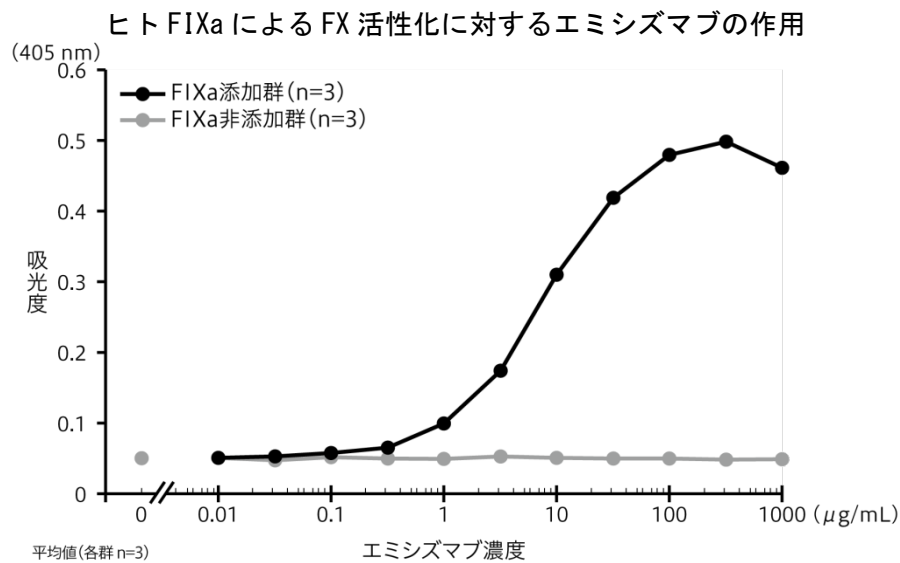
1) *in vitro*での試験

①抗原への結合性 (*in vitro*)¹⁹⁾

エミシズマブは、表面プラズモン共鳴を用いた結合測定において数 $\mu\text{mol/L}$ 程度の親和性でヒト FIX、ヒト FX、ヒト活性型 FIX、ヒト活性型 FX、カニクイザル FIX 及びカニクイザル FX に対して濃度依存的に結合した。

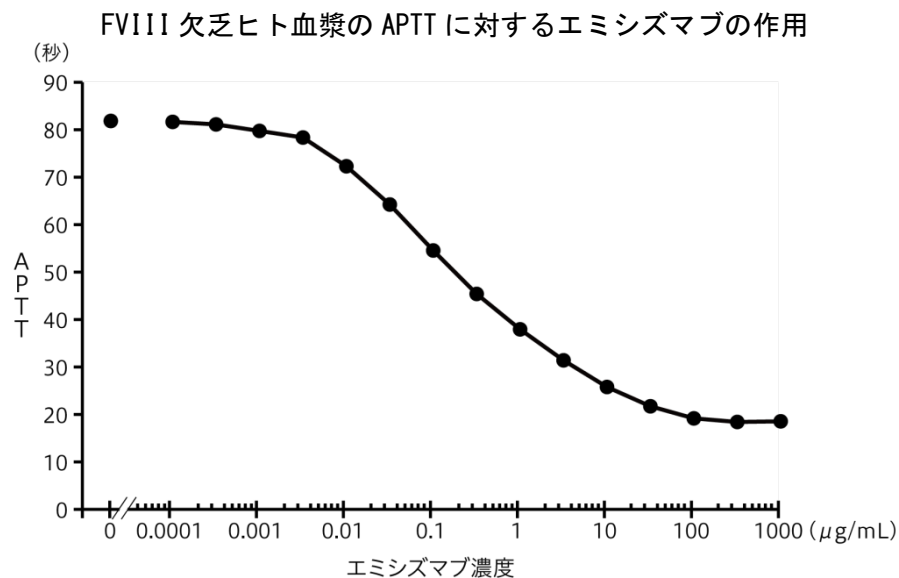
②ヒトの FIXa による FX の活性化に対する作用 (*in vitro*)²⁰⁾

エミシズマブと FIXa を混合し、これに FX を加えて FIXa による FX 活性化を促進する活性 (FVIII 機能代替活性) を検討したところ、エミシズマブは合成発色基質を用いた酵素アッセイにおいて濃度依存的な吸光度増加を示し、FIXa による FX 活性化を促進することが確認された。



③先天性血友病 A ヒト血漿の APTT に対する作用 (*in vitro*)²¹⁾

FVIII 欠乏ヒト血漿において、希釈調製した各濃度のエミシズマブに関して血液凝固自動測定装置で APTT を測定したところ、エミシズマブは APTT を濃度依存的に短縮し、その最小反応濃度は $0.01 \mu\text{g/mL}$ であった。



④先天性血友病 A ヒト血漿における FXIa 惹起トロンビン生成に対する作用 (*in vitro*)²²⁾

FVIII 欠乏ヒト血漿において、希釈した各濃度のエミシズマブに FXIa を含む凝固開始試薬を添加して、トロンビン生成反応を開始し、トロンビン生成蛍光システムにより経時的に各パラメータを測定した。エミシズマブは FXIa により惹起したトロンビン生成量の経時変化から算出したパラメータ (Lag time、Peak height、ttPeak、ETP) を濃度依存的に改善し、トロンビン生成を促進することが示された。

先天性血友病 A ヒト血漿における FXIa 惹起トロンビン生成に対するエミシズマブの作用

パラメータ	エミシズマブの作用
トロンビン生成開始時間 (Lag time)	濃度依存的に短縮
最大トロンビン生成量 (Peak height)	濃度依存的に増加
最大トロンビン生成量に至るまでの時間 (ttPeak)	濃度依存的に短縮
総トロンビン生成量 (ETP)	濃度依存的に増加

⑤後天性血友病 A ヒト血漿における TF 惹起トロンビン生成に対する作用 (*in vitro*)²³⁾

後天性血友病 A 患者血漿 (n=16 [インヒビターのエピトープ: A1、LC ; n=3、A1、A2、LC ; n=4、A2 ; n=5、A2、LC ; n=1、LC ; n=3]) にエミシズマブ 2.5、5、10、20、30 及び 100 μg/mL を *in vitro* 添加した際、tissue factor (TF) 惹起トロンビン生成の回復率の中央値 (範囲) は、それぞれ 13.9% (7.9-20.7%)、19.5% (3.3-33%)、27.0% (6.5-51.4%)、43.9% (21.0-77.0%)、49.7% (25.8-94.6%) 及び 92.2% (32.8-225%) であり、インヒビターのエピトープの違いによらずトロンビン生成の増加を示した。

⑥先天性血友病 A ヒト血漿におけるトロンビン生成を指標とした FVIII 及びバイパス止血剤の作用に対する影響 (*in vitro*)²⁴⁾

エミシズマブと FVIII、エミシズマブと遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 (FVIIa)、エミシズマブと活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) をそれぞれの組み合わせで添加した FVIII 欠乏ヒト血漿のトロンビン生成試験を実施し、エミシズマブの併用薬に対する影響を検討した。なお、FVIII との組み合わせにおいては、トロンビン生成反応の開始因子として内因系凝固反応を惹起する FXIa を用い、FVIII 濃度により測定に至適な凝固開始試薬濃度が異なるため、FVIII の低濃度側 (0.01、0.1IU/mL) 及び高濃度側 (0.1、1IU/mL) に分けて測定した。エミシズマブと FVIIa 又は aPCC との組み合わせにおいては、トロンビン生成反応の開始因子として外因系凝固反応を惹起する組織因子 (tissue factor : TF) を用いて測定した。その結果、エミシズマブと aPCC との併用により、エミシズマブ単独添加に比較してトロンビン生成が顕著に促進することが示された。エミシズマブと rFVIIa との併用において、aPCC との併用時の顕著な作用に比べると弱いものの、トロンビン生成が促進することが示された。また、エミシズマブと FVIII との併用においても、トロンビン生成が促進することが示された。

血友病 A ヒト血漿における FVIII 及びバイパス止血剤の作用に対するエミシズマブの影響

パラメータ	エミシズマブの作用		
	FVIII 添加時	rFVIIa 添加時	aPCC 添加時
トロンビン生成開始時間 (Lag time)	短縮	低濃度側で延長	変化させない
最大トロンビン生成量 (Peak height)	変化させない/増加	増加	増加
最大トロンビン生成量に至るまでの時間 (ttPeak)	短縮	変化させない/短縮	短縮
総トロンビン生成量 (ETP)	変化させない/増加	増加	増加

2) *in vivo*での試験

①カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデルにおける作用 (0.3、1、3mg/kg 皮下投与)²⁵⁾

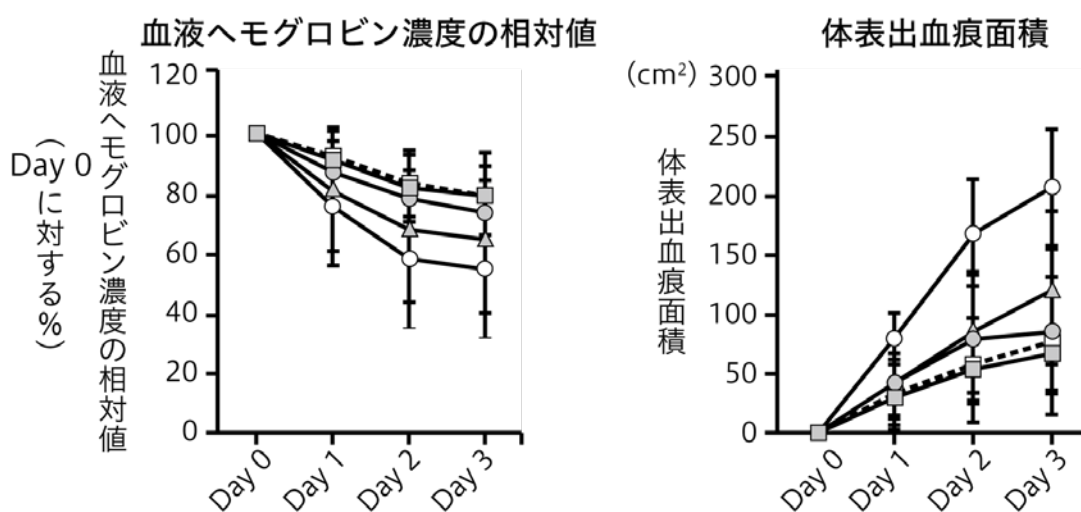
雄カニクイザルに抗 FVIII 中和抗体 (#273) を 10mg/kg 静脈内投与し、FVIII 活性を低下させ後天的に血友病 A 状態にし、#273 投与約 2 時間後に麻酔下で筋肉内穿刺等を加えて出血を惹起

し、出血に対するエミシズマブの出血傾向抑制作用を評価した。#273 投与日を Day 0 とし Day 3 まで、出血に伴う血液ヘモグロビン濃度低下（貧血）及び皮下出血部位体表の暗赤色部（出血痕）面積を測定して出血の指標とした。陽性対照物質である遺伝子組換えエタ FVIII (rpFVIII) 1 U/kg を Day 0 から Day 2 まで 1 日 2 回（計 6 回）静脈内投与し、エミシズマブ 0.3、1、3mg/kg を#273 投与の 4 日前（Day -4）に 1 回皮下投与した。

カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデルにおいて、エミシズマブ投与群は対照群と比べて出血に伴う血液ヘモグロビン濃度低下が用量依存的に抑制される傾向を示した。体表出血痕面積はエミシズマブ 1 及び 3mg/kg の用量で有意に抑制された（ $P < 0.005$ 及び $P < 0.001$ 、Dunnett's multiple comparison test）。

またエミシズマブ投与群では、APTT の延長が用量依存的に抑制された。プロトロンビン時間（PT）はいずれの投与群もほぼ一定（9 秒前後）で、顕著な変化はみられなかった。

カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデルにおける血液ヘモグロビン濃度の相対値並びに体表出血痕面積に対するエミシズマブの作用（0.3、1、3mg/kg 皮下投与）



