2026年5月改訂版

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

CHUGAI

Roche ロシュ グループ

ヘムライブラ®皮下注
12mg、30mg、60mg、90mg、105mg、150mg
適正使用ガイド

● 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

日本標準商品分類番号 876349

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

薬価基準収載

生物由来製品、処方箋医薬品注)

ヘムライブラ®皮下注

HEMLIBRA® emicizumab

エミシズマブ(遺伝子組換え)注

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

12mg
30mg
60mg
90mg
105mg
150mg

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。

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

中外製薬株式会社

2026年5月改訂版における改訂のポイント

監修医の所属変更に伴い、記載を整備しました。この他、挿入ロゴや資材サムネイルを差し替えました。

はじめに

本適正使用ガイドは、ヘムライブラを先天性血友病Aに対して適正に使用していただくため、ヘムライブラ投与開始前の適正な患者選択、投与中に特に注意していただきたいこと、発現する可能性のある重大な副作用に関する詳細情報と対策について解説したものです。最新の電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読いただき、ヘムライブラのご使用にお役立てください。なお、後天性血友病Aに対する適正使用ガイドを別途用意しておりますので、適応症に合わせてご利用ください。

ヘムライブラ[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)です。ヘムライブラは、活性型血液凝固第IX因子(FIXa)と血液凝固第X因子(FX)の双方に結合し、FIXaによるFXの活性化反応を促進することにより、血友病Aで欠損または機能異常を来している血液凝固第VIII因子(FVIII)の補因子機能を代替します。ヘムライブラは、FVIIIに対する同種抗体(インヒビター)の保有の有無に関わらず、血友病A患者さんにおいて、出血を抑制する皮下投与の薬剤です。

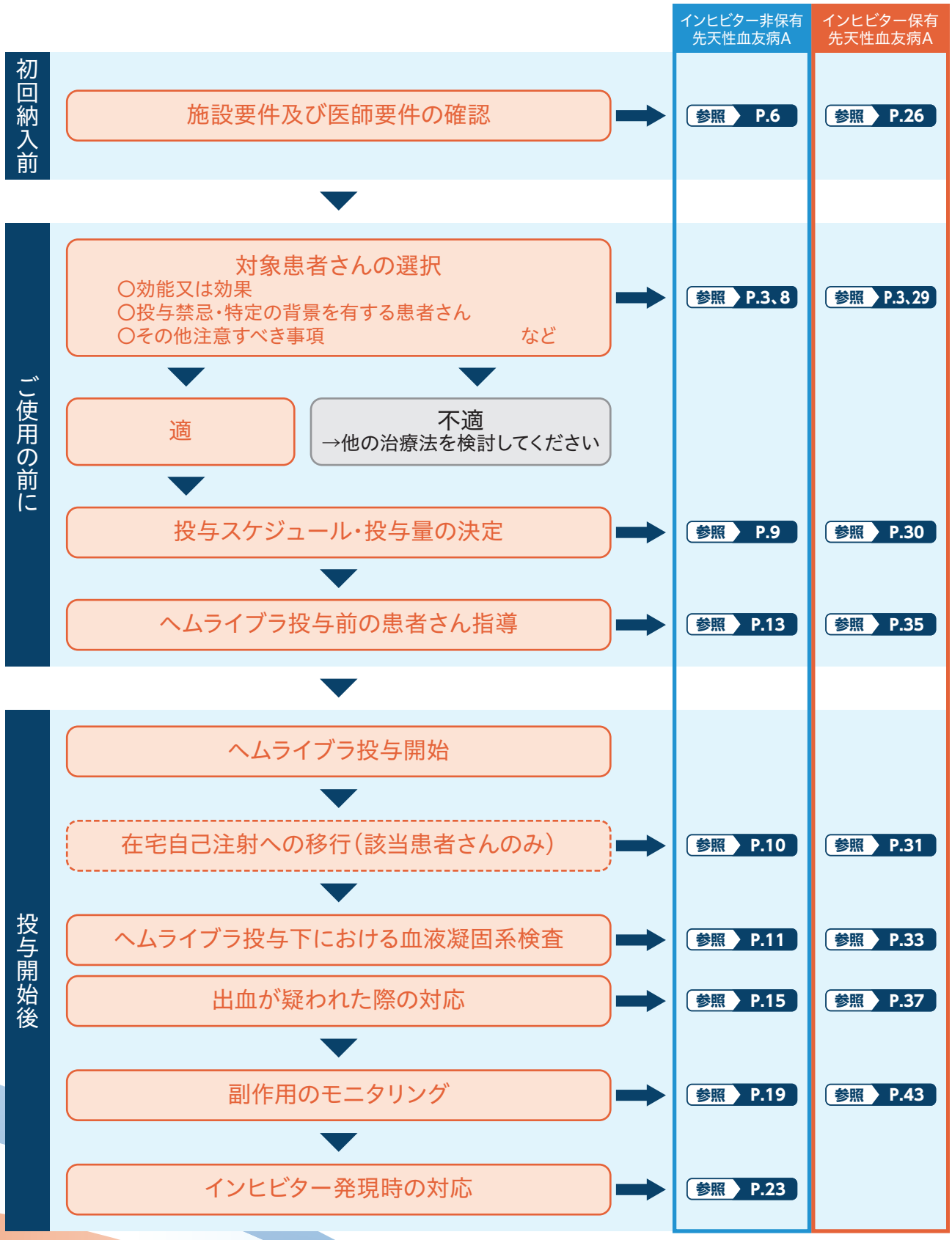
2012年より健康成人及び先天性血友病A患者さんを対象とした国内第I相臨床試験[1)]を実施し、その継続試験として2013年より先天性血友病A患者さんを対象とした国内第I/II相臨床試験[2)]を実施しました。また、2014年よりF. ホフマン・ラ・ロシュ社との共同開発を進め、2015年より12歳以上のインヒビター保有先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験[HAVEN1(BH29884)試験][3)]、次いで2016年より12歳未満のインヒビター保有先天性血友病Aの小児患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験[HAVEN2(BH29992)試験][4)]を実施しました。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ました。

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患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験[HAVEN3(BH30071)試験][5)]、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患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験[HAVEN4(BO39182)試験][6)]を実施し、これらの試験成績から、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ました。

さらに、2020年より後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験][7)]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ました。

* 希少疾病用医薬品に指定されています。

ヘムライブラ　治療の流れ



目次

1 効能又は効果、用法及び用量 …… 3

2 インヒビターのない先天性血友病A患者さんの治療にあたって …… 4
2-1 ヘムライブラ投与における体制 …… 6
2-2 ヘムライブラ投与にあたって …… 8
ヘムライブラ投与に際する注意事項 …… 8
ヘムライブラの投与方法 …… 9
ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査 …… 11
患者さんへの説明 …… 13
2-3 ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応 …… 15
先天性血友病A治療施設受診時の対応 …… 16
FVIII製剤使用時の参考情報 …… 18
2-4 副作用及びリスク …… 19
抗エミシズマブ抗体の発現(免疫原性) …… 19
注射部位反応 …… 21
ショック・アナフィラキシー …… 21
血栓塞栓症 …… 22
血栓性微小血管症 …… 22
2-5 ヘムライブラ投与中のインヒビター発現時の対応 …… 23

3 インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんの治療にあたって …24
3-1 ヘムライブラ投与における体制 …… 26
3-2 ヘムライブラ投与にあたって …… 29
ヘムライブラ投与に際する注意事項 …… 29
ヘムライブラの投与方法 …… 30
ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査 …… 33
患者さんへの説明 …… 35
3-3 ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応 …… 37
フォロー施設・導入施設受診時の対応 …… 38
バイパス止血製剤併用時の参考情報 …… 41
3-4 副作用及びリスク …… 43
血栓塞栓症 …… 43
血栓性微小血管症 …… 47
抗エミシズマブ抗体の発現(免疫原性) …… 49
注射部位反応 …… 51
ショック・アナフィラキシー …… 51

4 臨床成績 ……53
5 副作用頻度一覧 ……57
6 Q&A ……58
7 参考文献 ……62
8 ヘムライブラ医薬品リスク管理計画書(RMP)概要 ……63
Drug Information ……64

効能又は効果、用法及び用量

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

〈効能又は効果に関連する注意〉

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。

参考 **先天性血友病Aとインヒビターについて**[8、9)]

先天性血友病AはFⅧの先天的欠損または機能不全に起因する、X染色体連鎖劣性遺伝を示す出血性疾患です。血友病Aでは、出血時間や血小板数、プロトロンビン時間(PT)は正常値を示しますが、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が延長します。血友病Aの重症度は、血液中の内因性FⅧ活性により規定されており、一般的に重症度によって、発現しやすい症状に違いがあります。反復してFⅧ製剤を輸注することにより、FⅧに対する同種抗体(インヒビター)が発生することがあり、治療が難渋する要因となっています。

参考

ヘムライブラは血友病Aを完治させる薬剤ではありません。ヘムライブラ投与中においては、凝固能が投与開始前と比較し上昇していると考えられ、血友病の重症度としては軽症レベルになっていると想定する報告もあります[10、11)]。

用法及び用量

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

〈用法及び用量に関連する注意〉

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。

インヒビターのない先天性血友病A患者さんの治療にあたって

インヒビターのない先天性血友病A患者さんの治療にあたって

1　ヘムライブラ投与における体制 …… P.6

ご施設でヘムライブラをご使用いただく際には、ヘムライブラの適正使用及び患者さんの安全性確保のために、ヘムライブラを使用可能なご施設に該当するかどうかを確認しております。

2　ヘムライブラ投与にあたって …… P.8

ヘムライブラを投与する際の注意事項（患者さんの選択）や投与量・投与スケジュール、ヘムライブラの血液凝固系検査への影響、患者さんへの指導内容などについてまとめています。

3　ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応 …… P.15

ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応の流れやFVIII製剤の投与方法などです。

4　副作用及びリスク …… P.19

ヘムライブラの副作用やリスクに関する情報です。

5　ヘムライブラ投与中のインヒビター発現時の対応 …… P.23

FVIIIに対するインヒビターの発現が疑われる場合には、速やかにインヒビターを保有する先天性血友病A患者さんを診療されるご施設と連携し、インヒビターを保有する先天性血友病A治療の導入をご依頼いただく必要があり、その際の対応を掲載しています。

ヘムライブラ投与における体制

先天性血友病A患者さんに対するヘムライブラの投与を行うにあたり、患者さんの安全性確保のための体制を設けています。

施設要件及び医師要件

施設要件

以下の要件を満たす施設に使用を制限しております。

- 医師要件を満たす医師が在籍する施設
- ヘムライブラの安全対策に協力可能な施設
- 通常診療時及び重大な出血・手術時に適切な処置を行うことが可能な施設、またはこれらの施設と連携可能な施設

医師要件

以下の要件を満たす医師に使用を制限しております。

- ヘムライブラに関する十分な知識を有する医師
- 血友病治療に知識・経験を有する医師

医薬情報担当者(MR)による医師及び医療関係者への事前説明

ヘムライブラの納品前にMRより医師、薬剤師、看護師等の医療関係者を対象とした製品説明及び安全対策説明を実施しております。

流通管理

以下の条件を満たしている場合のみ施設への納品可能とし、ヘムライブラの適正使用を担保します。なお、初回納入制限を解除した後は通常の受発注を可能としています。

- 施設及び医師要件が確認されている。
- MRによる事前説明がなされている。

卸店への協力依頼

ヘムライブラ納入前に十分な情報提供を確実に行うため、ヘムライブラ初回納入について卸店の協力を得て流通管理を実施しています。MRにより施設要件、医師要件の確認、医師などへの事前説明を実施した後に制限を解除してヘムライブラを納入します。