平均値 ± 標準偏差（各群 n=6、エミシズマブ 0.3mg/kg 投与群のみ n=4）

○ 対照群 □ rpFVIII 1U/kg 静脈内投与群（陽性対照）

△ エミシズマブ 0.3mg/kg 皮下投与群 ● エミシズマブ 1mg/kg 皮下投与群

■ エミシズマブ 3mg/kg 皮下投与群

rpFVIII は、Day 0 から Day 2 まで 1 日 2 回静脈内投与した。

エミシズマブは、出血惹起刺激の 4 日前（Day -4）に 1 回皮下投与した。

Day 0：#273 投与後、かつ出血惹起刺激前

Day 3 における血液ヘモグロビン濃度の相対値並びに体表出血痕面積

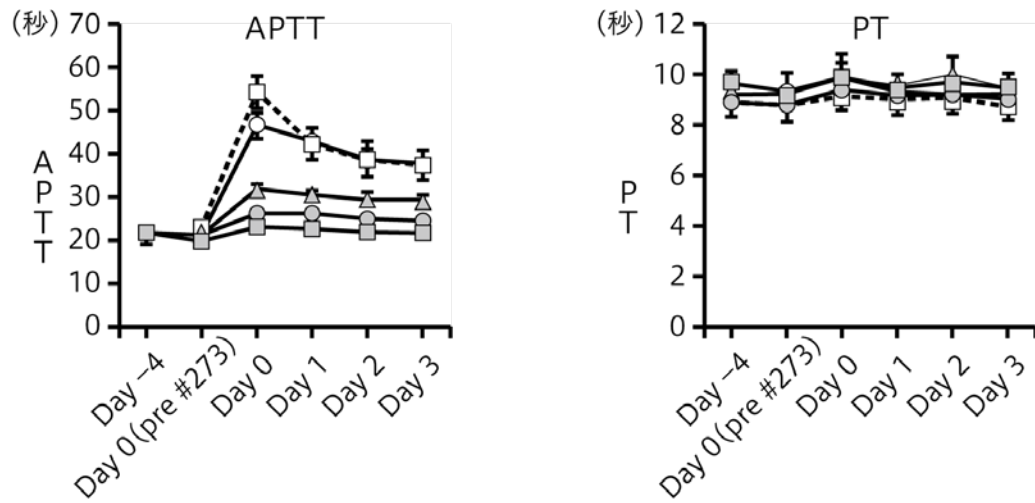
投与群	Day 3 の血液ヘモグロビン濃度の相対値 (Day 0 に対する%)	Day 3 の体表出血痕面積 (cm ²)
対照群	54 ± 22	208 ± 50
rpFVIII 1U/kg 静脈内投与群	79 ± 14 *	77 ± 43 ***
エミシズマブ 0.3mg/kg 皮下投与群	64 ± 25	122 ± 66
エミシズマブ 1mg/kg 皮下投与群	74 ± 11	84 ± 47 **
エミシズマブ 3mg/kg 皮下投与群	80 ± 14	68 ± 51 ***

平均値 ± 標準偏差（各群 n=6、エミシズマブ 0.3mg/kg 投与群のみ n=4）

* : $P < 0.05$ 、*** : $P < 0.001$ vs 対照群 (Student's t test)

** : $P < 0.005$ 、*** : $P < 0.001$ vs 対照群 (Dunnett's multiple comparison test)

カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデルにおける APTT 及び PT の推移
(0.3、1、3mg/kg 皮下投与)



平均値 ± 標準偏差 (各群 n=6、エミシズマブ 0.3mg/kg 投与群のみ n=4)

- 対照群 □ rpFVIII 1U/kg 静脈内投与群 (陽性対照)
- ▲ エミシズマブ 0.3mg/kg 皮下投与群 ● エミシズマブ 1mg/kg 皮下投与群
- エミシズマブ 3mg/kg 皮下投与群

rpFVIII は、Day 0 から Day 2 まで 1 日 2 回静脈内投与した。

エミシズマブは、出血惹起刺激の 4 日前 (Day -4) に 1 回皮下投与した。#273 は、Day 0 に 1 回静脈内投与した。

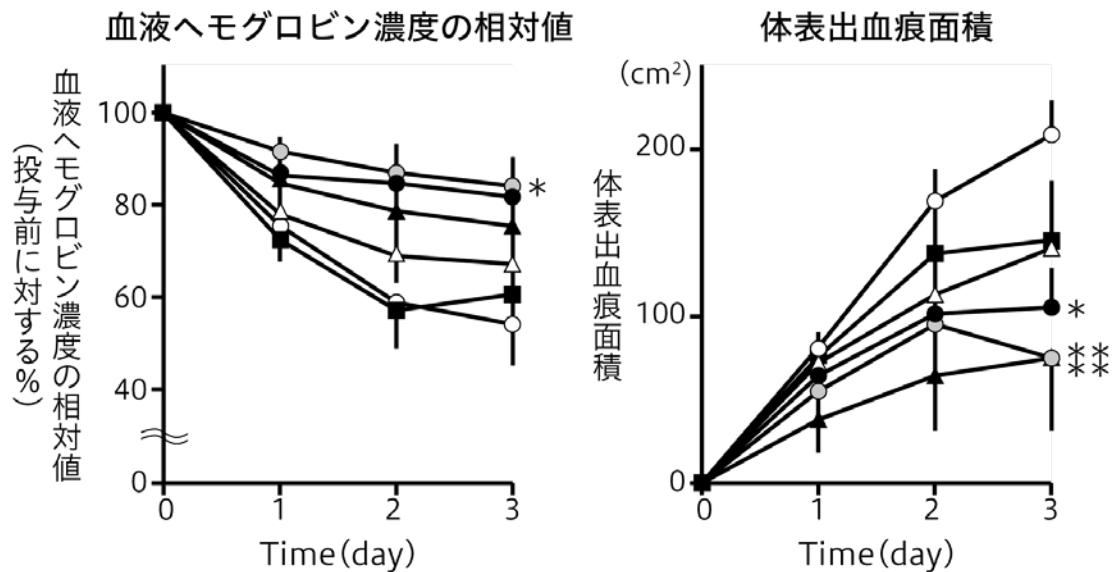
Day -4 : 本薬投与前 Day 0 (pre #273) : #273 投与前

Day 0 : #273 投与後、かつ rpFVIII 投与前 (rpFVIII 投与群) Day 1-3 : rpFVIII 投与前 (rpFVIII 投与群)

②カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデルにおける作用（静脈内投与）^{15,26)}

カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデルをエミシズマブの皮下投与試験と同様に作製し、陽性対照物質である遺伝子組換えブタ FVIII (rpFVIII) 3.4 又は 10 U/kg を Day 0 に 1 回、Day 1~2 に 1 日 2 回（計 5 回）静脈内投与し、エミシズマブ 0.3、1、3mg/kg を day 0 の出血惹起後に 1 回静脈内投与したところ、エミシズマブ投与群は対照群と比べて血液ヘモグロビン濃度低下は用量依存的な抑制傾向を示し、体表出血痕面積は 1 及び 3mg/kg の用量で有意に抑制された（ $P < 0.05$ 及び $P < 0.01$ 、Dunnett's multiple comparison test）。

カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデルにおける血液ヘモグロビン濃度の相対値並びに体表出血痕面積に対するエミシズマブの作用（0.3、1、3mg/kg 静脈内投与）



平均値 ± 標準誤差（各群 n=4、対照群のみ n=6）

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ vs 対照群 (Dunnett's multiple comparison test)

○ 対照群 △ rpFVIII 3.4U/kg 静脈内投与群 ● rpFVIII 10U/kg 静脈内投与群（陽性対照）
 ■ エミシズマブ 0.3mg/kg 静脈内投与群 ▲ エミシズマブ 1mg/kg 静脈内投与群
 ● エミシズマブ 3mg/kg 静脈内投与群

rpFVIII は、Day 0 に 1 回、Day 1~2 に 1 日 2 回（計 5 回）静脈内投与した。

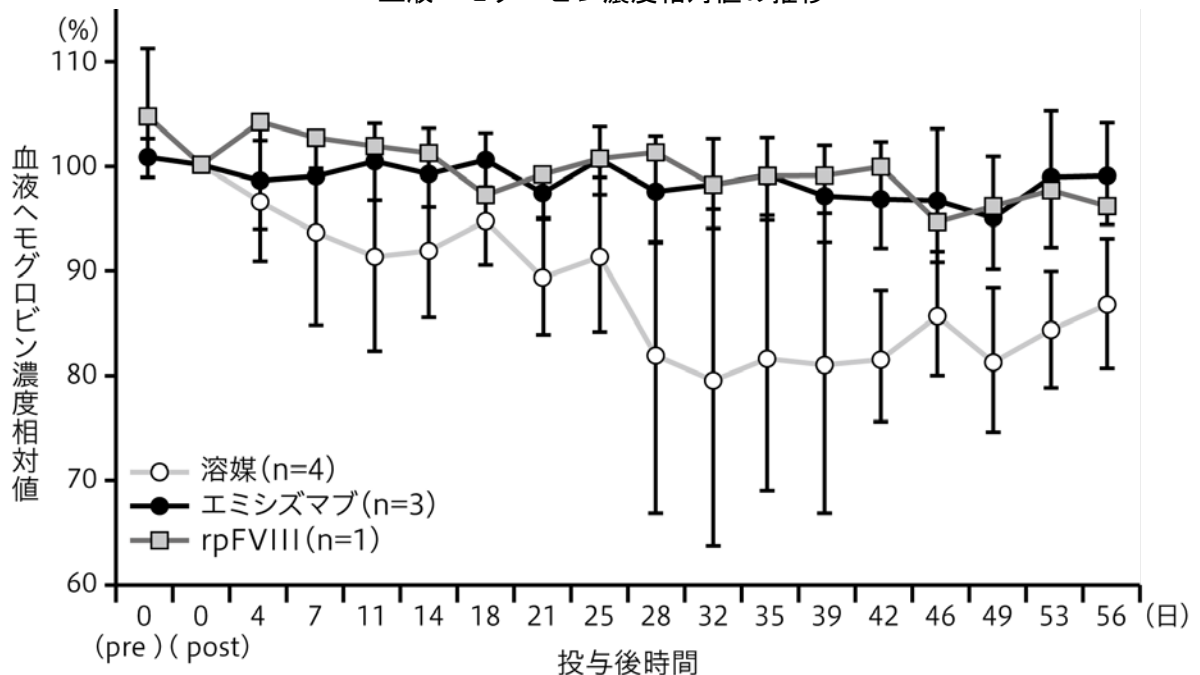
エミシズマブは、Day 0 の出血惹起後に 1 回静脈内投与した。

③カニクイザル FVIII 中和血友病 A/自然出血モデルにおける作用²⁷⁾

雄カニクイザルにマウス-カニクイザルキメラ型抗 FVIII 中和抗体 (cy#273) を 1 回あたり 10mg/kg の用量で週 1 回静脈内投与し、FVIII 活性を低下させた。溶媒投与群、エミシズマブ投与群及び rpFVIII 投与群の 3 群を設定し、それぞれに溶媒を週 1 回皮下投与、エミシズマブを週 1 回皮下投与、rpFVIII を週 2 回静脈内投与した。エミシズマブの投与量は初回 (Day 0) 3.97mg/kg、2 回目 (Day 7) 以降 1mg/kg/回とし、rpFVIII の投与量は 20U/kg/回とした。すべての群について 8 週間観察し、観察期間中、週 2 回の採血で血液ヘモグロビン濃度を測定して出血に伴う貧血をモニターするとともに、出血症状がみられない日数、跛行が観察された日数を評価した。最終日 (Day 56) には剖検を実施し、外貌、体腔、全身諸器官・組織の異常を肉眼的に観察し、関節内の出血性変化の有無を計数した。

カニクイザル FVIII 中和血友病 A/自然出血モデルにおいて、エミシズマブは、初回 (Day 0) 3.97mg/kg 単回皮下投与、2 回目 (Day 7) 以降 1mg/kg 週 1 回計 7 回反復皮下投与により、関節内出血を含め血友病 A に特徴的な出血症状に対して抑制作用を示した。

血液ヘモグロビン濃度相対値の推移



rpFVIII : ブタの遺伝子組換え第VIII因子

cy#273 : マウス-カニクイザルキメラ型抗FVIII中和抗体

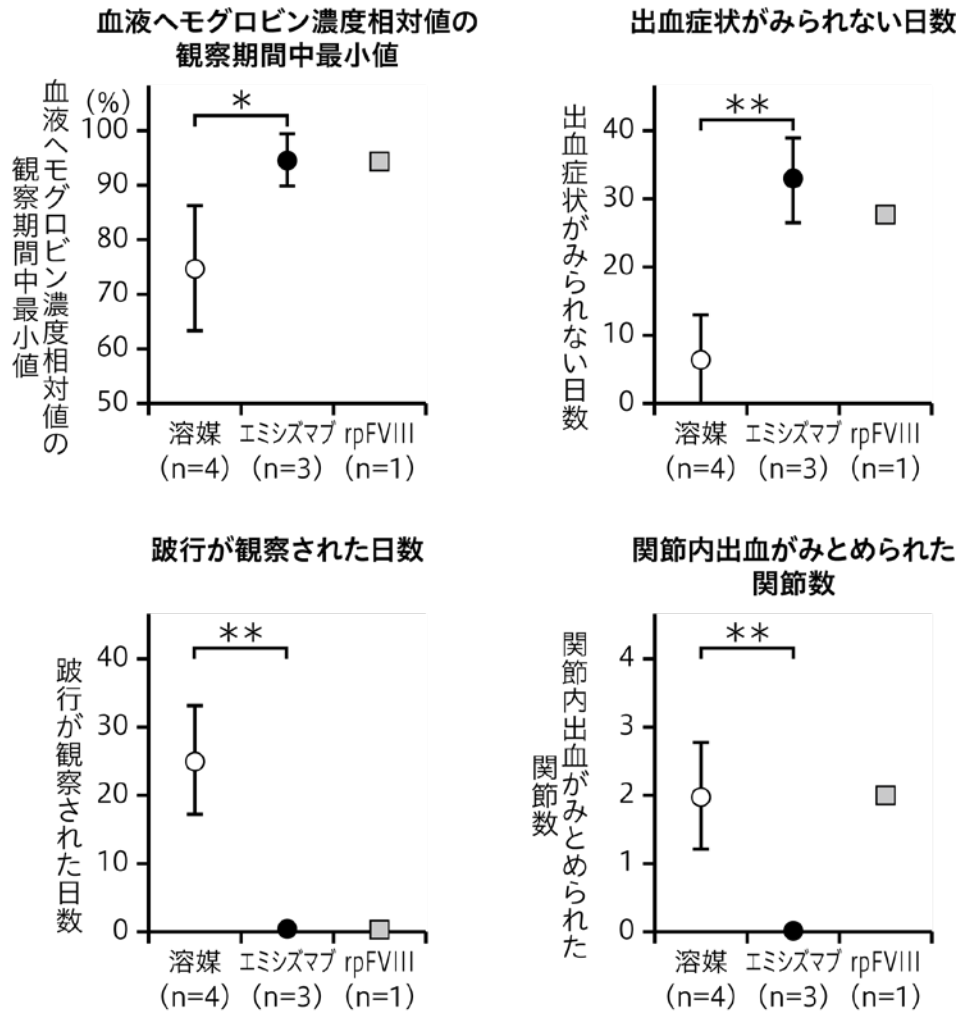
平均値±標準偏差(溶媒投与群n=4、エミシズマブ投与群n=3、rpFVIII投与群n=1)

Day 0(pre) : cy#273投与前

Day 0(post) : cy#273投与の約2時間後

溶媒は週1回皮下投与、エミシズマブは初回(Day 0) 3.97mg/kg、2回目(Day 7)以降1mg/kg/回とし週1回皮下投与、rpFVIIIは20U/kg/回を週2回静脈内投与した。

カニクイザル FVIII 中和血友病 A/自然出血モデルにおける各種項目の結果



平均値±標準偏差 (溶媒投与群n=4、エミシズマブ投与群n=3、rpFVIII投与群n=1)
* : p<0.05、** : p<0.01 vs 溶媒投与群 (Student's t test)

カニクイザル FVIII 中和血友病 A/自然出血モデルにおける剖検所見 (Day56)

器官・組織	剖検所見	部位	溶媒 (n=4)	エミシズマブ (n=3)	rpFVIII (n=1)
関節	暗赤色部	肘関節 左	1	0	0
		肘関節 右	1	0	0
		股関節 左	4	0	0
		股関節 右	1	0	1
骨格筋	暗赤色部	下腹部	2	0	0
		大腿部	1	0	0
膀胱	暗赤色	壁	1	0	0
	赤色	壁	1	0	0
	肥厚	壁	1	0	0
	癒着	壁	1	0	0
精囊	暗赤色	漿膜	1	0	0
直腸	暗赤色	漿膜	1	0	0
皮膚	暗赤色部	背部、皮下織	1	0	0

(3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

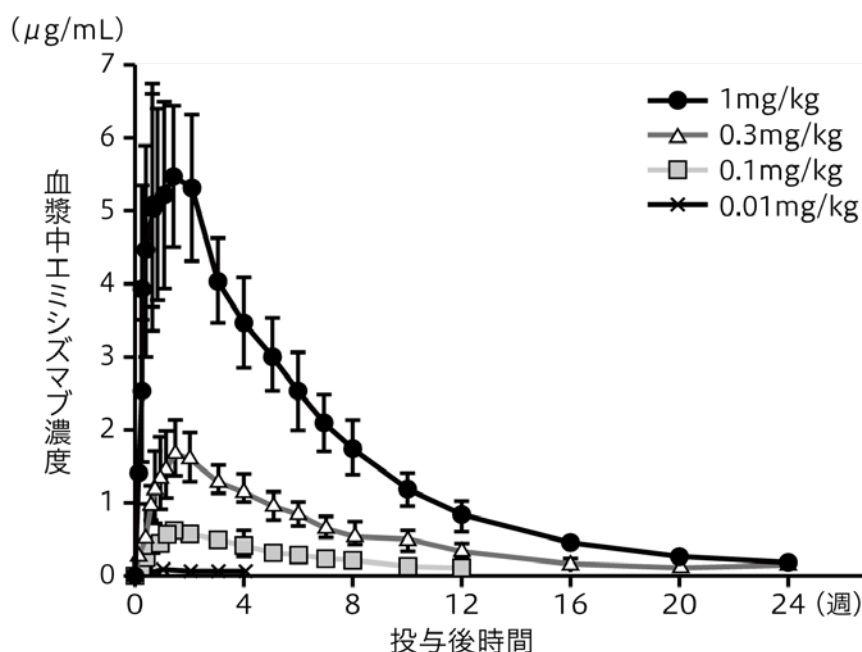
「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男性を対象とした単回投与試験 (ACE001JP 試験 Part A 及び Part B) ^{5,6)}

日本人の健康成人男性に本剤 0.01、0.1、0.3 又は 1mg/kg (各 6 例) を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりであった。白人の健康成人男性に本剤 0.1、0.3 又は 1mg/kg (各 6 例) を単回皮下投与した際も、 C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比例的に増加し、 $t_{1/2}$ の平均値は 28.8~34.4 日であった。日本人と白人の薬物動態パラメータは類似していた。

日本人の健康成人男性における単回皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移



平均値±標準偏差(各群n=6)

日本人の健康成人男性における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	C_{max} (μ g/mL)	T_{max} (day)	AUC_{inf} (μ g·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day/kg)	V_d/F (mL/kg)
0.01	0.0675 ±0.0120	14.1 (5.00-28.0)	算出せず	算出せず	算出せず	算出せず
0.1	0.655 ±0.0837	12.0 (7.00-14.1)	30.2 ±9.28	28.3 ±4.77	3.51 ±0.776	140 ±24.1
0.3	1.72 ±0.377	10.1 (7.00-11.1)	86.5 ±17.9	30.3 ±4.12	3.61 ±0.845	156 ±28.8
1	5.92 ±1.24	10.1 (4.00-14.2)	266 ±50.0	29.0 ±3.26	3.91 ±0.840	163 ±35.6

平均値±標準偏差、 T_{max} のみ中央値(範囲)(各群 n=6)

※先天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後(初回投与から 4 週間後)の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg (体重) を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。

※後天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 日目に 6mg/kg (体重)、2 日目に 3mg/kg (体重) を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で皮下投与する、であ

る。

2) 先天性血友病 A 患者を対象とした反復投与試験 (ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験) (1 週間隔)⁷⁾

日本人の先天性血友病 A 患者に本剤 0.3、1、又は 3mg/kg (各 6 例) を維持用量として週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値 (平均値±標準偏差) はそれぞれ $10.3 \pm 4.54 \mu\text{g/mL}$ 、 $29.9 \pm 6.88 \mu\text{g/mL}$ 及び $120 \pm 26.8 \mu\text{g/mL}$ であり、用量比例的に増加した。

※先天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg (体重) を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。

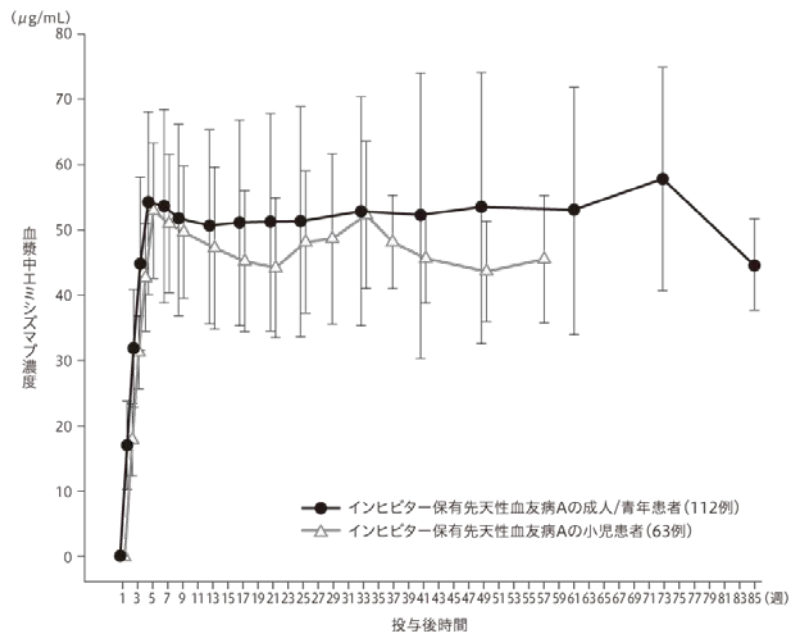
3) インヒビター保有先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (BH2984 試験) (1 週間隔)⁸⁾

12 歳以上のインヒビター保有先天性血友病 A 患者 112 例に本剤を 3mg/kg の用量で 1 週間隔にて 4 週間反復皮下投与し、その後 1.5mg/kg の用量で 1 週間隔にて反復皮下投与したとき、血漿中エミシズマブ濃度トラフ値 (平均値±標準偏差) は投与開始 4 週後まで上昇して $54.1 \pm 14.0 \mu\text{g/mL}$ に達し、その後 $50 \mu\text{g/mL}$ をやや上回る平均値を維持した。(「血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移図」は次項参照)

4) インヒビター保有先天性血友病 A の小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (BH2992 試験) (1 週間隔)¹¹⁾

12 歳未満 (体重 40 kg 未満の 12~17 歳を含む) のインヒビター保有先天性血友病 A 患者 63 例に本剤を 3mg/kg の用量で 1 週間隔にて 4 週間反復皮下投与し、その後 1.5mg/kg の用量で 1 週間隔にて反復皮下投与したとき、血漿中エミシズマブ濃度トラフ値 (平均値±標準偏差) は投与開始 4 週後まで上昇して $52.7 \pm 10.3 \mu\text{g/mL}$ に達した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は同じ用法・用量で投与した 12 歳以上のインヒビター保有先天性血友病 A 患者 (BH2984 試験) の結果と同様であった。

インヒビター保有先天性血友病 A の成人/青年及び小児患者に 1 週間隔で反復皮下投与した際の血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移



平均値±標準偏差
3mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与後、1.5mg/kgの用量で1週間隔にて反復皮下投与した。

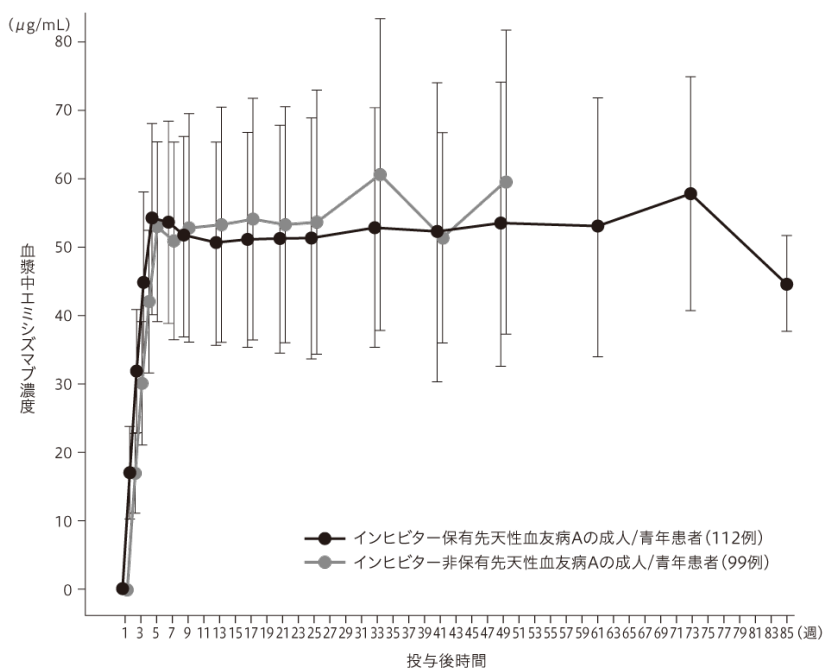
5) インヒビター非保有重症先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験

(BH30071 試験)⁹⁾

① 1 週間隔

12 歳以上のインヒビター非保有先天性血友病 A 患者 99 例に本剤を 3mg/kg の用量で 1 週間隔にて 4 週間反復皮下投与し、その後 1.5mg/kg の用量で 1 週間隔にて反復皮下投与したとき、血漿中エミシズマブ濃度トラフ値 (平均値±標準偏差) は投与開始 4 週後まで上昇して 52.2±13.2 μg/mL に達した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の推移は同じ用法・用量で投与した 12 歳以上のインヒビター保有先天性血友病 A 患者 (BH29884 試験) の結果と同様であった。

インヒビター保有及び非保有先天性血友病 A の成人/青年患者に 1 週間隔で反復皮下投与した際の血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移



平均値±標準偏差
3mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与後、1.5mg/kgの用量で1週間隔にて反復皮下投与した。