薬局への協力依頼

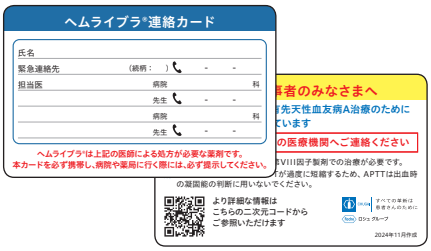
ヘムライブラは自己注射可能な薬剤であり、病院薬局だけでなく、調剤薬局でも調剤されることが想定されます。ヘムライブラの安全対策が徹底される体制を構築するため、ヘムライブラの調剤を予定している調剤薬局に対しても、納入前に事前説明を実施した後に制限を解除してヘムライブラを納入します。

ヘムライブラ投与における体制

薬剤交付時における連絡カードの確認

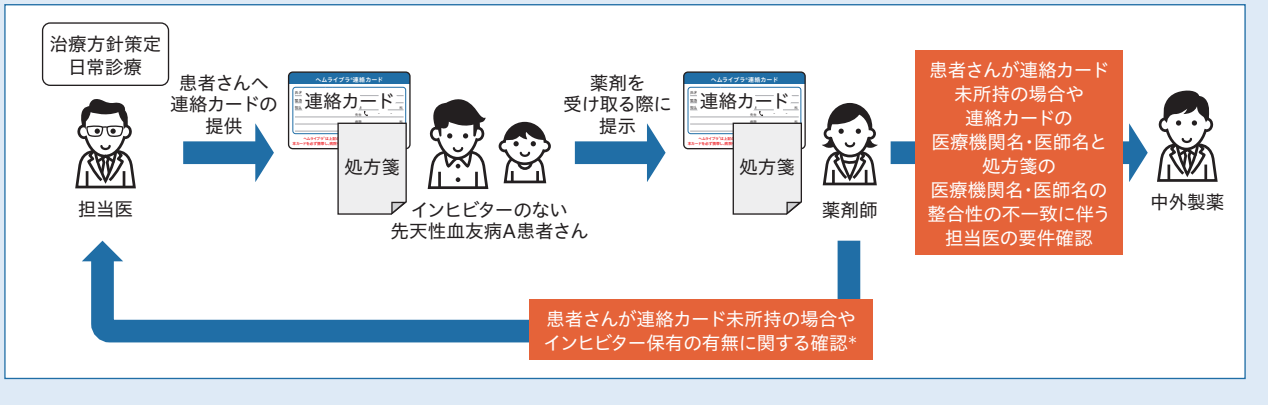
「連絡カード」は、ヘムライブラ投与中であることを医療従事者などへ伝え、適切な処置を実施いただくための情報となります。
ヘムライブラによる治療を開始される際に必ず患者さんに提供し、担当医と確認した緊急連絡先を記載の上、必ず携帯するようご指導ください。

参照 P.13 **患者さん向け資材とその活用方法**の項をご参照ください。



また、ヘムライブラ投与下における出血時の止血製剤の併用方法を理解した医師及び患者さんにヘムライブラが使用されるために、薬剤師の皆様に以下の事項の確認をお願いしています。

- 連絡カードに記載された医療機関名及び医師名と処方箋に記載された医療機関名及び医師名が一致していること
- 連絡カードの種類（インヒビター保有/インヒビター非保有）と処方された止血製剤とが整合していること



*：インヒビターのない先天性血友病A患者さんに対してバイパス止血製剤が処方されているなど、連絡カードの種類と処方された止血製剤の整合性に不一致があった場合には、薬剤師から担当医へご連絡をお願いしています。

- ヘムライブラは出血時の止血を目的とした投与には用いることができないため、出血が疑われた際にはFVIII製剤を投与する必要があります。その際にFVIIIに対するインヒビターが発現する可能性があります。FVIIIに対するインヒビターの発現が疑われる場合には、速やかにインヒビターを保有する先天性血友病A患者さんを診療されるご施設と連携し、インヒビターを保有する先天性血友病A治療の導入及び治療計画の立案をご依頼ください。
- 自施設においてインヒビターを保有する先天性血友病A治療の実施を検討される際には、改めてインヒビターを保有する先天性血友病A患者さんを診療する施設としての要件の確認が必要となりますので、弊社MRへお問い合わせください。

参照 P.24以降 **インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんの治療にあたって**の項をご参照ください。

ヘムライブラ投与にあたって

ヘムライブラ投与に際する注意事項

ヘムライブラによる治療を行う際に、下記患者さんに対しては注意が必要となります。
電子化された添付文書に記載されている注意事項をまとめていますので確認にご活用ください。

：ヘムライブラ投与は行わないでください。
：ヘムライブラ投与開始前に必ずご確認ください。

確認項目		回答		備考
診断名		□先天性血友病A □後天性血友病A	□その他	→ヘムライブラの適応症は、先天性血友病A及び後天性血友病Aです。後天性血友病Aにヘムライブラを使用する際は、ヘムライブラ適正使用ガイド（後天性血友病A編）をご確認ください。
血液凝固第VIII因子に対するインヒビター保有		□無	□有	→インヒビター保有の有無によって、ヘムライブラ投与中にご注意いただきたい事項が異なります。「インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんの治療にあたって」の項をご参照ください。（P.24以降参照）
ヘムライブラの成分に対する過敏症の既往歴		□無	□有	→ヘムライブラの投与を行わないでください。
年齢		□1歳≦　＜65歳	□＜1歳	→ヘムライブラでは、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おりません。
			□65歳≦	→一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者さんの状態を観察しながら慎重に投与してください。
女性	妊娠する可能性のある女性	□非該当	□該当	→ヘムライブラ投与中及び最終投与後少なくとも6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法*について説明してください。
	妊婦又は妊娠している可能性のある女性	□非該当	□該当	→治療上の有益性と危険性を考慮し、投与の可否を決定してください（生殖発生毒性試験は実施していません。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られています）。
	授乳婦	□非該当	□該当	→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してください（ヘムライブラのヒト乳汁中への移行性については不明ですが、一般にヒトIgGは母乳に分泌されることが知られています）。
FVIII製剤による定期補充療法		□無	□有	→ヘムライブラ投与開始前にFVIII製剤による定期補充療法を実施している場合は、ヘムライブラ2回目の投与前日までは出血のリスクを低減するため、FVIII製剤の定期補充を継続することを検討してください。

＊　ホルモン避妊薬、子宮内避妊器具、バリア法（周期法は除く）など

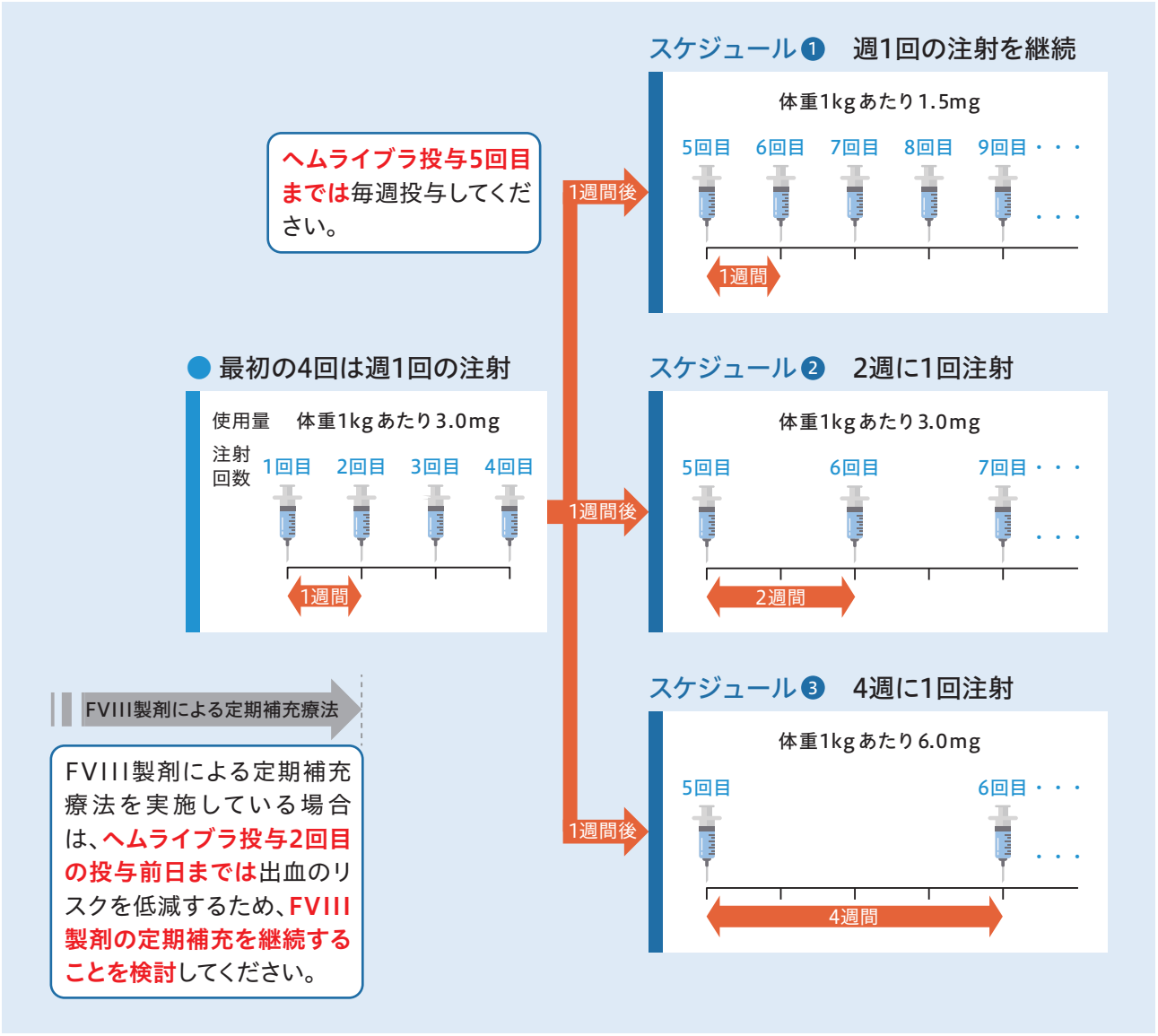
ヘムライブラ投与にあたって

ヘムライブラの投与方法

投与スケジュールと投与量

用法及び用量
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

ヘムライブラは3つの投与スケジュールがあります。投与間隔により用量が異なるため、以下のイメージ図を参考に投与してください。



参照 P.10 医療機関で十分なトレーニングを実施した後に在宅自己注射へ移行してください。

在宅自己注射への移行手順

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してください。
在宅自己注射の妥当性においては、以下の点にご注意いただきますようお願いいたします。