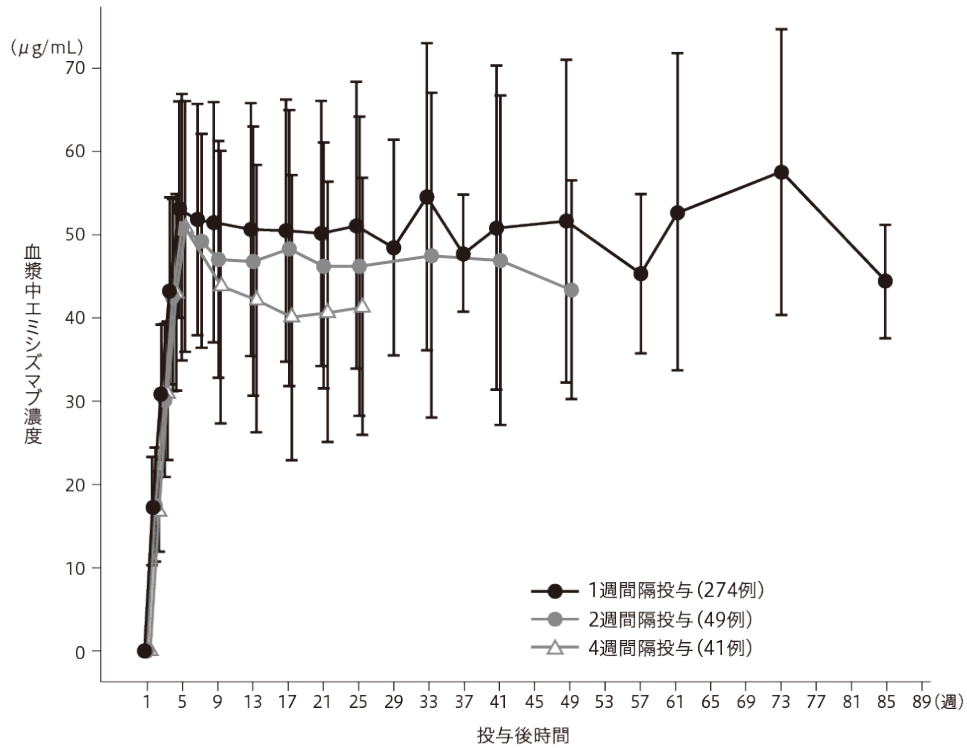
② 2 週間隔

12 歳以上のインヒビター非保有先天性血友病 A 患者 49 例に本剤を 3mg/kg の用量で 1 週間隔にて 4 週間反復皮下投与し、その後 3mg/kg の用量で 2 週間隔にて反復皮下投与したとき、血漿中エミシズマブ濃度トラフ値 (平均値±標準偏差) は投与開始 4 週後まで上昇して 50.9±16.0 μg/mL に達した。投与 4 週後までの血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は 1 週間隔で投与した試験 (BH29884 試験、BH29992 試験、BH30071 試験の 1 週間隔投与) の結果と同様であり、その後 45 μg/mL をやや上回る平均値を維持した。(「血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移図」は次項参照)

6) 先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (B039182 試験) (4 週間隔)¹⁰⁾

12 歳以上のインヒビター保有及び非保有先天性血友病 A 患者 41 例に本剤を 3mg/kg の用量で 1 週間隔にて 4 週間反復皮下投与し、その後 6mg/kg の用量で 4 週間隔にて反復皮下投与したとき、血漿中エミシズマブ濃度トラフ値 (平均値±標準偏差) は投与開始 4 週後まで上昇して 51.1±14.9 μg/mL に達した。投与 4 週後までの血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は 1 週間隔で投与した試験 (BH29884 試験、BH29992 試験、BH30071 試験の 1 週間隔投与) の結果と同様であり、その後 40 μg/mL をやや上回る平均値を維持した。

先天性血友病 A 患者に 1 週、2 週及び 4 週間隔で
反復皮下投与した際の血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移

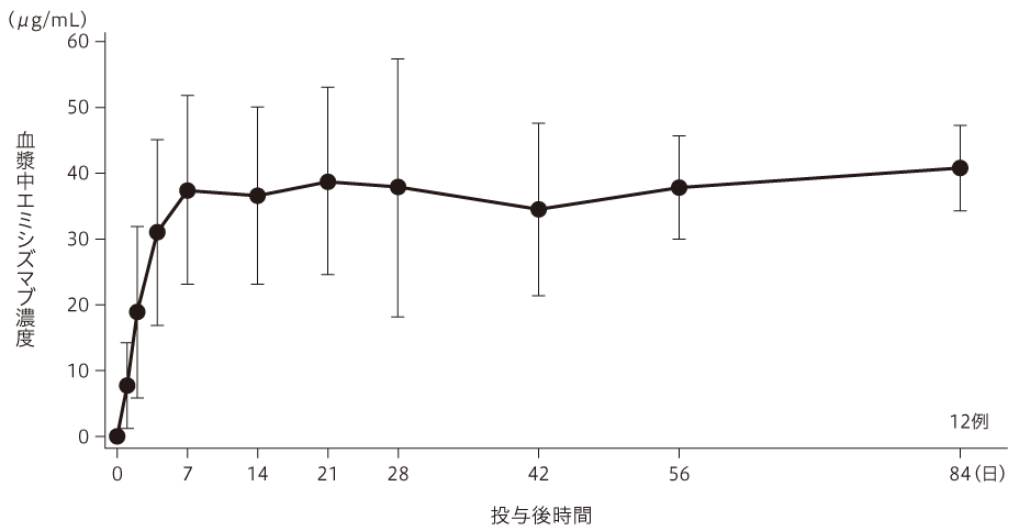


平均値±標準偏差
3mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与後、1.5mg/kgの用量で1週間隔、3mg/kgの用量で2週間隔、6mg/kgの用量で4週間隔にて反復皮下投与した。

7) 後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 (J042003 試験) ¹²⁾

18 歳以上の後天性血友病 A 患者 12 例に本剤を 1 日目に 6mg/kg、2 日目に 3mg/kg の用量で皮下投与し、8 日目から 1.5mg/kg の用量で 1 週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始 1 週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達し、その後 35 µg/mL をやや上回る平均値を維持した。

後天性血友病 A 患者に 1 週間隔で反復皮下投与した際の血漿中エミシズマブ濃度推移



平均値±標準偏差
1日目に6mg/kg、2日目に3mg/kgの用量で皮下投与し、8日目から1.5mg/kgの用量で1週間隔にて反復皮下投与した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ－7. 相互作用」の項を参照のこと。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

先天性血友病 A 患者において、非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態解析を実施した²⁸⁾。初めに構造モデル及び確率論的モデルを検討し、一般化加法モデルによって薬物動態パラメータに統計学的に有意な影響を与える共変量を探索した後、共変量効果を含む最終モデルの構築へと進んだ。構築された母集団薬物動態モデルから得られた各患者の薬物動態パラメータ推定値を用いて、本剤を 1.5mg/kg の用量で週 1 回、3mg/kg の用量で 2 週に 1 回、6mg/kg の用量で 4 週に 1 回反復皮下投与（維持投与）した際の定常状態における血漿中エミシズマブ濃度推移をシミュレーションした。

後天性血友病 A 患者において、非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態解析を実施した²⁹⁾。初めに基本モデルを検討し、モデルに基づいて薬物動態パラメータに影響を与える共変量を探索した後、共変量効果を含む最終モデルの構築へと進んだ。先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で構築されたモデルを基盤として解析を進めた。構築した母集団薬物動態モデルから得られた各患者の薬物動態パラメータ推定値を用いて、本剤の投与終了が起きない仮定の下で、本剤を 1.5 mg/kg の用量で 1 週間隔にて反復皮下投与（維持投与）した際の定常状態における血漿中エミシズマブ濃度推移をシミュレーションし、二次的な薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、吸収速度定数は 0.536day^{-1} と推定された²⁸⁾。後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、吸収速度定数は 0.310day^{-1} と推定された²⁹⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、エミシズマブの $t_{1/2}$ は 26.8 日と推定された²⁸⁾。後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、エミシズマブの $t_{1/2}$ は 30.2 日と推定された²⁹⁾。

(4) クリアランス

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、見かけの全身クリアランス (CL/F) は 0.272L/day と推定された²⁸⁾。後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、CL/F は 0.361L/day と推定された²⁹⁾。

(5) 分布容積

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、見かけの分布容積 (V/F) は 10.4L と推定された²⁸⁾。後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、V/F は 13.6L と推定された²⁹⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

「VII-3（2）パラメータ変動要因」の項参照

（2）パラメータ変動要因

先天性血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C、ACE002JP 試験、BH29884 試験、BH29992 試験、BH30071 試験、BO39182 試験の計 381 例 4940 時点の血漿中エミシズマブ濃度データに基づく母集団薬物動態解析の結果、本剤皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移を表現する構造モデルには、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが選択された²⁸⁾。

体重は見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）と顕著な正の相関を示し、体重の高低（9～156 kg の場合）に応じて 70 kg の患者に比べて CL/F は -85% から +108%、V/F は -87% から +123% の変化を受けることが示唆された。体重換算用量で投与する場合は体重の違いによる血漿中エミシズマブ濃度推移への影響が限定的であると予測されたことから、体重換算用量で投与することの適切性が示された。

本剤を 3 mg/kg の用量で 1 週間隔にて 4 週間反復皮下投与し、その後 1.5 mg/kg の用量を 1 週間隔、3 mg/kg の用量を 2 週間隔又は 6 mg/kg の用量を 4 週間隔で反復皮下投与した際の血漿中エミシズマブ濃度推移は、いずれも 12 歳以上の患者と 12 歳未満の患者で類似していると推定された。

同一累積投与量下において $C_{trough,ss}$ は投与間隔が長くなるにつれて低下し、 $C_{max,ss}$ は投与間隔が長くなるにつれて増加し、 $C_{av,ss}$ はいずれの投与間隔においても等しいと推定された。

後天性血友病 A 患者を対象とした JO42003 試験の主要解析における 12 例 184 時点の血漿中エミシズマブ濃度の実測値は一次吸収過程及び一次消失過程を伴う線形 1-コンパートメントモデルにより適切に表現された²⁹⁾。先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意であると特定された共変量（CL/F 及び V/F に対する体重、バイオアベイラビリティに対する年齢 30 歳超、CL/F に対するアルブミン）について、先天性血友病 A 患者で検討された範囲内（体重 38.4～85.2 kg、年齢 50～77 歳、アルブミン 33～40 g/L）では、後天性血友病 A 患者で推定された各共変量効果の方向性は先天性血友病 A 患者で推定されたものと一貫していた。バイオアベイラビリティに対する年齢 77 歳超の共変量効果及び CL/F に対するアルブミン 33 g/L 未満の共変量効果の 95% 信頼区間は、それぞれ年齢 77 歳以下の共変量効果及びアルブミン 33 g/L 以上の共変量効果の点推定値を含んでいた一方、これらの共変量効果に統計学的有意性がないことを意味する 0 も含んでいた。また、CL/F に対するアルブミン 33 g/L 未満の共変量効果の方向性はアルブミン 33 g/L 以上のものと一貫していなかった。これらの結果から、これらの拡大された共変量効果の意義を結論付けることは困難であると考えられた。性別はいずれの薬物動態パラメータに対しても統計学的に有意な影響を与えなかった。

※先天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg（体重）を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。

※後天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 日目に 6mg/kg（体重）、2 日目に 3mg/kg（体重）を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する、である。

4. 吸収

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、吸収半減期 ($t_{1/2,abs}$) の平均値は 1.61 日、吸収が完了するまでの時間 ($t_{1/2,abs}$ の 5 倍と仮定) は約 8.05 日と推定された²⁸⁾。後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、 $t_{1/2,abs}$ の平均値は 2.66 日、吸収が完了するまでの時間は約 13.3 日と推定された²⁹⁾。

バイオアベイラビリティ⁴⁾

日本人の健康成人男性に本剤 1mg/kg を腹部、上腕部又は大腿部（各 12 例）に単回皮下投与した

際、 C_{max} 及び AUC_{inf} を基に推定された腹部に対する上腕部の相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 82.3%及び 92.6%であり、腹部に対する大腿部の相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 116.8%及び 107.3%であった。腹部、上腕部及び大腿部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 86.8%、80.4%及び 93.1%であった。

※先天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg (体重) を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。

※後天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 日目に 6mg/kg (体重)、2 日目に 3mg/kg (体重) を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で皮下投与する、である。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

・日本人の健康成人男性に本剤 0.25mg/kg を単回静脈内投与した際、定常状態におけるエミシズマブの分布容積 (V_{ss}) 平均値は 106mL/kg (体重 70kg で 7.42L) であり⁴⁾、ヒトの血漿容量 (体重 70kg で 3L)³⁰⁾の約 2~3 倍であった。

・健康成人男性に本剤 0.1~1mg/kg を単回皮下投与した際のエミシズマブの V_d/F の各群平均値は 121~163mL/kg (体重 70kg で 8.47~11.4L) であった⁴⁾。

・先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、見かけの分布容積 (V/F) は 10.4L と推定された²⁸⁾。後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、 V/F は 13.6L と推定された²⁹⁾。

※先天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg (体重) を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。

※後天性血友病 A において承認された効能又は効果は、後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制、用法及び用量は、1 日目に 6mg/kg (体重)、2 日目に 3mg/kg (体重) を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で皮下投与する、である。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

IgG 抗体は主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受け、その後体内から除去あるいは

は再利用される^{31,32)}ため、エミシズマブも同様の代謝を受けると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

<参考>

一般的に、IgG 抗体は尿や胆汁中にはほとんど排出されず、主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受ける。異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか、内因性アミノ酸プールに加わり再利用される^{31,32)}。エミシズマブの体内からの排泄も他の IgG 抗体と同様と考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 4)」の項参照

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 インヒビター保有先天性血友病 A 患者を対象とした本剤の臨床試験で、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）製剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤投与中及び投与中止後 6 カ月間は、治療上やむを得ない場合を除き、活性型血液凝固第 IX 因子及び血液凝固第 X 因子を含む、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 因子製剤の投与を避けること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性がある。[8.1、10.2、11.1.1、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、10.2、11.1.1、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（出血時のバイパス止血製剤の投与における危険性を含む）を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。

<解説>

- 1.1 インヒビター保有先天性血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29884 試験）にて出血時に aPCC を併用した症例において、血栓塞栓症もしくは血栓性微小血管症が報告されている。
「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-7. 相互作用」及び「VIII-8（1）重大な副作用と初期症状」参照
- 1.2 及び 1.3 血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与されることが安全対策上必要であることから設定した。また、本剤による治療を開始する前には患者やその家族に対して、本剤の働き、予想される副作用及び出血時の対応について説明し、同意を得るよう指導すること。
本剤の投与に際しては、適正使用ガイド（先天性血友病 A、後天性血友病 A）を参照すること。

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

医薬品の一般的な注意として設定した。

本剤の投与に際しては、本剤の成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認すること。また、本剤の成分については電子化された添付文書の「3. 組成・性状」を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

- 8.1 インヒビター保有先天性血友病 A 患者を対象とした臨床試験において、本剤投与中の出血時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）製剤を併用した 36

例において、血栓塞栓症が 2 例 (5.6%)、血栓性微小血管症が 3 例 (8.3%) に認められている。また、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤を投与することにより血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれがあるため、以下の事項に注意すること。当該事項については、その重要性及び必要性を患者又はその家族にも説明し、理解及び同意を得た上で投与を開始すること。[1.1、1.2、10.2、11.1.1、11.1.2 参照]

8.1.1 本剤投与開始前日までに、バイパス止血製剤による定期輸注は中止すること。また、本剤投与中止後 6 カ月間は、バイパス止血製剤による定期輸注は行わないこと。

8.1.2 本剤投与中にバイパス止血製剤を投与する場合は、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 因子製剤の投与は避け、活性型血液凝固第 VII 因子 (エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)) 製剤を投与すること。さらに、以下の事項にも注意すること。

(1) 活性型血液凝固第 VII 因子 (エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)) 製剤については、在宅自己注射を行う場合があるため、投与の必要性の判断方法、用量等を、あらかじめ患者に指導すること。また、在宅自己注射を 1 回実施しても止血できない場合は、医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。

(2) やむを得ず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) 製剤を投与する場合は、必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。また、投与後は血液凝固系検査等により患者の凝固系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及びバイパス止血製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤は、本剤と併用された経験が極めて少ないため、上記 (2) と同じ対応をとること。

8.1.3 本剤投与中止後 6 カ月間は、上記 8.1.2 と同じ対応を行うこと。

8.2 本剤は活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 又は APTT の測定原理に基づく検査値に影響を及ぼすため、本剤を投与した患者の検査値には従来の判断基準が適用できないことに注意すること。

8.3 在宅自己注射における注意

8.3.1 本剤の在宅自己注射の適用については、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後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、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。

8.3.2 患者又はその家族に対し、在宅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を行うこと。

8.3.3 在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

〈先天性血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏) 患者における出血傾向の抑制〉

8.4 本剤投与開始前に血液凝固第 VIII 因子製剤による定期補充療法を実施している患者については、本剤 2 回目の投与前日までは出血のリスクを低減するため血液凝固第 VIII 因子製剤の定期補充を継続することが望ましい。また、本剤投与中の出血に対する血液凝固第 VIII 因子製剤の自己注射の必要性及び種類・用量等について、医師はあらかじめ患者又はその家族に指導すること。

〈後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制〉

8.5 凝固能が回復する場合があるため、第 VIII 因子活性、インヒビター力価等の検査を定期的実施すること。[7.2、17.1.5 参照]

〈解説〉

8.1 インヒビター保有先天性血友病 A 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験において、本剤投与中の出血時に aPCC を併用した 36 例のうち、血栓塞栓症が 2 例 (5.6%)、血栓性微小血管症が 3 例 (8.3%) に認められていることから設定した。

これらの副作用の発現を避けるため、本剤投与開始前日までに、バイパス止血製剤による定期輸注を中止し、本剤投与中に出血した場合は、以下を参考に止血管理を実施すること。また、本剤投与中止後 6 カ月間は投与中の注意 (「8.重要な基本的注意」8.1.2) に準じて対応し、

バイパス止血製剤による定期輸注を行わないこと。

インヒビター保有先天性血友病 A 患者で本剤投与中に出血が疑われた際の対応

(1) 概要

1) 事前の指導内容に基づく対応 (患者)

①バイパス止血製剤の自己注射を行う場合

- ・バイパス止血製剤の投与が必要な場合は rFVIIa を投与
- ・1回の rFVIIa で止血できない場合には、速やかに担当医に連絡
- ・rFVIIa の投与量は 90 μ g/kg を超えない

②自己注射を行わない場合

担当医への連絡と先天性血友病 A 治療施設 (導入施設・フォロー施設) *の受診

2) 導入施設・フォロー施設*を受診時の対応

受診後は、患者が受診前に行った対応について確認の上、症状・状態に応じて適切な処置を行う。

①フォロー施設における処置

バイパス止血製剤の投与が必要な場合は rFVIIa を投与
止血効果が十分でない場合は導入施設に速やかに相談

②導入施設における処置

バイパス止血製剤の投与が必要な場合は rFVIIa を投与
rFVIIa での止血が困難な場合は必要に応じて FVIIa/FX または aPCC を投与

- ・aPCC の初回投与量は 50U/kg を超えない
- ・aPCC の 24 時間以内の総投与量は 100U/kg を超えない
- ・FVIIa/FX の初回投与量は 60 μ g/kg を超えない

※ 導入施設 : ヘムライブラの初回処方及び治療計画を決定・管理している施設

フォロー施設 : 導入施設と連携し、日常診療を担う施設

3) 重大な出血などにより上記以外の施設に救急搬送された場合 (救急搬送先)

- 重大な出血時などの緊急時には、血友病専門医による処置が必要なため、患者が所持する「連絡カード」に記載された担当医の緊急連絡先へ速やかに連絡する。
- ・重大な出血時には rFVIIa での治療が必要である。
- ・ヘムライブラ投与中は APTT が過度に短縮するため、APTT は出血時の凝固能の判断に用いないこと。
- 担当医に連絡できない場合は、インヒビター保有先天性血友病 A の診療を行っている施設に速やかに連絡することを検討する。以下のリンク先に該当する施設の一覧を掲載している。

<https://chugai-pharm.jp/contents/ca/055/002/>

(2) フォロー施設・導入施設受診時の対応

1) 患者受診時の初期対応

止血治療のため患者が受診した際は、患者が受診前に行った対応について確認し、出血の原因・症状などに応じて適切な処置を行う。

- バイパス止血製剤の投与が必要な場合は、rFVIIa を使用する。
- rFVIIa の初回投与量は 90 μ g/kg を超えないようにする。
- ヘムライブラは出血時の止血を目的とした投与に用いない。
- ヘムライブラ投与中は APTT が過度に短縮するため、APTT は出血時の凝固能の判断に用いない。
- 患者の状態・症状に応じた鑑別診断・治療を行う。必要に応じ、CT・MRI 検査も検討する。
- ・ヘムライブラの臨床試験においても頭蓋内出血や消化管出血などの重大な出血を経験した症例も報告されている。
- ・出血を疑う症状であっても出血性ではない可能性 (筋肉痛、血友病性関節症による痛み、血栓性事象など) もあるため、血栓マーカーの測定や超音波検査にて鑑別を行う。

2) 患者受診時の二次対応 (rFVIIa の投与により止血効果が十分でない場合)

①フォロー施設における対応

連携しているヘムライブラ導入施設へ速やかに連絡し、導入施設での処置を検討する。

②導入施設における対応

やむを得ず aPCC または FVIIa/FX を使用する必要がある場合、以下の注意事項を参照の上で対応する。

- aPCC の初回投与量は 50U/kg を超えないようにする。24 時間以内の aPCC の総投与量は 100U/kg を超えないようにする。
- FVIIa/FX の初回投与量は 60 μ g/kg を超えないようにする。
- aPCC、FVIIa/FX 投与後は、血栓性事象のモニタリングのため、以下の検査値をモニタリングする。また、血液凝固系検査結果も参考に、DIC との鑑別も検討する。

分類	臨床検査項目	モニタリングの内容
血液凝固系検査	PT、APTT*、D ダイマー、フィブリン・フィブリノーゲン分解産物 (FDP) 等	出血傾向・過凝固傾向にないかをモニタリングのうえ、追加のバイパス止血剤投与の要否やその種類・用量等を慎重に検討する。
血栓性微小血管症関連臨床検査	乳酸脱水素酵素 (LDH)、血小板、クレアチニン等	血栓性微小血管症発現時には LDH、クレアチニンの上昇、血小板の減少が認められる ³³⁾ 。これらの所見が認められ、血栓性微小血管症発症が疑われる場合、本剤及びバイパス止血剤の投与を中止し、血漿交換療法をはじめとする処置の実施を検討する。

* 抗エミシズマブ抗体の発現等により血漿中エミシズマブ濃度が著減した場合は、短縮していた APTT が延長傾向を示すと考えられることから、APTT 測定により血漿中エミシズマブ濃度著減を定性的に検知することが可能である。

後天性血友病 A 患者で本剤投与中に出血が疑われた際の対応

(1) 出血時の対応

1) 出血時の初期対応

出血が疑われた際は、出血の原因・症状などに応じて適切な処置を行う。

- バイパス止血剤の投与が必要な場合は、rFVIIa を使用する。
- rFVIIa の初回投与量は 90 μ g/kg を超えないようにする。
- ヘムライブラは出血時の止血を目的とした投与に用いない。
- ヘムライブラ投与下及び投与終了後 6 カ月間は、APTT が過度に短縮するため、APTT は出血時の凝固能の判断に用いない。

2) 出血時の二次対応 (rFVIIa の投与により止血効果が十分でない場合)

やむを得ず aPCC または FVIIa/FX を使用する必要がある場合、以下の注意事項を参照の上で対応する。

- aPCC の初回投与量は 50U/kg を超えないようにする。24 時間以内の aPCC の総投与量は 100U/kg を超えないようにする。
- FVIIa/FX の初回投与量は 60 μ g/kg を超えないようにする。
- aPCC、FVIIa/FX 投与後は、血栓性事象のモニタリングのため、以下の検査値をモニタリングする。また、血液凝固系検査結果も参考に、DIC との鑑別も検討する。

分類	臨床検査項目	モニタリングの内容
血液凝固系検査	PT、APTT*、D ダイマー、フィブリン・フィブリノーゲン分解産物 (FDP) 等	出血傾向・過凝固傾向にないかをモニタリングのうえ、追加のバイパス止血剤投与の要否やその種類・用量等を慎重に検討する。
血栓性微小血管症関連臨床検査	乳酸脱水素酵素 (LDH)、血小板、クレアチニン等	血栓性微小血管症発現時には LDH、クレアチニンの上昇、血小板の減少が認められる ³³⁾ 。これらの所見が認められ、血栓性微小血管症発症が疑われる場合、本剤及びバイパス止血剤の投与を中止し、血漿交換療法をはじめとする処置の実施を検討する。

* 抗エミシズマブ抗体の発現等により血漿中エミシズマブ濃度が著減した場合は、短縮していた APTT が延長傾向を示すと考えられることから、APTT 測定により血漿中エミシズマブ濃度著減を定性的に検知することが可能である。

- 8.2 本剤は APTT または APTT の測定原理に基づく検査値に影響を及ぼすため、本剤を投与した患者の検査値には従来の判断基準が適用できないことに注意すること。