- 十分な教育訓練を実施している。
- ヘムライブラ投与による危険性と対処法について患者さんやそのご家族の方が理解している。
- 確実に注射できることを医師が確認している。
- 患者さんやそのご家族の方に、在宅自己注射を行う前に皮下投与セットの電子化された添付文書及び使用説明書を読む機会を設けている。

在宅自己注射への移行例

ヘムライブラの通院投与開始

▼

医師によるヘムライブラ在宅自己注射についての説明

▼

在宅自己注射の実施を決定

▼

院内にて在宅自己注射トレーニングを開始

▼

在宅自己注射手順習得の確認

▼

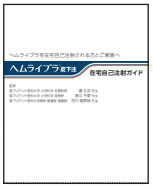
在宅自己注射の適用

在宅自己注射指導の説明用資料

患者さんやそのご家族の方への指導・説明にご活用ください。

在宅自己注射指導のための手引き

在宅自己注射ガイド



デジタルパンフ

在宅自己注射適用後

- 決められた用法及び用量からの逸脱や不適切な自己注射手技など、在宅自己注射の継続が困難であると判断された場合には、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、適切な対応を行ってください。
- 副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者さんにご指導ください。

ヘムライブラ投与にあたって

ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査

(1)ヘムライブラの血液凝固系検査結果への影響

ヘムライブラはFVIIIとは異なり活性化を要さず補因子活性を発揮するため、ヘムライブラ投与下ではAPTTが過度に短縮*します(図1参照)。そのため、ヘムライブラを投与した患者さんのAPTTやAPTTの測定原理に基づく検査値には、従来の判断基準が適用できません。

＊　なお、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(HAVEN1試験)において、APTTは72週時点で平均23.6 (SD=2)秒でした(中央測定試薬：STA-PTT A; Diagnostica Stago, Cat. #00595、試薬基準値：23.9-40秒)[12]。

ヘムライブラにより影響される/影響されない血液凝固系検査

ヘムライブラによる影響あり	ヘムライブラによる影響なし
• 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	• 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ます。

(2)ヘムライブラ投与下におけるAPTT測定と推移確認のお願い

血漿中エミシズマブ濃度の低下を検知できる可能性があるためAPTTを適宜測定し、検査値推移をご確認ください。

- 血漿中エミシズマブ濃度の減少に伴いAPTTが徐々に延長する場合があるため注意が必要です。
- ヘムライブラ投与により短縮したAPTTが延長傾向*を示した場合は、基準値範囲内であっても血漿中エミシズマブ濃度の低下を否定できないため、血漿中エミシズマブ濃度の測定をご検討ください。

＊　基準値範囲内の延長であっても、血漿中エミシズマブ濃度が低下し、効果が減弱している可能性があります。

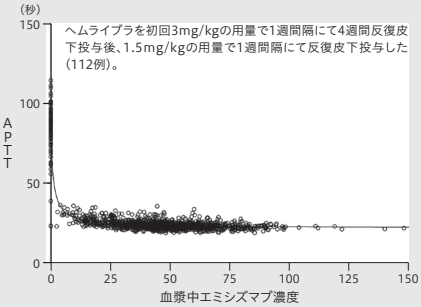
参照 P.20 参考症例：抗エミシズマブ抗体の発現及び効果の減弱(APTTの延長、出血の発現)を認めた症例も併せてご確認ください。

ヘムライブラ投与下でAPTTが延長した場合の考えられる要因とその機序

血漿中エミシズマブ濃度の著減による影響：エミシズマブに対する抗体(抗エミシズマブ抗体)の発現や投与の長期的な中断などにより血漿中のエミシズマブ濃度が著減した場合、補因子活性の低下によりAPTTが延長すると考えられます(図2参照)。

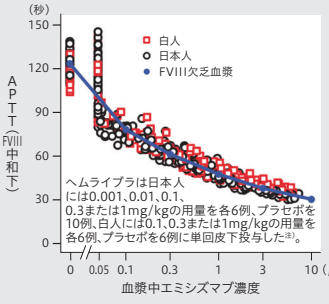
DIC、VK欠乏症、大量出血、抗凝固剤の混入(検体へのヘパリンの混入など)による影響など：血漿中エミシズマブ濃度が著減していない場合でも、FVIII以外の凝固因子欠乏・阻害によりAPTTの延長が認められる可能性があります。

図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(HAVEN1試験)における血漿中エミシズマブ濃度とAPTTとの関係[12]



<解　説>
ヘムライブラ初回投与後からAPTTの試薬基準値範囲内への短縮が認められ、血漿中エミシズマブ濃度30μg/mL以上においては、それ以上の濃度依存的なAPTTの短縮は認められませんでした。

図2 国内第I相臨床試験において健康成人の血漿サンプルを対象としたFVIIIインヒビターを添加した際のエミシズマブ濃度とAPTTとの関係[13]



<解　説>
血漿中エミシズマブ濃度が著減している状態では、血漿中エミシズマブ濃度の低下に伴いAPTTが延長傾向を示すと考えられます。

ただしAPTTは、必ずしも血漿中エミシズマブ濃度と相関しません。

- ●先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験において、血漿中エミシズマブ濃度の低下を伴わないAPTTの延長を経験した患者も報告されています。
- ●APTTは利用している試薬、機器の組み合わせによって基準秒数が異なります。また基準範囲は施設によって異なり、広く設定されている場合もあるため、注意してください。

参照 P.19 抗エミシズマブ抗体の発現を疑う場合には、**副作用及びリスク**の項もご参照ください。

12) Schmitt C, et al：Thromb Haemost 121(3)：351-60, 2021 本臨床試験は中外製薬株式会社の援助により実施しています。
13) Uchida, N et al：Blood 127(13)：1633–41, 2016 本臨床試験は中外製薬株式会社の援助により実施しています。
本論文の著者のうち3名は中外製薬株式会社の社員であり、1名は中外製薬株式会社から講演料等を受領しています。

(3)ヘムライブラ投与下において提供可能な測定項目

個々の状況に応じてヘムライブラが影響する血液凝固系検査の測定やヘムライブラ投与下の安全性の確認のために以下の測定希望がございましたら、弊社MRにお問い合わせください。

弊社を介して測定可能な項目

検査項目名	詳細
• FVIIIインヒビター力価測定 • FVIII活性測定	ヘムライブラ投与下において、抗エミシズマブイディオタイプ抗体を用いてヘムライブラを中和することで、これらの検査値を測定することが可能です。 • FVIIIインヒビター力価測定 止血製剤選択のためにFVIIIインヒビター力価を定期的に測定することが重要であるとされています※。ヘムライブラ投与下ではFVIIIインヒビター力価が正しく測定されませんが、医療機関からの依頼に基づき、弊社よりヘムライブラ中和下におけるFVIIIインヒビター力価測定結果を参考として提供可能です。 • FVIII活性測定 特に手術時や重大な出血時の止血製剤選択のためにFVIII活性を測定することが望ましいとされています※。ヘムライブラ投与下ではFVIII活性が正しく測定されませんが、医療機関からの依頼に基づき、弊社よりヘムライブラ中和下の患者さんの体内に存在するFVIII活性*を測定した結果を参考として提供可能です。 ＊ ヘムライブラ投与患者のもつ凝固能(ヘムライブラによる凝固活性+FVIII活性)を測定するものではありません。
• 血漿中エミシズマブ濃度測定(ELISA法)	ヘムライブラ投与中に、抗エミシズマブ抗体産生が疑われた場合(出血頻度の増加や短縮していたAPTTの延長傾向)は、血漿中エミシズマブ濃度を測定いただき、ヘムライブラによる治療継続の可否についてご検討の一助としていただくことが可能です(事前に採取し凍結保管されている血漿検体がある場合は、その検体で測定をお請けすることも可能です)。

〈血漿中エミシズマブ濃度測定フロー概要〉

測定依頼(医療機関から弊社MRへ) → 測定キット提供(弊社MRから医療機関へ) → 検体回収・測定(株式会社エスアールエル) → 結果の返送(株式会社エスアールエルから医療機関へ)

※ 日本血栓止血学会が作成した「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン[9]」及び「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[14]」

弊社からの試薬提供により各医療機関にて測定可能な項目

検査項目名	詳細
• APTTの測定原理に基づく検査項目	手術時・緊急時などには、弊社から抗エミシズマブイディオタイプ抗体を提供することにより、「FVIIIインヒビター力価」や「FVIII活性*測定」などのAPTTの測定原理に基づく検査項目が測定できます。ご希望の先生は弊社MRにお問い合わせください。 なお、各医療機関で検査を実施いただきますことから、各医療機関における検体の処理方法によっては正確な検査結果が得られないことがあります。 ＊ ヘムライブラ投与患者のもつ凝固能(ヘムライブラによる凝固活性+FVIII活性)を測定するものではありません。

注)ヘムライブラの先天性血友病Aにおける【用法及び用量】は以下の通りです。
【用法及び用量】
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

ヘムライブラ投与にあたって

患者さんへの説明

ヘムライブラ投与開始前に、以下のポイント及び患者さん向け資材の活用方法に基づいた指導をお願いいたします。

ヘムライブラ投与中の出血に速やかに対応できるよう、あらかじめ患者さんと以下の点をご確認ください。

- 止血処置の対応法
- 担当医へ連絡する方法と先天性血友病A治療施設を受診するタイミング
- 旅行や出張などの予定が発生した場合の、外出先での対応や緊急時の対応(受診すべき医療機関など)

これまでに経験したことのない症状を認めた場合、速やかに担当医に連絡し指示を仰ぐようお伝えください。重大な出血でも以前より症状が軽い場合もありますので、ご注意ください※。

※ ヘムライブラ投与中においては凝固能が投与開始前と比較し上昇していると考えられ、血友病の重症度としては軽症レベルになっていると想定する報告もあります[10,11]。

患者さんがFVIII製剤を自己注射する場合は、あらかじめ以下の点についてもご確認ください。

- FVIII製剤の使用量
- FVIII製剤を注射しても止血できなかった場合は速やかに担当医に連絡する

上記の他、ヘムライブラ投与後に何らかの異常を感じた場合は速やかに担当医に連絡するよう患者さんへご指導ください。

参考

先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験[3]や製造販売後において頭蓋内出血や消化管出血などの重度の出血を経験した症例も報告されています。ヘムライブラ投与中に重度の出血を疑う症状があった際は、速やかに担当医への連絡や先天性血友病A治療施設の受診が必要です。ただし、その症状が出血性ではない可能性(筋肉痛、血栓性事象など)もあります。

出血性事象(重度の出血)とその症状の例

少量の出血でも重篤化につながる	頭蓋内出血	吐気、嘔吐、眩暈、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害、異常反射の出現(小児では不機嫌、発熱、元気がない)
	頸部出血	喉周囲の腫れ、呼吸困難
	気道出血	血痰、呼吸困難
大量出血につながる	消化管出血	食欲不振、腹痛、吐気、腹部膨満感、吐血、黒色吐物、下血、血便、黒色便
	腹腔内出血	痛み(腹部中心部の激しい疼痛)、腹膜刺激症状
	腸腰筋出血	痛み(股関節～下腹部)、大腿の伸展ができない、神経障害(知覚麻痺、しびれ)
	大腿筋出血	痛み、腫脹

非出血性事象とその症状の例

脳梗塞	四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐気、頭痛
心筋梗塞	胸痛、不整脈、心不全症状、ショック
肺血栓塞栓症	胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失
深部静脈血栓症	急激な片側下肢(まれに上肢)の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感