本剤により影響される/影響されない血液凝固系検査

本剤による影響あり	本剤による影響なし
<ul style="list-style-type: none"> ・ 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) ・ 活性化凝固時間 (ACT) ・ APTT ベース凝固一段シングルファクターアッセイ ・ APTT ベース活性化プロテイン C 抵抗性 (APC-R) ・ APTT ベースプロテイン C/S 活性 ・ APTT ベース凝固一段ベセスダ法 ・ ヒト凝固因子を利用した合成基質法による FVIII 定量法 	<ul style="list-style-type: none"> ・ トロンビン時間 (TT) ・ PT ベース凝固一段シングルファクターアッセイ ・ 合成基質法による FVIII 以外の定量法 ・ 免疫学的測定 (例: ELISA、比濁法) ・ ウシ凝固因子を利用した合成基質法による FVIII 定量法 ・ 凝固因子に関する遺伝子検査

※: 本表には体外診断用医薬品として国内未承認の測定方法も含まれている。

本剤による APTT への影響³⁴⁾

反復皮下投与時の APTT と血漿中エミシズマブ濃度

インヒビター保有/非保有血友病 A の成人/青年/小児患者に本剤 1.5mg/kg を 1 週間隔、3mg/kg を 2 週間隔または 6mg/kg を 4 週間隔で維持用量として反復皮下投与したとき、APTT は本剤の投与開始により短縮し、投与期間を通じて基準範囲に達する短縮作用を示した。APTT の短縮作用は血漿中エミシズマブ濃度に依存的であり、およそ 5 μg/mL 以上の濃度で基準範囲に達し、およそ 30 μg/mL 以上で短縮作用が最大に達すると考えられた。しかし、これらの値を上回る血漿中エミシズマブ濃度 (平均値として 40 μg/mL 超～50 μg/mL 超) においても出血した患者が存在していた。

したがって、本剤を投与した際の APTT の測定値は、血友病 A 患者に FVIII 製剤を投与した際の測定値とは生体内の止血能を反映する指標として等価ではなく、本剤の止血活性を過大評価する可能性が考えられた。

本剤と FVIII 製剤との間で凝固能検査の測定値の臨床的意義に乖離が生じるメカニズムとして、本剤は FVIII 製剤とは異なり、薬理作用を発現するための活性化プロセスを必要としないこと、血液凝固第 IX 因子 (FIX) や FX などに対する結合特性が異なることなどが考えられた。

- 8.3 本剤は在宅自己注射が行われることが予測されることから、類薬を参考に設定した。在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、医師の管理指導のもとで実施すること。

- 8.4 FVIII 製剤による定期補充療法を実施している患者が本剤に切り替えるにあたって、本剤濃度が十分な水準に達するまでの間に出血を起こさないように、出血リスク低減のために設定した。

また、本剤投与中に出血が疑われた際は以下を参考に治療を行うこと。

インヒビター非保有先天性血友病 A 患者で本剤投与中に出血が疑われた際の対応

(1) 概要

1) 事前の指導内容に基づく対応 (患者)

① FVIII 製剤の自己注射を行う場合

FVIII 製剤を注射しても止血できない場合には、速やかに担当医に連絡

② 自己注射を行わない場合

担当医への連絡と先天性血友病 A 治療施設の受診

2) 先天性血友病 A 治療施設を受診時の対応

- ・ 受診後は、患者が受診前に行った対応について確認の上、症状・状態に応じて適切な処置を行う。

- ・出血の原因・症状などに応じ FVIII 製剤で治療を実施

3) 重大な出血などにより上記以外の施設に救急搬送された場合 (救急搬送先)

- 重大な出血時などの緊急時には、血友病専門医による処置が必要なため、患者が所持する「連絡カード」に記載された担当医の緊急連絡先へ速やかに連絡する。
 - ・重大な出血時には FVIII 製剤での治療が必要である。
 - ・ヘムライブラ投与中は APTT が過度に短縮するため、APTT は出血時の凝固能の判断に用いないこと。

(2) 先天性血友病 A 治療施設受診時の対応

止血治療のため患者が受診した際は、受診前に行われた処置について確認し、出血の原因・症状などに応じて「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン³⁵⁾」を参考に FVIII 製剤で治療を行う。

- ヘムライブラは出血時の止血を目的とした投与に用いない。
- ヘムライブラ投与中は APTT が過度に短縮するため、APTT は出血時の凝固能の判断に用いない。
- 患者の状態・症状に応じた鑑別診断・治療を行う。必要に応じ、CT・MRI 検査も検討する。
 - ・ヘムライブラの臨床試験においても頭蓋内出血や消化管出血などの重大な出血を経験した症例も報告されている。
 - ・出血を疑う症状であっても出血性ではない可能性 (筋肉痛、血友病性関節症による痛み、血栓性事象など) もあるため、血栓マーカーの測定や超音波検査にて鑑別を行う。

8.5 後天性血友病 A においては FVIII インヒビターの消失に伴い FVIII 活性が正常化し、症例によっては正常値以上に増加する場合があるため、定期的なモニタリングが必要になることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

<解説>

本剤は妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、生殖発生毒性試験を実施していない。また、一般に通常 IgG クラスの抗体は器官形成期には胎盤を通した胎児への曝露は極めて少ないものの、妊娠後期には曝露が増加することから、IgG である本剤が胎盤を通過する可能性がある。そのため、妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後最低 6 カ月間 (半減期の 5 倍) は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断され

る場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。

<解説>

「Ⅷ-6 (4) 生殖能を有する者」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は母乳に分泌されることが知られている。

<解説>

一般に、IgG は母乳中に分泌されることが知られている。また、本剤は授乳中の投与に関する安全性は確立しておらず、動物における乳汁移行試験は実施していない。そのため、授乳中の女性に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等
低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤の臨床試験における低出生体重児、新生児及び乳児に対する使用経験はない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

本剤の臨床試験における高齢者（65 歳以上）の使用経験は限られている。また、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2 参照]	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症があらわれるおそれがある。 本剤投与中及び投与中止後 6 カ月間は、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）製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の投与は避けること。 本剤投与中及び投与中止後 6 カ月間の出血に対してやむを得ず活性型プロトロンビ	先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏ヒト血漿を用いたプロトロンビン生成試験（ <i>in vitro</i> ）において、本剤単独時に比べて本剤との併用時に顕著なプロトロンビン生成の促進が認められた ²⁴ 。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）製剤由来の活性型血液凝固第 IX 因子及び第 X 因子が本剤による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固

<p>乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤 [1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2 参照]</p>	<p>ン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤を投与する場合は必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。</p>	<p>活性の増加につながるおそれがある。 乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤に含まれる血液凝固第 X 因子が本剤による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。</p>
---	---	--

＜解説＞

本剤は定期投与療法においてのみ使用し、出血時の止血療法にはバイパス止血製剤等の他の製剤を使用する。

FVIII 欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験 (*in vitro*) において、本剤単独時に比べて本剤と aPCC との併用時に顕著なトロンビン生成の促進が認められた²⁴⁾。

「VI-2 (2) - 1) ⑥先天性血友病 A ヒト血漿におけるトロンビン生成を指標とした FVIII 及びバイパス止血製剤の作用に対する影響 (*in vitro*)」を参照のこと。

以上より、これらの製剤との併用においては、凝固活性を増加させるおそれがあることから、注意喚起を行っている。

また、本剤は FIXa 及び FX に結合することで FX の活性化を促進する作用があるため、本剤投与中及び本剤投与中止後 6 カ月間は原則としてこれらの凝固因子を含むバイパス止血製剤 (aPCC、FVIIa/FX) の使用は避け、併用する際は「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1.2 (2) (3)」を参照のこと。

8. 副作用

<p>11. 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。</p>
--

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用 11.1.1 血栓塞栓症 (0.7%) 本剤投与中の出血に対して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）製剤等のバイパス止血製剤を投与する際、または血栓塞栓症の危険因子を有する後天性血友病 A 患者に本剤を投与する際は、血栓塞栓症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本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、8.1、10.2 参照] 11.1.2 血栓性微小血管症 (0.7%) 本剤投与中の出血に対して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）製剤等のバイパス止血製剤を投与する際は血栓性微小血管症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本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、8.1、10.2 参照]</p>

＜解説＞

11.1.1 国内外臨床試験において、血栓塞栓症が 0.7% (3/403 例) 認められている。先天性血友病 A の 2 例はいずれも本剤投与中の出血に対して aPCC を 24 時間以内に 100U/kg を超えて投与された海外症例であった*。後天性血友病 A の 1 例は試験期間中に aPCC を使用していなかった。本剤と aPCC 等のバイパス止血製剤を併用する場合、血栓塞栓症

の発現の可能性があることから、注意喚起を行っている。「Ⅷ－ 5. 重要な基本的注意とその理由」を参照のこと。

※：本剤投与中の出血時には、aPCC の併用を避け、やむを得ず投与する場合は、24 時間以内に 100U/kg を超えないようにすること。

11.1.2 国内外臨床試験において、血栓性微小血管症が 0.7% (3/403 例) 認められている。いずれも本剤投与中の出血に対して aPCC を 24 時間以内に 100U/kg を超えて投与された先天性血友病 A の海外症例であった※。本剤と aPCC 等のバイパス止血製剤を併用する場合、血栓性微小血管症の発現の可能性があることから、注意喚起を行っている。「Ⅷ－ 5. 重要な基本的注意とその理由」を参照のこと。

※：本剤投与中の出血時には、aPCC の併用を避け、やむを得ず投与する場合は、24 時間以内に 100U/kg を超えないようにすること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器		悪心	
皮膚		毛髪成長異常	発疹、蕁麻疹、血管性浮腫
その他	注射部位反応	頭痛、疲労、血液検査異常 (ABO 式血液型の凝集素検出能の低下)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	

<解説>

注射部位反応は、国内外臨床試験において 20.8% (84/403 例) 認められた。いずれも非重篤 (重症度*は Grade1 または 2 あるいは軽度) であるものの、本剤において最も多く認められた副作用であった。このうち、国内第 I 相臨床試験 (ACE001JP 試験) において、注射部位紅斑を発現した 1 例は、本剤の投与を中止した。

注射部位に紅斑、そう痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛、発疹、蕁麻疹等の異常が認められた場合には、投与部位の変更、また必要に応じてステロイド外用や抗アレルギー剤の投与等の適切な処置を行うこと。なお、本剤での在宅自己注射を行っている患者に対しては、注射部位に何か異常が認められた場合には、医療機関へ連絡するよう指導すること。

注射部位反応以外に、国内外臨床試験では頭痛、悪心が各 1.0% (4/403 例) 認められている。いずれの副作用も非重篤 (重症度は Grade 1 または 2 あるいは軽度) であった。

*：重症度は WHO 毒性グレード分類スケールを参照すること。個別に記載されていない事象の重症度評価は以下を参照すること。

Grade1：軽度 Grade2：中等度 Grade3：高度 Grade4：生命を脅かす

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

症例数	先天性血友病 A (N=391)	後天性血友病 A (N=12)
全発現例数 (発現率)	113 (28.9%)	3 (25.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	89 (22.8%)	0
注射部位反応	76 (19.4%)	0
注射部位紅斑	4 (1.0%)	0
注射部位そう痒感	3 (0.8%)	0
疲労	3 (0.8%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3%)	0
悪寒	1 (0.3%)	0
倦怠感	1 (0.3%)	0
全身健康状態悪化	1 (0.3%)	0
注射部位硬結	1 (0.3%)	0
注射部位発疹	1 (0.3%)	0
注射部位不快感	1 (0.3%)	0
注射部位疼痛	1 (0.3%)	0
臨床検査	10 (2.6%)	1 (8.3)
血液検査異常	3 (0.8%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.8%)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	0
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.3%)	0
プロトロンビンフラグメント 1・2 増加	0	1 (8.3)
プロトロンビン量増加	1 (0.3%)	0
血小板数減少	1 (0.3%)	0
好酸球数増加	1 (0.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (2.6%)	0
毛髪成長異常	3 (0.8%)	0
そう痒症	1 (0.3%)	0
紅斑	1 (0.3%)	0
脱毛症	1 (0.3%)	0
点状出血	1 (0.3%)	0
発疹	1 (0.3%)	0
斑状皮疹	1 (0.3%)	0
皮膚壊死	1 (0.3%)	0
蕁麻疹	1 (0.3%)	0
胃腸障害	8 (2.0%)	0
悪心	4 (1.0%)	0
下痢	2 (0.5%)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.3%)	0
胃炎	1 (0.3%)	0
腹痛	1 (0.3%)	0
嘔吐	1 (0.3%)	0
神経系障害	5 (1.3%)	0
頭痛	4 (1.0%)	0
失神寸前の状態	1 (0.3%)	0
嗜眠	1 (0.3%)	0

症例数	先天性血友病 A (N=391)	後天性血友病 A (N=12)
血液およびリンパ系障害	3 (0.8%)	1 (8.3%)
血栓性微小血管症	3 (0.8%)	0
血小板減少症	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.8%)	0
滑膜炎	1 (0.3%)	0
関節痛	1 (0.3%)	0
四肢痛	1 (0.3%)	0
血管障害	1 (0.3%)	1 (8.3%)
深部静脈血栓症	0	1 (8.3)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5%)	0
咽喉刺激感	1 (0.3%)	0
口腔咽頭痛	1 (0.3%)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.3%)	0
海綿静脈洞血栓症	1 (0.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3%)	0
節足動物咬傷	1 (0.3%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3%)	0
勃起増強	1 (0.3%)	0
精神障害	1 (0.3%)	0
悪夢	1 (0.3%)	0
不眠症	1 (0.3%)	0
抑うつ気分	1 (0.3%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.3%)	0
食欲減退	1 (0.3%)	0
脱水	1 (0.3%)	0