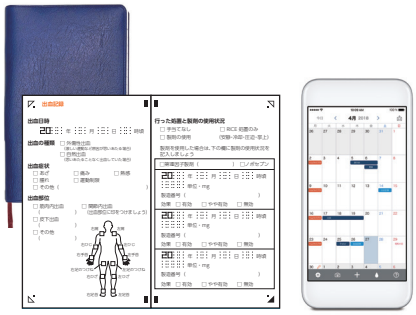
参照 P.43 **副作用及びリスク　血栓塞栓症**の項をご参照ください。

患者さん向け資材とその活用方法

患者さんやそのご家族の方への適正使用及びリスク回避のための説明にあたっては、以下の資材をご利用ください。

(1)投与記録手帳、投与記録アプリ(HemReco)

「投与記録手帳、投与記録アプリ(HemReco)」は、投与の記録によるアドヒアランスの向上だけでなく、患者さんの健康状態や出血状況及び止血製剤の使用履歴を記録していただくことで、出血時の治療方針の検討や副作用のリスク軽減のための情報となります。記録していただくように促し、受診の際は必ず持参するようにご指導ください。



(2)ヘムライブラ皮下注ハンドブック

「ヘムライブラ皮下注ハンドブック」は、ヘムライブラによる治療を受ける患者さんやそのご家族の方に対して、ヘムライブラの働き、予想される副作用及び出血時の対処法について解説しています。ヘムライブラによる治療を開始される前には、十分にご理解いただくようご指導ください。

以下のようなコンテンツが記載されていますので、患者さんにご説明ください。

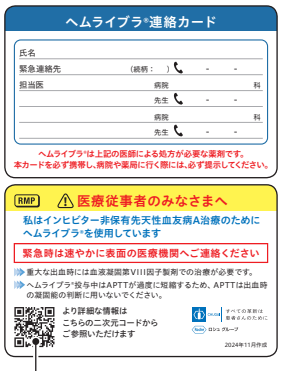
- 先天性血友病Aとヘムライブラの概略
- ヘムライブラの副作用と注意事項
- ヘムライブラの注射スケジュールと使用量
- ヘムライブラの在宅自己注射
- 出血を疑った際の対応法

(3)連絡カード(ヘムライブラ皮下注ハンドブックに添付)

「連絡カード」は、外出先で出血により最寄りの医療機関を受診したり緊急搬送された際などに、ヘムライブラ投与中であることを医療従事者などへ伝え、適切な処置を実施いただくための情報となります。また、「連絡カード」の提示により、適切な処方であることを確認し、ヘムライブラが交付されます。

患者さんへ提供する際には、以下の内容をご説明ください。

- 担当医と確認の上、担当医または患者さんが氏名・受診施設名などの必要事項を必ず記載すること。
- 事故などの予期せぬ事態に備え、財布などに入れて必ず携帯すること。
- 医療機関や薬局に行く際には、必ず提示すること。



出血時の対応についてヘムライブラ適正使用ガイド(先天性血友病A編)の抜粋内容を掲載しております。

インヒビター非保有

ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応ー概要ー

■事前の指導内容に基づく対応（患者さん）

参照 P.14

インヒビターを保有しない
先天性血友病A患者さん

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

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

■先天性血友病A治療施設を受診時の対応

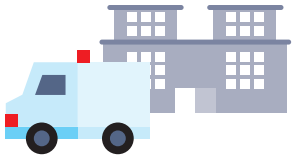
参照 P.16

受診後は、患者さん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ってください。

出血の原因・症状などに応じFVIII製剤で治療を実施

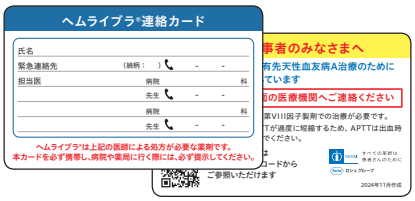
先天性血友病A治療施設

■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（救急搬送先の先生方へ）



緊急時（外出先など）
受診施設

- 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、患者さんが所持する「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ご連絡ください。
  - 重大な出血時にはFVIII製剤での治療が必要です。
  - 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でください。



ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応

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さんが受診した際は、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[14)]」を参考にFVIII製剤で治療を行ってください。

- 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でください。
- 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でください。
- 患者さんの状態・症状に応じた鑑別診断・治療を行ってください。必要に応じ、CT・MRI検査もご検討ください。
  - ヘムライブラの臨床試験及び製造販売後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ます。
  - 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ってください。

参考 **出血時の補充療法におけるFVIII製剤の投与量**
（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より）

急性出血の補充療法[14)]

出血部位	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1）関節内出血 軽度 重度	 20～40% 40～80%	 原則初回のみ（B, III）. ピーク因子レベルを40%以上にするよう12～24時間毎に出血症状消失まで（B, III）.	急性期は局所の安静保持を心掛ける. 外傷性の関節内出血もこの投与法に準じて行う. なお, 急性期に関節穿刺を行う場合には「各種処置・小手術」の項に従って補充療法を行う.
2）筋肉内出血 （腸腰筋以外）	関節内出血に準ずる（C, IV）.		急性期は局所の安静保持を心掛ける.
3）腸腰筋出血	80%以上	以後トラフ因子レベルを30%以上に保つように出血症状消失まで（C, IV）.	原則入院治療として安静を保つ（B, III）. 関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい（C, IV）.
4）口腔内出血 舌や舌小体, 口唇小体, 口蓋裂傷	20～40% 40～60%	原則1回のみ. 止血困難であれば, ピーク因子レベルを20%以上にするよう12～24時間おきに出血症状消失まで（C, IV）. ピーク因子レベルを40%以上にするよう12～24時間おきに3～7日間（C, IV）.	トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を併用してもよい（C, IV）. なお, 舌や舌小体, 口唇小体, 口蓋裂傷では流動食などの柔らかい食事を心掛け, 入院加療を考慮する（C, IV）.
5）消化管出血*	80%以上	トラフ因子レベルを40%以上に保つように12～24時間おきに. 止血しても3～7日間継続（C, IV）.	消化管壁内出血に対してもこの方法に準じる. 関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい（C, IV）. 入院にて行い, 原因の検索を行う.
6）閉塞のおそれのある気道出血*	消化管出血に準じて行う（C, IV）.		入院にて行う（C, IV）.
7）皮下出血 ※大きな血腫や頸部, 顔面	原則不要 20～40%	 症状に応じて12～24時間おきに1～3日間（C, IV）.	気道圧迫の恐れがある場合は気道出血の補充療法に準じ, 入院加療を考慮する.
8）鼻出血 ※止血困難時	原則不要 20～40%	 症状に応じて12～24時間おきに1～3日間（C, IV）.	局所処置とトラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を優先する（C, IV）.
9）肉眼的血尿 ※止血困難時	原則不要 40～60%	 症状に応じて12～24時間おきに1～3日間（C, IV）.	安静臥床と多めの水分摂取（あるいは補液）を行い, 原因検索を行う. トラネキサム酸の使用は禁忌（C, IV）.
10）頭蓋内出血*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つように少なくとも7日間続ける（C, IV）.	入院治療とする. 持続輸注が望ましい（C,IV）
11）乳幼児の頭部打撲	50～100%	速やかに1回輸注し, 必要に応じてCTスキャンを行う（C, IV）.	CTスキャン検査で頭蓋内出血が否定された場合でも2日間は注意深く観察を行う（C, IV）. 乳幼児の頭蓋内出血の初期は典型的な症状を呈することが少ないので注意を要する.
12）骨折*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つように少なくとも7日間続ける（C, IV）.	関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい（C, IV）. 上下肢の骨折では血腫によるコンパートメント症候群の発症に留意する.
13）外傷：ごく軽微な切創 ※それ以外*	口腔内出血, 皮下出血, 鼻出血の補充療法に準じる. 骨折の補充療法に準じる（C, IV）		軽微な外傷以外は入院治療とする（C, IV）.
14）コンパートメント症候群*	関節内出血（重度）に準じて行う.		整形外科紹介が必要（C, IV）

＊　専門医のいる施設, または専門医に相談の上で対応できる施設への入院が望ましい

続く

トラネキサム酸の【効能又は効果】、【用法及び用量】については各薬剤の電子化された添付文書をご参照ください。

先天性血友病A治療施設受診時の対応

参考 出血時の補充療法におけるFVIII製剤の投与量
（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より）

続き

手術・処置における補充療法[14)]

手術・処置	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1）歯科治療 抜歯や切開を伴わない場合 抜歯，または切開を伴う場合	原則不要．止血困難であれば20～40% 50～80%	止血困難であれば，12～24時間おきに出血症状消失まで（C, IV）． 処置直前に1回のみ．経過に応じてピーク因子レベルを20～30%以上になるよう1～3日間（B, III）．	トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回20mg/kgを1日3～4回の静注のみ5～10日間，または補充療法に併用する（B, III）．局所または全身的な抗線溶療法は推奨される（A, I）．
2）理学療法前	20～40%	実施前に1回のみ．定期補充療法を行っている場合には，輸注日を理学療法の日になるべく合わせる（C, III）．	関節手術後の場合は，原則的に連日となる．
3）各種処置・小手術	**各種処置・小手術における補充療法**に従う．		内視鏡的硬化療法の場合は，手術に準ずる．
4）関節手術	100%以上	トラフ因子レベルを80% 以上に保つように5～10日間（B, III）．その後は2）理学療法前に準ずる	持続輸注を原則とする（C, IV）．
5）開腹・開胸（心血管以外）・開頭などの全身麻酔下手術	100%以上	トラフ因子レベルを80%以上に保つように5～10日間．以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで（C, IV）．	持続輸注を原則とする（C, IV）．
6）開心・大動脈などの手術	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上に保つように5～10日間．以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで（B, III）．	人工心肺使用時は必ず術中にモニタリングを行い，必要に応じてボーラスで追加輸注を行う（C, IV）*．

＊ 文献によるとボーラス輸注でのエビデンスレベルが高い（IIb）が，最近持続輸注でのエビデンスも蓄積されており，どちらを選択してもよい．
トラネキサム酸の使用は不溶性の血腫を形成する可能性があるため胸部外科手術のときには禁忌としている論文もあれば，有害事象なく使用できた例もある．

各種処置・小手術における補充療法[14)]

	施行前の目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方
1）関節穿刺	20～40%	必要に応じて1 回（C, IV）．
2）腰椎穿刺	50～80%	12～24時間おきに1～4日間（C, IV）．
3）上部・下部消化管内視鏡検査と生検	50～80%	生検など，観血的処置を行った場合は必要に応じて12～24時間おきに1～4日間（C, IV）．
4）肝生検	60～80%	必要に応じてトラフ因子レベルを30～40%以上に保つよう1～4日間．持続輸注を行ってもよい（B, III）．
5）動脈血ガス測定目的の動脈穿刺，中心静脈カテーテル挿入	20～40%	必要に応じて1 回（C, IV）．
6）ポート設置	80%以上	必要に応じてトラフ因子レベルを80%以上に保つよう3～5日間（B, III）
7）心臓カテーテル，TACE，血管造影など	60～80%	必要に応じて12～24時間おきに3～7日間．処置後持続輸注を行ってもよい（C, IV）．
8）扁桃腺切除術	80%以上	トラフ因子レベルを40～50%に保つよう5～7日間．また，トラネキサム酸1 回15～25mg/kg を1日3～4 回内服か1 回10mg/kg を1日3～4回の静注を補充療法に併用してもよい（B, III）．
9）結石超音波破砕術	60～80%	症状に応じて12～24時間おきに1～2日間（C, IV）．

重大な出血や手術の場合には、必要に応じ血液凝固系検査結果などのモニタリングを実施ください。

参照 P.11 **ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査**の項をご参照ください。

参考 エミシズマブとFVIII製剤の併用におけるトロンビン生成試験結果[15)]

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、エミシズマブはFVIII製剤との併用においてトロンビン生成を促進させることが確認されています。

トラネキサム酸の【効能又は効果】、【用法及び用量】については各薬剤の電子化された添付文書をご参照ください。

ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応

FVIII製剤使用時の参考情報

臨床試験におけるFVIII製剤併用投与中の血栓塞栓症（TE：Thromboembolism）・血栓性微小血管症（TMA：Thrombotic Microangiopathy）発現状況

インヒビターのない先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験において、FVIII製剤の投与方法に関する明確な知見は得られておりませんが、FVIII製剤との併用投与中にTE・TMAが発現したとの報告は認められていません[5,6]。

参照 P.22 TE・TMAについては、**副作用及びリスク**の項もご参照ください。

臨床試験におけるFVIII製剤の投与状況*

先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験#におけるFVIII製剤の1日あたりの平均投与量と治療期間の分布（FVIII製剤による治療を要した278イベントを、1日あたりの平均投与量及び製剤による治療期間のカテゴリーごとに集計した結果）は以下のとおりでした[16]。

治療期間（時間）	1日あたりの平均投与量（IU/kg/日）				合計（回）
	<50	50-100	101-150	>150	
<24	188	41	1	1	231
24≦ <48	22	5	1	1	29
48≦ <72	3	2	0	0	5
72≦ <96	2	2	0	0	4
≧96	8	0	1	0	9
合計	223	50	3	2	278

HAVEN3（BH30071）試験[5]、HAVEN4（BO39182）試験[6]
＊ ヘムライブラ投与開始から7日より後に投与されたFVIII製剤を対象としています。

抗エミシズマブ抗体の発現(免疫原性)

発現状況

ヘムライブラの臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が以下のとおり報告されています。

先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験[17)]

分類	発現頻度
抗エミシズマブ抗体陽性例	3.5%(14/398例)
上記のうち、中和活性を有すると考えられる抗エミシズマブ抗体陽性例(効果の減弱(APTT延長、出血の発現)を認めた症例を含む)	0.75%(3/398例)

後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験[7)]

分類	発現頻度§
抗エミシズマブ抗体陽性例※	14.3%(2/14例)

※:上記の2例ともエミシズマブ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ました。また、検出された抗エミシズマブ抗体は中和抗体ではありませんでした。上記の2例のうち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ました。

§:2021年9月10日データカットオフ時点

有効性の減弱を疑う際の対応

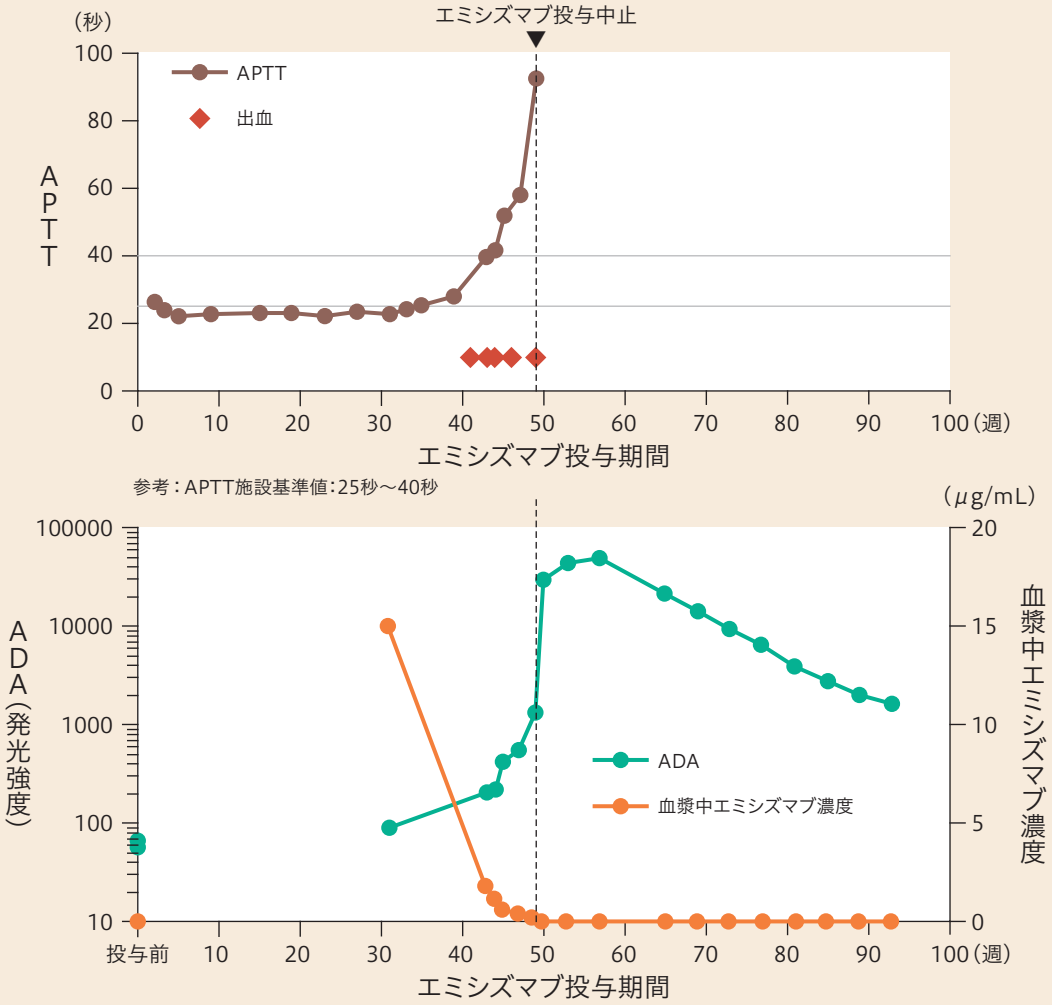
ヘムライブラ投与中に以下のような所見が認められた場合は、血漿中エミシズマブ濃度が低下している可能性があるため、血漿中エミシズマブ濃度の測定をご検討ください。なお、血漿中エミシズマブ濃度測定については、弊社MRへご連絡ください。

・出血頻度の増加
・短縮していたAPTTの延長傾向　等

参照 P.11 ヘムライブラの有効性の減弱を疑う場合には、**ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査**の項をご参照ください。

参考症例：抗エミシズマブ抗体の発現及び効果の減弱（APTTの延長、出血の発現）を認めた症例

報告国	国内	患者情報	60歳代/男性	原疾患名	インヒビター保有先天性血友病A	合併症/既往歴	血友病性関節症、手根管症候群/-
報告医コメント	投与が中止される前から血漿中エミシズマブ濃度の低下及びエミシズマブに対する抗薬物抗体（ADA）が検出され、ADAの出現がエミシズマブの薬効減弱の原因であると考えられた。						



<解　説>

本症例においては抗エミシズマブ抗体（ ）が発現し、施設基準値範囲内のAPTT（ ）延長であっても出血（◆）と、血漿中エミシズマブ濃度（ ）の低下が認められました。

注意事項

- 紹介する症例は臨床経過の一部を抜粋しています。また、全ての症例が同様の経過を示すわけではありませんのでご注意ください。
- APTTは血漿中エミシズマブ濃度と必ずしも相関しないことがあり、APTTのみでは血漿中エミシズマブ濃度低下を特定できないため、有効性の減弱を疑う際は、出血頻度の増加も併せてご確認ください。

参照 P.11 ヘムライブラ投与下におけるAPTT値の解釈については、**ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査**の項をご確認ください。

副作用及びリスク

注射部位反応

主な症状

紅斑、そう痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛、発疹、蕁麻疹など

発現状況

先天性血友病A患者さんを対象とした国内外臨床試験において、注射部位反応はヘムライブラにおいて最も多く認められた副作用であり、21.5%(84/391例)認められ、いずれも非重篤(重症度*はGrade1または2あるいは軽度)でした[2-6]。このうち、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、ヘムライブラの投与を中止しました。

後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験§では、登録された12例に注射部位反応は認められませんでした[7]。

＊　重症度はWHO毒性グレード分類スケールを参照ください。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ください。
Grade1：軽度　Grade2：中等度　Grade3：高度　Grade4：生命を脅かす

§　2021年4月23日データカットオフ時点

治療法

上記のような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剤や抗アレルギー剤の投与などの適切な処置を行ってください。なお、ヘムライブラでの在宅自己注射を行っている患者さんに対しては、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ご指導ください。

ショック・アナフィラキシー

先天性血友病A患者さんを対象とした国内第I/II相臨床試験及び国際共同第III相臨床試験並びに後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験[§、2-7]において、アナフィラキシー及びそれに伴うショック症状は認められていませんが、他のタンパク製剤と同様に、ヘムライブラにおいても発現する可能性は否定できません。

§　後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験のデータカットオフ：2021年4月23日

インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんを対象とした国内外臨床試験において、ヘムライブラ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際に血栓塞栓症(TE)、血栓性微小血管症(TMA)の発現が認められています[2-4]。なお、インヒビターのない先天性血友病A患者さんを対象とした国内外臨床試験において、ヘムライブラとFVIII製剤との併用投与下での報告は認められておりません[5、6]。後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験][§]において、TEは8.3%(1/12例)に深部静脈血栓症が認められています[7]。本症例は無症候性の深部静脈血栓症(Grade1)で治療を要することなく発現から7日後に回復しました。なお、患者さんは試験期間中にaPCCを使用していませんでした。本試験において、登録された12例にTMAは認められておりません。

§　2021年4月23日データカットオフ時点

血栓塞栓症(TE：Thromboembolism)

血栓塞栓症(0.7%)

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%)に認められている。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。

<ヘムライブラ電子化された添付文書　2026年2月改訂(第6版)　重要な基本的注意、重大な副作用より>

参照 P.43 主な症状や治療法については、**血栓塞栓症(TE)**の項をご参照ください。

血栓性微小血管症(TMA：Thrombotic Microangiopathy)

血栓性微小血管症(0.7%)

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、血栓性微小血管症が3例(8.3%)に認められている。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。

<ヘムライブラ電子化された添付文書　2026年2月改訂(第6版)　重要な基本的注意、重大な副作用より>

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：aPCC

参照 P.47 主な症状や治療法については、**血栓性微小血管症(TMA)**の項をご参照ください。

ヘムライブラ投与中のインヒビター発現時の対応

ヘムライブラは出血時の止血を目的とした投与には用いることはできないため、出血が疑われた際にはFVIII製剤を投与する必要があります。その際にFVIIIに対するインヒビターが発現する可能性がありますので、必要に応じてFVIIIインヒビター力価を測定してください。