先天性血友病 A は国内第 I/II 相臨床試験 (ACE002JP 試験) 及び国際共同第 III 相臨床試験 (BH29884 試験、BH29992 試験、BH30071 試験、BO39182 試験) の合計 (インヒビターを保有しない先天性血友病 A の効能又は効果、用法及び用量追加時)

後天性血友病 A は国内第 III 相臨床試験 (JO42003 試験) (2021 年 4 月 23 日データカットオフ時点) MedDRA/J version 22.1 にて集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 異なる濃度の本剤を混注しないこと。

14.1.2 他の製剤と本剤を混注しないこと。

14.1.3 製品由来の半透明～白色の微粒子をわずかに含むことがあるので、孔径 5 μ m のフィルターを通した後に投与すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 室温に戻しておくこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 使用後の残液は使用しないこと。

14.3.2 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.3.3 投与は腹部又は上腕部や大腿部に行くこと。同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。

14.3.4 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。

14.4 薬剤交付時の注意

14.4.1 患者が家庭で保存する場合は、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温（30℃以下）で保存する場合は、室温保存期間の累積として7日以内に使用すること。

14.4.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.4.3 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

<解説>

14.1 ヘムライブラ皮下注 60mg、同 90mg、同 105mg 及び同 150mg は 150mg/mL の濃度であるが、同 30mg のみ 30mg/mL と濃度が異なる。これらの混注による投与過誤を避けるため、設定した。

14.1.3 本剤はバイアル中に製品由来の微粒子（不溶性可視粒子）をわずかに含むことがある。調製時には孔径 5 μm のフィルターを使用すること。

14.2 及び 14.3 本剤投与時の注意事項として、類薬を参考に設定した。

14.4 本剤投与時の注意事項として、類薬を参考に設定した。また、在宅自己注射が行われることが予測されることから、自己注射の際の注意事項を含めた。

在宅自己注射における注意については、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」の項を参照すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

先天性血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が 398 例中 14 例（3.5%）に報告されている。また、先天性血友病 A 患者を対象とした国内第 I /II 相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が 18 例中 4 例に報告されている。これらのうち、国際共同第 III 相臨床試験において、中和活性を有すると考えられる抗エミシズマブ抗体の産生が 3 例に認められ、効果の減弱（APTT 延長、出血の発現）を認めた症例も報告されている。後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が 14 例中 2 例に報告されている。このうち 1 例では、抗エミシズマブ抗体に起因すると考えられる血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められた。

<解説>

先天性血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が 398 例中 14 例（3.5%）に報告されている¹⁾。また、先天性血友病 A 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験）の Part C 及びその継続投与試験である国内第 I /II 相臨床試験（ACE002JP 試験）では、22.2%（4/18 例）に抗エミシズマブ抗体の産生が報告されている（「V-5（3）-1）ACE001JP 試験 Part C」及び「V-5（3）-2）ACE002JP 試験」参照）⁷⁾。これらのうち国際共同第 III 相臨床試験において、中和活性を有すると考えられる抗エミシズマブ抗体の産生が 3 例に認められ、効果の減弱（APTT 延長、出血の発現）を認めた症例も報告されている¹⁾。後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が 14 例中 2 例に報告された（追加データカットオフ時点）。2 例とも本剤投与終了後フォローアップ期間中に抗エミシズマブ抗体が検出され、検出された抗エミシズマブ抗体は中和抗体ではなかった。このうち 1 例では、抗エミシズマブ抗体に起因すると考えられる血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められた。

※先天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 回 3mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg (体重) を 4 週間の間隔で皮下投与する、である。
※後天性血友病 A において承認された用法及び用量は、1 日目に 6mg/kg (体重)、2 日目に 3mg/kg (体重) を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で皮下投与する、である。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 本剤はマウス及びラットには交差反応性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。
- 15.2.2 先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験 (*in vitro*) において、本剤と活性型血液凝固第 VII 因子 (エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)) 製剤の併用により、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) 製剤との併用時の顕著な作用に比べると弱いものの、トロンビン生成の促進が認められた²⁴⁾。また、血液凝固第 VIII 因子製剤との併用においてもトロンビン生成の促進が認められた²⁴⁾。

<解説>

- 15.2.1 マウス、ラットに交差反応性を示さず、カニクイザルに交差反応性を示すことから、標準的なげっ歯類を用いたがん原性試験は適切ではないと判断し実施していない。
- 15.2.2 詳細については、「VIII-7. 相互作用」を参照のこと。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁶⁾

エミシズマブの中樞神経系、呼吸器系及び心血管系への影響について、カニクイザルを用いた 13 週間皮下投与試験及び 26 週間皮下投与試験における一般状態観察、神経行動学的機能観察（13 週間試験でのみ実施）、心電図検査及び病理学的検査により評価した結果、エミシズマブ 30mg/kg までの用量で影響は認められなかった。また、カニクイザルを用いた 4 週間静脈内投与試験における一般状態観察、心電図検査及び病理学的検査により評価した結果、エミシズマブ 100mg/kg までの用量で影響は認められなかった。

本剤に含まれる新添加物 L-アスパラギン酸の中樞神経系、呼吸器系及び心血管系への影響について、カニクイザルを用いた 13 週間皮下投与試験及び 26 週間皮下投与試験の対照群における一般状態観察、神経行動学的機能観察（13 週間試験でのみ実施）、心電図検査及び病理学的検査により評価した結果、溶媒（臨床用製剤に含まれる添加剤と同一組成であり L-アスパラギン酸を含む）の皮下投与に関連した毒性は認められなかった。また、カニクイザルを用いた 4 週間静脈内投与試験の対照群における一般状態観察、心電図検査及び病理学的検査により評価した結果、溶媒（臨床用製剤に含まれる添加剤と同一組成であり L-アスパラギン酸を含む）の静脈内投与に関連した毒性は認められなかった。

(3) その他の薬理試験³⁷⁾

〈参考情報〉

1) Fc γ レセプターへの結合性

抗体が定常領域を介したエフェクター作用を発揮する上で重要な分子である Fc γ レセプターに対するエミシズマブの結合性を表面プラズモン共鳴にて検討した。ヒト及びカニクイザルの Fc γ レセプターに対して、定常領域が改変 IgG4 であるエミシズマブは、同領域が IgG1 であるリツキシマブ及び IgG4 であるナタリズマブと比べて、結合量が極端に増加することはなかった。

2) 胎児性 Fc レセプターへの結合性

ヒト胎児性 Fc γ レセプター (hFcRn) 及びカニクイザル胎児性 Fc γ レセプター (cyFcRn) に対するエミシズマブの結合性を表面プラズモン共鳴にて検討した。pH7.4 では、hFcRn 及び cyFcRn のいずれも 6 μ mol/L までの濃度範囲において、エミシズマブ又はナタリズマブはほとんど結合しなかった。pH6.0 では、エミシズマブ及びナタリズマブの hFcRn に対する結合の K_D 値は、それぞれ 3.1~3.6 μ mol/L 及び 2.4~2.5 μ mol/L であった。また、エミシズマブ及びナタリズマブの cyFcRn に対する結合の K_D 値は、それぞれ 2.8~3.1 μ mol/L 及び 2.1~2.3 μ mol/L であった。

3) 補体 C1q への結合性

ヒト補体の C1 サブユニット C1q に対するエミシズマブの結合性を ELISA 法により評価した。ヒト補体 C1q に対して、定常領域が改変 IgG4 であるエミシズマブは、IgG4 であるナタリズマブとほぼ同程度の結合性を示し、IgG1 であるリツキシマブと比べると結合性は弱かった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁸⁾

単回投与毒性試験は実施していない。

単回投与毒性について、反復投与試験における初回投与後 7 日までの結果から評価した。

カニクイザルを用いた 13 週間皮下投与試験において、皮下投与による 30mg/kg/週までの用量

でエミシズマブ投与に関連した毒性は認められなかった。また4週間静脈内投与試験において、静脈内投与による100mg/kg/週までの用量でエミシズマブ投与に関連した毒性は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験³⁸⁾

カニクイザルを用いた13週間皮下投与試験ではAPTTの短縮(エミシズマブの薬理作用)及び投与部位反応(タンパク質製剤を皮下投与したことによる組織学的な炎症性変化)が、26週間皮下投与試験では注射部位反応(タンパク質製剤を皮下投与したことによる組織学的な炎症性変化)が認められたのみであり、皮下投与による無毒性量は30mg/kg/週と判断された。

カニクイザルを用いた4週間静脈内投与試験では、エミシズマブの薬理作用と考えられるAPTTの短縮が認められたのみであり、静脈内投与による無毒性量は100mg/kg/週と判断された。

皮下投与及び静脈内投与による無毒性量における曝露量は臨床試験の用法・用量における曝露量の約10倍以上であった。

反復投与毒性試験一覧

動物種	投与経路	投与頻度	投与期間	投与量、無毒性量 (mg/kg/週)	平均 C _{max} (μg/mL)	平均 AUC _{0-7d} (μg・日/mL)
					曝露量比 ^a	曝露量比 ^a
カニクイザル	皮下	週1回 (計14回)	13週間 (13週間回復)	0 ^b 、1、6、 <u>30</u>	1135 ^c	6965 ^c
					20	18
カニクイザル (成熟動物)	皮下	週1回 (計27回)	26週間 (13週間回復)	0 ^b 、1、6、 <u>30</u>	1355 ^c	8755 ^c
					23	22
カニクイザル	静脈内	週1回 (計5回)	4週間 (4週間回復)	0 ^b 、10、30、 <u>100</u>	3555 ^c	15400 ^c
					62	39

a: カニクイザルの曝露量/ヒトでの曝露量

b: 溶媒である150mmol/Lアルギニン-アスパラギン酸及び0.5mg/mLポロキサマー188を含む20mmol/Lヒスチジン-アスパラギン酸緩衝液(pH 6.0)を投与した。

c: 雌雄平均

(3) 遺伝毒性試験³⁸⁾

ICH S6 (R1) ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従い、エミシズマブの遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験³⁸⁾

ICH S6 (R1) ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従い、がん原性を評価した。エミシズマブは、マウス、ラットに交差反応性を示さず、カニクイザルに交差反応性を示すことから、標準的なげっ歯類を用いたがん原性試験は適切ではないと判断し実施していない。

カニクイザルを用いた反復投与試験の組織学的検査において、休薬期間を含め最長39週間にわたるエミシズマブの曝露が確認されたが、検査したすべての器官・組織において、エミシズマブに関連した増殖性変化は認められず、エミシズマブに関連した免疫抑制作用や内分泌系への影響も認められなかった。

また、本剤の臨床試験の結果及び同効製品(遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子製剤)に関する安全性プロファイルにおいて、これまでに、がん原性に関する懸念は報告されていない。

(5) 生殖発生毒性試験³⁸⁾

同効製品における安全性プロファイル及び文献情報(IgGの胎盤通過性³⁹⁾、血液凝固亢進状態と不育症の関連性⁴⁰⁾等)から、正常動物へのエミシズマブ過量投与時に、凝固亢進による個体発生に関連した毒性発現の懸念があると評価したため、生殖発生毒性試験(胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)は実施していない。

<受胎能に及ぼす影響について(カニクイザル)>

受胎能に及ぼす影響について、カニクイザル(投与開始時3歳齢)を用いた13週間皮下投与

試験及び成熟カニクイザル（投与開始時 4～6 歳齢）を用いた 26 週間皮下投与試験では、30mg/kg/週までの用量で、雌雄生殖器の病理学的検査にエミシズマブの毒性は認められなかった。26 週間皮下投与試験では、受胎能に及ぼす影響を精子検査及び月経周期の確認からも評価した結果、毒性は認められなかった。また、カニクイザル（投与開始時 3～4 歳齢）を用いた 4 週間静脈内投与試験では、100mg/kg/週までの用量で、雌雄生殖器の病理学的検査にエミシズマブの毒性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験³⁸⁾

カニクイザルを用いた 13 週間皮下投与試験及び 26 週間皮下投与試験において、臨床第 I 相試験と同一処方の溶媒及びエミシズマブ溶液（13 週間：2.7、16.2 及び 80.3mg/mL、26 週間：2.7、16.3 及び 81.7mg/mL）を投与し、最終投与後 3 日に剖検を実施した。なお、背部の皮膚を 13 週間皮下投与試験では 14 分割し投与 1 回につき 1 カ所を使用し、26 週間皮下投与試験では 14 分割し投与 2 回につき 1 カ所を使用した。