参照 P.11 **ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査**の項をご参照ください。

FVIIIに対するインヒビターの発現が疑われる場合には、速やかにインヒビターを保有する先天性血友病A患者さんを診療されるご施設と連携し、インヒビターを保有する先天性血友病A治療の導入及び治療計画の立案をご依頼いただく必要があります。

参照 P.24以降 インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんの治療を開始される際は、**インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんの治療にあたって**の項をご参照ください。

インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんを対象とした臨床試験において、ヘムライブラ投与中にaPCCを投与した際に血栓塞栓症、及び血栓性微小血管症の発現が認められています[2-4]。

これを踏まえ、市販後ではバイパス止血製剤の投与方法に関する注意喚起を行うとともに、インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんを診療される施設に対しては、インヒビターのない先天性血友病A患者さんを診療される施設とは別の要件を設けています。

参照 P.26 施設の要件については、**ヘムライブラ投与における体制（インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんの治療にあたって）**の項をご参照ください。

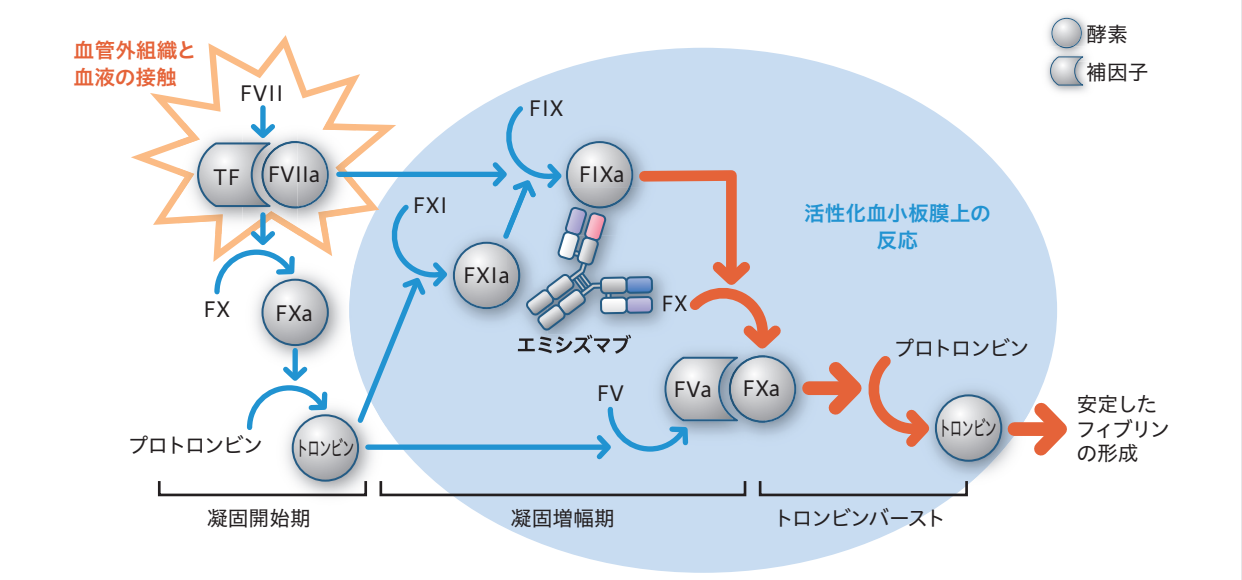
ヘムライブラ投与中の先天性血友病A患者さんにおいてFVIIIに対するインヒビターが発現した場合には、弊社MRまでご連絡をお願いいたします。

参考 **ヘムライブラ投与中のバイパス止血製剤の併用に伴う重大なリスク発現に至ると考えられる機序[18)]**

血液凝固因子製剤のうち、FVII、FVIIIのみを含有する製剤についてはヘムライブラによる凝固促進への直接の影響は懸念されておりません。

一方、国内でインヒビターを保有する先天性血友病A患者さん及び後天性血友病A患者さんへの治療の適応を有しているバイパス止血製剤のうち、aPCC及びFVIIa/FXは、これらの製剤に由来するFIXa、FXがヘムライブラによる凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の過剰な増加につながるおそれがあります。

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）



18）北沢 剛久, 他：生化学 89(3)：325-32, 2017より一部改変
本論文の著者のうち1名は中外製薬株式会社の社員であり、1名は中外製薬株式会社から講演料等を受領しています。

インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんの治療にあたって

インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんの治療にあたって

1　ヘムライブラ投与における体制 …… P.26

ご施設でヘムライブラをご使用いただく際には、ヘムライブラの適正使用及び患者さんの安全性確保のために、ヘムライブラを使用可能なご施設に該当するかどうかを確認しております。

2　ヘムライブラ投与にあたって …… P.29

ヘムライブラを投与する際の注意事項（患者さんの選択）や投与量・投与スケジュール、ヘムライブラの血液凝固系検査への影響、患者さんへの指導内容などについてまとめています。

3　ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応 …… P.37

ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応の流れやバイパス止血製剤の投与方法などです。

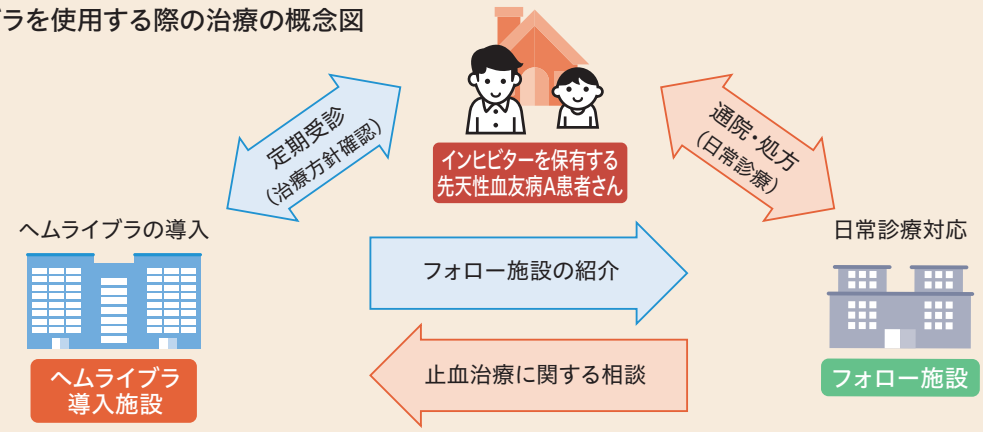
4　副作用及びリスク …… P.43

ヘムライブラの副作用やリスクに関する情報です。

ヘムライブラ投与における体制

インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんに対するヘムライブラの処方にあたり、患者さんの安全性確保のための体制を設けています。

ヘムライブラを使用する際の治療の概念図



ヘムライブラ導入施設(以下、導入施設)とは

- インヒビターを保有する先天性血友病A治療において、血友病の診断と治療を担い、包括的な医療を提供できる体制を整えた施設です。
  - ヘムライブラの治療導入
  - 定期的に患者さんの診療を行うことで、長期的な治療計画を立案し、フォロー施設との連携を密にとることで、患者さんの安全性を確保します。
  - rFVIIaで止血が困難な場合の止血管理(aPCC及びFVIIa/FXの投与、凝固関連検査値やTMA発現に関連する検査値のモニタリングを含む)

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：rFVIIa
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：aPCC
乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤：FVIIa/FX

フォロー施設とは

- インヒビターを保有する先天性血友病A治療において、以下の役割を担う施設です。
  - 導入施設と連携し、ヘムライブラ投与中のインヒビターを保有する先天性血友病A患者さんの日常診療を担います。患者さんが日常的に受診し、出血時にはrFVIIaにて治療を行います。
  - 出血の状況に応じて導入施設と連携し、止血対応や必要に応じて導入施設での診察・治療を依頼します。

施設要件及び医師要件

施設要件

上記体制の運用にあたり、ヘムライブラ納入前に下表のとおり施設の要件を確認させていただきます。これらを満たしていない施設においては、納入の制限をさせていただくことがありますのでご了承ください。

	導入施設	フォロー施設
共通要件	• rFVIIaが使用可能	
施設別要件	• ヘムライブラとaPCCまたはFVIIa/FXとの併用投与にあたって、必要な血液凝固系検査など*の実施が可能 • TE、TMAに対する適切な処置を行うことが可能、またはこれらの施設と連携が可能	• 通常診療時及びヘムライブラ投与中の出血に対してrFVIIaで止血が困難な場合に、導入施設と連携可能(導入施設からの紹介実績など)

＊　必要な血液凝固系検査など：PT、APTT、D-ダイマー、FDP、LDH、血小板、クレアチニン

ヘムライブラ投与における体制

医師要件

以下の要件を満たす医師に使用を制限しております。

	導入施設	フォロー施設
共通要件	• ヘムライブラに関する十分な知識を有する医師	
施設別要件	• 血友病治療に十分な知識・経験を有する医師	―

MRによる医師及び医療関係者への事前説明

ヘムライブラの納品前にMRより医師、薬剤師、看護師等の医療関係者を対象とした製品説明及び安全対策説明を実施しております。

流通管理

以下の条件を満たしている場合のみ施設への納品可能とし、ヘムライブラの適正使用を担保します。なお、初回納入制限を解除した後は通常の受発注を可能としています。

- 施設及び医師要件が確認されている。
- MRによる事前説明がなされている。

卸店への協力依頼

ヘムライブラ納入前に十分な情報提供を確実に行うため、ヘムライブラ初回納入について卸店の協力を得て流通管理を実施しています。MRにより施設要件、医師要件の確認、医師などへの事前説明を実施した後に制限を解除してヘムライブラを納入します。

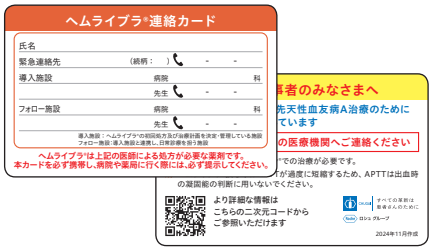
薬局への協力依頼

ヘムライブラは自己注射可能な薬剤であり、病院薬局だけでなく、調剤薬局でも調剤されることが想定されます。ヘムライブラの安全対策が徹底される体制を構築するため、ヘムライブラの調剤を予定している調剤薬局に対しても、納入前に事前説明を実施した後に制限を解除してヘムライブラを納入いたします。

薬剤交付時における連絡カードの確認

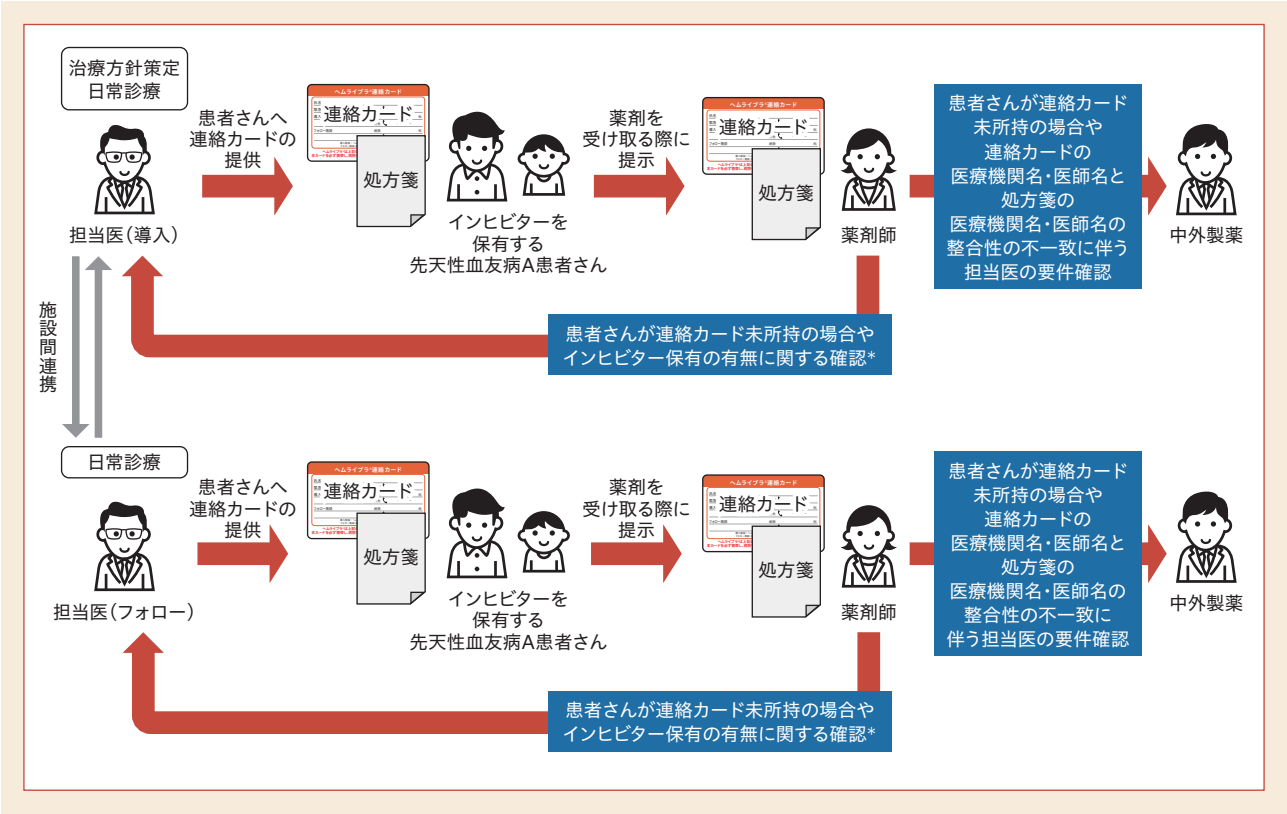
「連絡カード」は、ヘムライブラ投与中であることを医療従事者などへ伝え、適切な処置を実施いただくための情報となります。
ヘムライブラによる治療を開始される際に必ず患者さんに提供し、担当医と確認した緊急連絡先を記載の上、必ず携帯するようご指導ください。

参照 P.35 **患者さん向け資材とその活用方法**の項をご参照ください。



また、ヘムライブラ投与下における出血時の止血製剤の併用方法を理解した医師及び患者さんにヘムライブラが使用されるために、薬剤師の皆様に以下の事項の確認をお願いしています。

- 連絡カードに記載された医療機関名及び医師名と処方箋に記載された医療機関名及び医師名が一致していること
- 連絡カードの種類（インヒビター保有/インヒビター非保有）と処方された止血製剤とが整合していること



*：インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんに対してaPCCが処方されているなど、連絡カードの種類及びその内容と処方された止血製剤の整合性に不一致があった場合には、薬剤師から担当医へご連絡をお願いしています。

ヘムライブラ投与にあたって

ヘムライブラ投与に際する注意事項

ヘムライブラによる治療を行う際に、下記患者さんに対しては注意が必要となります。
電子化された添付文書に記載されている注意事項をまとめていますので確認にご活用ください。

：ヘムライブラ投与は行わないでください。
：ヘムライブラ投与開始前に必ずご確認ください。

確認項目		回答		備考
診断名		□先天性血友病A □後天性血友病A	□その他	→ヘムライブラの適応症は、先天性血友病A及び後天性血友病Aです。後天性血友病Aにヘムライブラを使用する際は、ヘムライブラ適正使用ガイド(後天性血友病A編)をご確認ください。
血液凝固第VIII因子に対するインヒビター保有		□有	□無	→インヒビター保有の有無によって、ヘムライブラ投与中にご注意いただきたい事項が異なります。「インヒビターのない先天性血友病A患者さんの治療にあたって」の項をご参照ください。(P.4以降参照)
ヘムライブラの成分に対する過敏症の既往歴		□無	□有	→ヘムライブラの投与を行わないでください。
年齢		□1歳≦　<65歳	□<1歳	→ヘムライブラでは、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おりません。
			□65歳≦	→一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者さんの状態を観察しながら慎重に投与してください。
女性	妊娠する可能性のある女性	□非該当	□該当	→ヘムライブラ投与中及び最終投与後少なくとも6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法[*1]について説明してください。
女性	妊婦又は妊娠している可能性のある女性	□非該当	□該当	→治療上の有益性と危険性を考慮し、投与の可否を決定してください(生殖発生毒性試験は実施していません。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られています)。
女性	授乳婦	□非該当	□該当	→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してください(ヘムライブラのヒト乳汁中への移行性については不明ですが、一般にヒトIgGは母乳に分泌されることが知られています)。
バイパス止血製剤[*2]による定期輸注		□投与なし □ヘムライブラ投与開始前日までに中止	□投与中	→ヘムライブラ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してください。
患者さんが自宅に保有している凝固因子製剤	rFVIIa	□有	□無	→ヘムライブラ投与中に出血し、在宅でバイパス止血製剤にて止血する場合には、aPCC及びFVIIa/FXの使用を避け、rFVIIaを使用するよう患者さんにご指導ください。rFVIIaを1回使用しても止血できない場合には、速やかに担当医に連絡の上、先天性血友病A治療施設へ来院するようご指導ください(P.37参照)。
	aPCC	□無	□有	
	FVIIa/FX	□無	□有	
	その他	□無	□有	

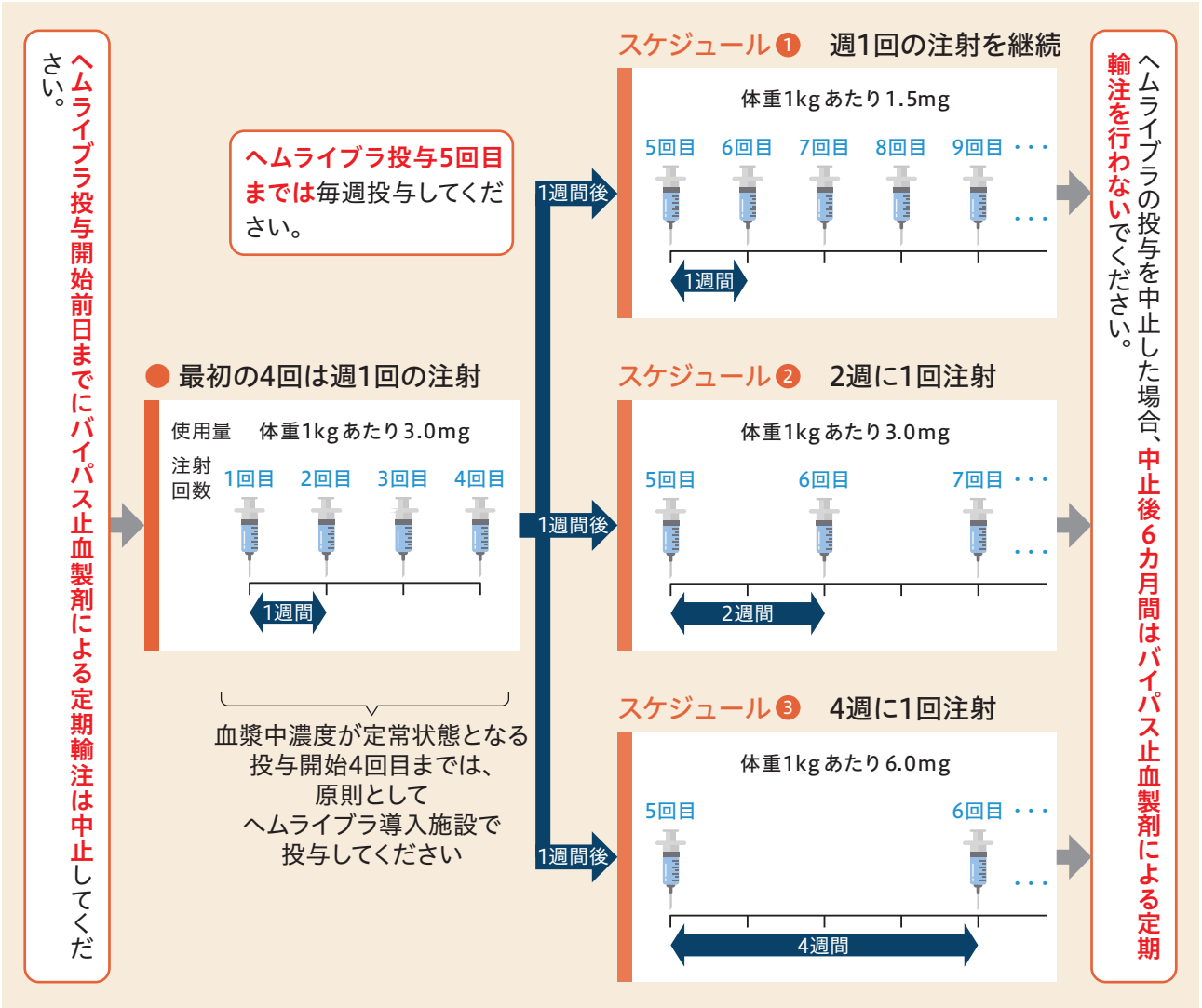
＊1　ホルモン避妊薬、子宮内避妊器具、バリア法(周期法は除く)など
＊2　活性型血液凝固第VII因子(エプタコグ　アルファ(活性型)(遺伝子組換え))製剤：rFVIIa
活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤：aPCC
乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤：FVIIa/FX

ヘムライブラの投与方法

投与スケジュールと投与量

用法及び用量
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

ヘムライブラは3つの投与スケジュールがあります。投与間隔により用量が異なるため、以下のイメージ図を参考に投与してください。



参照 P.31 医療機関で十分なトレーニングを実施した後に在宅自己注射へ移行してください。

ヘムライブラ投与にあたって

在宅自己注射への移行手順

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してください。
在宅自己注射の妥当性においては、以下の点にご注意いただきますようお願いいたします。

- 十分な教育訓練を実施している。
- ヘムライブラ投与による危険性と対処法について患者さんやそのご家族の方が理解している。
- 確実に注射できることを医師が確認している。
- 患者さんやそのご家族の方に、在宅自己注射を行う前に皮下投与セットの電子化された添付文書及び使用説明書を読む機会を設けている。