投与期間終了時の病理学的検査において、13 週間皮下投与試験では、エミシズマブの 6 及び 30mg/kg/週群（投与液濃度：16.2 及び 80.3mg/mL）の投与部位に、組織学的には皮下織の脈管周囲における単核細胞浸潤が認められた。26 週間皮下投与試験では、エミシズマブ投与群の投与部位に、剖検では皮下の赤色斑（1mg/kg/週群、投与液濃度：2.7mg/mL）が、組織学的には皮下織の出血及び脈管周囲における単核細胞浸潤（1、6 及び 30mg/kg/週群、投与液濃度：2.7、16.3 及び 81.7mg/mL）が認められた。これらの変化には回復性が認められた。

また、カニクイザルを用いた 4 週間静脈内投与試験では、エミシズマブ溶液（8.2、24.6 及び 81.7mg/mL）を投与し（伏在静脈、投与速度約 4mL/分）、最終投与日の翌日に剖検を実施した。投与期間終了時の病理学的検査において、エミシズマブ投与全群の投与部位に異常は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性³⁸⁾

1) その他の毒性

ヒト正常組織を用いた組織交差反応試験を実施した結果、肝臓、副腎、甲状腺及び骨髄の細胞質内に特異的な染色が認められた。

2) 幼若動物試験

ICH M3 (R2) ガイドライン「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に従い、反復投与試験及び臨床試験結果並びに同効製品における小児集団での安全性プロファイルから、エミシズマブの安全性に関する小児特異的な懸念はないと評価し、幼若動物試験は実施していない。

3) 添加物 L-アスパラギン酸の安全性評価

本剤に含まれる L-アスパラギン酸濃度から算出された 1 日最大使用量 25.9mg（臨床推奨用量最大 3mg/kg/週、投与液濃度 150mg/mL、投与液量 0.02mL/kg、体重 60kg あたりの 1 日最大使用量 1.2mL/箇所として算出）は、医薬品添加物としての皮下投与による使用前例がなく、当局相談において新添加物に該当することが確認された。そこで、L-アスパラギン酸の皮下投与による安全性を文献情報及び反復皮下投与試験の対照群（臨床使用製剤に含まれる添加剤と同一組成で L-アスパラギン酸を含む溶媒を投与した群）の結果を用いて評価した。L-アスパラギン酸の特異的な影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：へムライブラ皮下注 30mg	生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)}
へムライブラ皮下注 60mg	生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)}
へムライブラ皮下注 90mg	生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)}
へムライブラ皮下注 105mg	生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)}
へムライブラ皮下注 150mg	生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分：エミシズマブ（遺伝子組換え）	注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 該当しない

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

<解説>

20.1 「IV－6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

・「へムライブラ皮下注ハンドブック（先天性血友病 A：インヒビター保有、インヒビター非保有、後天性血友病 A）」（RMP のリスク最小化活動として作成された資材）

（「I－4. 適正使用に関して周知すべき特性」「X III－2. その他の関連資料」参照）

・「へムライブラ皮下注 在宅自己注射ガイド」（「X III－2. その他の関連資料」参照）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2017 年 11 月 16 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
へムライブラ皮下注 30mg	2018 年 3 月 23 日	23000AMX00451	2018 年 5 月 22 日	2018 年 5 月 22 日
へムライブラ皮下注 60mg	2018 年 3 月 23 日	23000AMX00447	2018 年 5 月 22 日	2018 年 5 月 22 日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヘムライブラ皮下注 90mg	2018年3月23日	23000AMX00448	2018年5月22日	2018年5月22日
ヘムライブラ皮下注 105mg	2018年3月23日	23000AMX00449	2018年5月22日	2018年5月22日
ヘムライブラ皮下注 150mg	2018年3月23日	23000AMX00450	2018年5月22日	2018年5月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2018年12月21日：効能又は効果追加

血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

2018年12月21日：用法及び用量追加（下線部追加）

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1回 3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

- ・1回 1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔
- ・1回 3mg/kg（体重）を2週間の間隔
- ・1回 6mg/kg（体重）を4週間の間隔

2022年6月20日：効能又は効果追加

後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制

2022年6月20日：用法及び用量追加（下線部追加）

〈先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1回 3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、その1週間後（初回投与から4週間後）の5回目投与から以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

- ・1回 1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔
- ・1回 3mg/kg（体重）を2週間の間隔
- ・1回 6mg/kg（体重）を4週間の間隔

〈後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1日目に 6mg/kg（体重）、2日目に 3mg/kg（体重）を皮下投与し、8日目から1回 1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

- 血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制：2018年3月23日～2028年3月22日（10年間）（希少疾病用医薬品）
- 血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制：2018年12月21日～2028年3月22日（残余期間）
- 後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制：2022年6月20日～2032年6月19日（10年間）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ヘムライブラ皮下注 30mg	6343451A1025	6343451A1025	126082301	622608201
ヘムライブラ皮下注 60mg	6343451A2021	6343451A2021	126083001	622608301
ヘムライブラ皮下注 90mg	6343451A3028	6343451A3028	126084701	622608401
ヘムライブラ皮下注 105mg	6343451A4024	6343451A4024	126085401	622608501
ヘムライブラ皮下注 150mg	6343451A5020	6343451A5020	126086101	622608601

14. 保険給付上の注意

- ① 本製剤は、エミシズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は針及び注入器付の製品であるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。
- ③ 本製剤を「後天性血友病A患者における出血傾向の抑制」に用いる場合は、用法及び用量に関連する注意において、「凝固能に関する検査結果及び患者の状態を考慮して、適切な時期に投与を終了すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(令和4年6月20日付保医発0620第2号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：抗エミシズマブ抗体及び FVIII インヒビター
- 2) Jonsson F, et al. Clin Pharmacokinet. 2021;60(7):931-41. (PMID : 33709296)
- 3) Tiede A, et al. Blood. 2015;125(7):1091-7. (PMID : 25525118)
- 4) バイオアベイラビリティ試験 (JP29574 試験) (2018 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.1.2.1)
- 5) 社内資料：国内第 I 相臨床試験 (ACE001JP 試験)
- 6) Uchida N, et al. Blood. 2016;127(13):1633-41. (PMID : 26626991)
- 7) 社内資料：国内第 I /II 相臨床試験 (ACE002JP 試験)
- 8) 社内資料：国際共同第 III 相臨床試験 (BH29884 試験)
- 9) 社内資料：国際共同第 III 相臨床試験 (BH30071 試験)
- 10) 社内資料：国際共同第 III 相臨床試験 (BO39182 試験)
- 11) 社内資料：国際共同第 III 相臨床試験 (BH29992 試験)
- 12) 国内第 III 相臨床試験 (JO42003 試験) (2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1、2.7.3.1、2.7.3.2.1 及び 2.7.4.2.1)
- 13) Kitazawa T, et al. Thromb Haemost. 2017;117(7):1348-57. (PMID : 28451690)
- 14) Sampei Z, et al. PLoS One. 2013;8(2):e57479. (PMID : 23468998)
- 15) Muto A, et al. J Thromb Haemost. 2014;12(2):206-13. (PMID : 24738137)
- 16) Muto A, et al. Blood. 2014;124(20):3165-71. (PMID : 25274508)
- 17) 北沢剛久, 他. 生化学. 2017;89(3):325-31.
- 18) 井川智之, 薬学雑誌. 2017;137(7):831-6.
- 19) 抗原への結合性 (2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 20) ヒトの FIXa による FX の活性化に対する作用 (2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 21) 血友病 A ヒト血漿の APTT に対する作用 (2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 22) 血友病 A ヒト血漿における FXIa 惹起トロンビン生成に対する作用 (2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.5)
- 23) Takeyama M, et al. J Thromb Haemost. 2020;18(4):825-33. (PMID : 31984625)
- 24) トロンビン生成における血液凝固第 VIII 因子製剤及びバイパス製剤の作用に対する影響 (2018 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.2.2.7)
- 25) カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデルにおけるエミシズマブの作用 (皮下投与) (2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.10)
- 26) カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデルにおけるエミシズマブの作用 (静脈内投与) (2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.12)
- 27) カニクイザル FVIII 中和血友病 A/自然出血モデルにおけるエミシズマブの作用 (皮下投与) (2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.13)
- 28) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 29) 母集団薬物動態解析 (2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.2.3.4)
- 30) Davies B, et al. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5. (PMID : 8378254)
- 31) Dirks NL, et al. Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):633-59. (PMID : 20818831)
- 32) Keizer RJ, et al. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507. (PMID : 20608753)
- 33) 福井 次矢, 他編：今日の治療指針 2016 年版：医学書院, 東京, 2016
- 34) 社内資料：エミシズマブの薬力学特性
- 35) 日本血栓止血学会：インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン (2013 年改訂版)
- 36) 安全性薬理試験 (2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.4)
- 37) 副次的薬理試験 (2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.3)
- 38) 毒性試験 (2018 年 3 月 23 日承認、CTD2.4.5)
- 39) Pentsuk N, et al. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86(4):328-44. (PMID : 19626656)
- 40) Sotiriadis A, et al. Obstet Gynecol. 2007;109(5):1146-55. (PMID : 17470597)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果： ○先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制

○後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制

用法及び用量：〈先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉
通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）の 5 回目投与から以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

- ・ 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔
- ・ 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間の間隔
- ・ 1 回 6mg/kg（体重）を 4 週間の間隔

〈後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 日目に 6mg/kg（体重）、2 日目に 3mg/kg（体重）を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する。

海外における承認情報

国名	初回承認年月	効能又は効果	用法及び用量
米国 (2022年6月現在)	2017年11月	HEMLIBRA is a bispecific factor IXa- and factor X-directed antibody indicated for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adult and pediatric patients ages newborn and older with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with or without factor VIII inhibitors.	Recommended loading dose is 3 mg/kg by subcutaneous injection once weekly for the first 4 weeks, followed by a maintenance dose of: ・ 1.5 mg/kg once every week, or ・ 3 mg/kg once every two weeks, or ・ 6 mg/kg once every four weeks.
EU (2022年6月現在)	2018年2月	Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with ・ haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII inhibitors ・ severe haemophilia A (congenital factor VIII deficiency, FVIII < 1%) without factor VIII inhibitors. Hemlibra can be used in all age groups.	The recommended dose is 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks (loading dose), followed by maintenance dose of either 1.5 mg/kg once weekly, 3 mg/kg every two weeks, or 6 mg/kg every four weeks, all doses administered as a subcutaneous injection.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の使用上の注意の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

〈本邦における使用上の注意〉

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は母乳に分泌されることが知られている。

<FDA（米国添付文書：2021年12月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on HEMLIBRA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. Animal reproduction studies have not been conducted with emicizumab-kxwh. It is not known whether HEMLIBRA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. HEMLIBRA should be used during pregnancy only if the potential benefit for the mother outweighs the risk to the fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of emicizumab-kxwh in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Human IgG is known to be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HEMLIBRA and any potential adverse effects on the breastfed child from HEMLIBRA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Women of childbearing potential should use contraception while receiving HEMLIBRA.

<オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

B2（2022年6月現在）

B2：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する海外情報

日本の使用上の注意の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書及びEUのSPCにおける記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年12月)	8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of HEMLIBRA have been established in pediatric patients. Use of HEMLIBRA in pediatric patients with hemophilia A is supported by two randomized

出典	記載内容
	<p>trials (HAVEN 1 and HAVEN 3) and two single-arm trials (HAVEN 2 and HAVEN 4). All clinical trials included pediatric patients in the following age group: 47 adolescents (12 years up to less than 18 years). Only HAVEN 2 included pediatric patients in the following age groups: 55 children (2 years up to less than 12 years) and five infants (1 month up to less than 2 years). No differences in efficacy were observed between the different age groups [see <i>Clinical Studies</i>].</p> <p>The steady-state plasma trough concentrations of emicizumab-kxwh were comparable in adult and pediatric patients older than 6 months at equivalent weight-based doses. Lower concentrations of emicizumab-kxwh were predicted in pediatric patients less than 6 months old [see <i>Clinical Pharmacology</i>].</p> <p>In general, the adverse reactions in HEMLIBRA-treated pediatric patients were similar in type to those seen in adult patients with hemophilia A [see <i>Adverse Reactions</i>].</p>
<p>EU の SPC (2022 年 5 月)</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population</u> There are no data in children <1 year of age. The developing hemostatic system in neonates and infants is dynamic and evolving, and the relative concentrations of pro- and anticoagulant proteins in these patients should be taken into consideration when making a benefit-risk assessment, including potential risk of thrombosis (e.g. central venous catheter-related thrombosis).</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資料〉

- ・ヘムライブラ適正使用ガイド（先天性血友病 A、後天性血友病 A）
- ・ヘムライブラ皮下注ハンドブック（先天性血友病 A インヒビター保有、先天性血友病 A インヒビター非保有、後天性血友病 A）
- ・ヘムライブラ連絡カード（先天性血友病 A インヒビター保有、先天性血友病 A インヒビター非保有、後天性血友病 A）

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/hem/sc/>

〈その他の患者向け資料〉

- ・ヘムライブラ皮下注 在宅自己注射ガイド

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/hem/sc/>