在宅自己注射への移行例

ヘムライブラの通院投与開始

▼

医師によるヘムライブラ在宅自己注射についての説明

▼

在宅自己注射の実施を決定

▼

院内にて在宅自己注射トレーニングを開始

▼

在宅自己注射手順習得の確認

▼

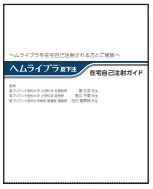
在宅自己注射の適用

在宅自己注射指導の説明用資材

患者さんやそのご家族の方への指導・説明にご活用ください。

在宅自己注射指導のための手引き

在宅自己注射ガイド



デジタルパンフ

在宅自己注射適用後

- 決められた用法及び用量からの逸脱や不適切な自己注射手技など、在宅自己注射の継続が困難であると判断された場合には、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、適切な対応を行ってください。
- 副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者さんにご指導ください。

ヘムライブラ投与にあたって

ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査

(1)ヘムライブラの血液凝固系検査結果への影響

ヘムライブラはFVIIIとは異なり活性化を要さず補因子活性を発揮するため、ヘムライブラ投与下ではAPTTが過度に短縮*します(図1参照)。そのため、ヘムライブラを投与した患者さんのAPTTやAPTTの測定原理に基づく検査値には、従来の判断基準が適用できません。

＊　なお、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(HAVEN1試験)において、APTTは72週時点で平均23.6 (SD=2)秒でした(中央測定試薬：STA-PTT A; Diagnostica Stago, Cat. #00595、試薬基準値：23.9-40秒)[12]。

ヘムライブラにより影響される/影響されない血液凝固系検査

ヘムライブラによる影響あり	ヘムライブラによる影響なし
• 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	• 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ます。

(2)ヘムライブラ投与下におけるAPTT測定と推移確認のお願い

血漿中エミシズマブ濃度の低下を検知できる可能性があるためAPTTを適宜測定し、検査値推移をご確認ください。

- 血漿中エミシズマブ濃度の減少に伴いAPTTが徐々に延長する場合があるため注意が必要です。
- ヘムライブラ投与により短縮したAPTTが延長傾向*を示した場合は、基準値範囲内であっても血漿中エミシズマブ濃度の低下を否定できないため、血漿中エミシズマブ濃度の測定をご検討ください。

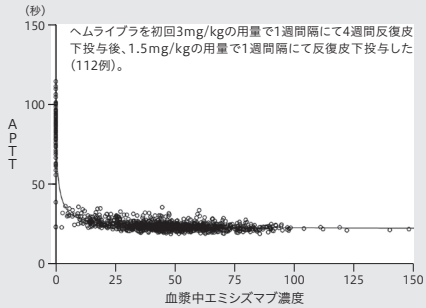
＊　基準値範囲内の延長であっても、血漿中エミシズマブ濃度が低下し、効果が減弱している可能性があります。

参照 P.50 参考症例：抗エミシズマブ抗体の発現及び効果の減弱(APTTの延長、出血の発現)を認めた症例も併せてご確認ください。

ヘムライブラ投与下でAPTTが延長した場合の考えられる要因とその機序

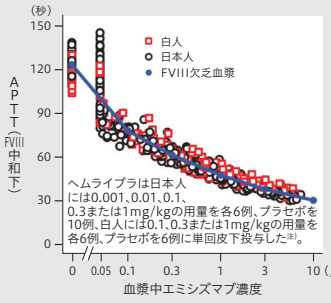
血漿中エミシズマブ濃度の著減による影響：エミシズマブに対する抗体(抗エミシズマブ抗体)の発現や投与の長期的な中断などにより血漿中のエミシズマブ濃度が著減した場合、補因子活性の低下によりAPTTが延長すると考えられます(図2参照)。
DIC、VK欠乏症、大量出血、抗凝固剤の混入(検体へのヘパリンの混入など)による影響など：血漿中エミシズマブ濃度が著減していない場合でも、FVIII以外の凝固因子欠乏・阻害によりAPTTの延長が認められる可能性があります。

図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(HAVEN1試験)における血漿中エミシズマブ濃度とAPTTとの関係[12]



<解　説>
ヘムライブラ初回投与後からAPTTの試薬基準値範囲内への短縮が認められ、血漿中エミシズマブ濃度30μg/mL以上においては、それ以上の濃度依存的なAPTTの短縮は認められませんでした。

図2 国内第I相臨床試験において健康成人の血漿サンプルを対象としたFVIIIインヒビターを添加した際のエミシズマブ濃度とAPTTとの関係[13]



<解　説>
血漿中エミシズマブ濃度が著減している状態では、血漿中エミシズマブ濃度の低下に伴いAPTTが延長傾向を示すと考えられます。

ただしAPTTは、必ずしも血漿中エミシズマブ濃度と相関しません。
●先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験において、血漿中エミシズマブ濃度の低下を伴わないAPTTの延長を経験した患者も報告されています。
●APTTは利用している試薬、機器の組み合わせによって基準秒数が異なります。また基準範囲は施設によって異なり、広く設定されている場合もあるため、注意してください。

参照 P.49 抗エミシズマブ抗体の発現を疑う場合には、**副作用及びリスク**の項もご参照ください。

12) Schmitt C, et al：Thromb Haemost 121(3)：351-60, 2021 本臨床試験は中外製薬株式会社の援助により実施しています。
13) Uchida, N et al：Blood 127(13)：1633–41, 2016 本臨床試験は中外製薬株式会社の援助により実施しています。
本論文の著者のうち3名は中外製薬株式会社の社員であり、1名は中外製薬株式会社から講演料等を受領しています。

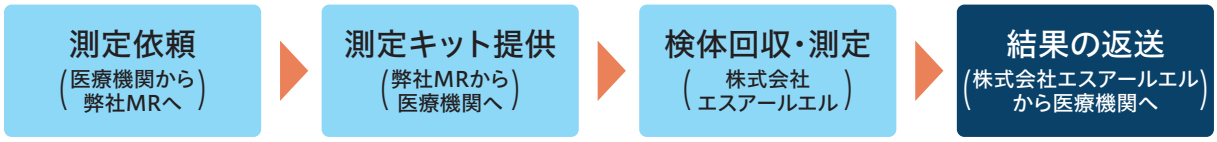
(3)ヘムライブラ投与下において提供可能な測定項目

個々の状況に応じてヘムライブラが影響する血液凝固系検査の測定やヘムライブラ投与下の安全性の確認のために以下の測定希望がございましたら、弊社MRにお問い合わせください。

弊社を介して測定可能な項目

検査項目名	詳細
• FVIIIインヒビター力価測定 • FVIII活性測定	ヘムライブラ投与下において、抗エミシズマブイディオタイプ抗体を用いてヘムライブラを中和することで、これらの検査値を測定することが可能です。 • FVIIIインヒビター力価測定 止血製剤選択のためにFVIIIインヒビター力価を定期的に測定することが重要であるとされています※。ヘムライブラ投与下ではFVIIIインヒビター力価が正しく測定されませんが、医療機関からの依頼に基づき、弊社よりヘムライブラ中和下におけるFVIIIインヒビター力価測定結果を参考として提供可能です。 • FVIII活性測定 特に手術時や重大な出血時の止血製剤選択のためにFVIII活性を測定することが望ましいとされています※。ヘムライブラ投与下ではFVIII活性が正しく測定されませんが、医療機関からの依頼に基づき、弊社よりヘムライブラ中和下の患者さんの体内に存在するFVIII活性*を測定した結果を参考として提供可能です。 ＊ ヘムライブラ投与患者のもつ凝固能(ヘムライブラによる凝固活性+FVIII活性)を測定するものではありません。
• 血漿中エミシズマブ濃度測定(ELISA法)	ヘムライブラ投与中に、抗エミシズマブ抗体産生が疑われた場合(出血頻度の増加や短縮していたAPTTの延長傾向)は、血漿中エミシズマブ濃度を測定いただき、ヘムライブラによる治療継続の可否についてご検討の一助としていただくことが可能です(事前に採取し凍結保管されている血漿検体がある場合は、その検体で測定をお請けすることも可能です)。

〈血漿中エミシズマブ濃度測定フロー概要〉



※ 日本血栓止血学会が作成した「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン[9]」及び「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[14]」

弊社からの試薬提供により各医療機関にて測定可能な項目

検査項目名	詳細
• APTTの測定原理に基づく検査項目	手術時・緊急時などには、弊社から抗エミシズマブイディオタイプ抗体を提供することにより、「FVIIIインヒビター力価」や「FVIII活性*測定」などのAPTTの測定原理に基づく検査項目が測定できます。ご希望の先生は弊社MRにお問い合わせください。 なお、各医療機関で検査を実施いただきますことから、各医療機関における検体の処理方法によっては正確な検査結果が得られないことがあります。 ＊ ヘムライブラ投与患者のもつ凝固能(ヘムライブラによる凝固活性+FVIII活性)を測定するものではありません。

注)ヘムライブラの先天性血友病Aにおける【用法及び用量】は以下の通りです。
【用法及び用量】
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

ヘムライブラ投与にあたって

患者さんへの説明

ヘムライブラ投与開始前に、以下のポイント及び患者さん向け資材の活用方法に基づいた指導をお願いいたします。

ヘムライブラ投与中の出血に速やかに対応できるよう、あらかじめ患者さんと以下の点をご確認ください。

- 止血処置の対応法
- 担当医へ連絡する方法と先天性血友病A治療施設を受診するタイミング
- 旅行や出張などの予定が発生した場合の、外出先での対応や緊急時の対応(受診すべき医療機関など)

これまでに経験したことのない症状を認めた場合、速やかに担当医に連絡し指示を仰ぐようお伝えください。重大な出血でも以前より症状が軽い場合もありますので、ご注意ください※。

※ ヘムライブラ投与中においては凝固能が投与開始前と比較し上昇していると考えられ、血友病の重症度としては軽症レベルになっていると想定する報告もあります[10,11]。

患者さんがrFVIIaを自己注射する場合は、あらかじめ以下の点についてもご確認ください。

- rFVIIaの使用量は90μg/kgを超えない
- rFVIIaを1回注射しても止血できなかった場合は速やかに担当医に連絡する

上記の他、ヘムライブラ投与後に何らかの異常を感じた場合は速やかに担当医に連絡するよう患者さんへご指導ください。

参考

先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験[3]や製造販売後において頭蓋内出血や消化管出血などの重度の出血を経験した症例も報告されています。ヘムライブラ投与中に重度の出血を疑う症状があった際は、速やかに担当医への連絡や先天性血友病A治療施設の受診が必要です。ただし、その症状が出血性ではない可能性(筋肉痛、血栓性事象など)もあります。

出血性事象(重度の出血)とその症状の例

少量の出血でも重篤化につながる	頭蓋内出血	吐気、嘔吐、眩暈、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害、異常反射の出現(小児では不機嫌、発熱、元気がない)
	頸部出血	喉周囲の腫れ、呼吸困難
	気道出血	血痰、呼吸困難
大量出血につながる	消化管出血	食欲不振、腹痛、吐気、腹部膨満感、吐血、黒色吐物、下血、血便、黒色便
	腹腔内出血	痛み(腹部中心部の激しい疼痛)、腹膜刺激症状
	腸腰筋出血	痛み(股関節～下腹部)、大腿の伸展ができない、神経障害(知覚麻痺、しびれ)
	大腿筋出血	痛み、腫脹

非出血性事象とその症状の例

脳梗塞	四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐気、頭痛
心筋梗塞	胸痛、不整脈、心不全症状、ショック
肺血栓塞栓症	胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失
深部静脈血栓症	急激な片側下肢(まれに上肢)の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感

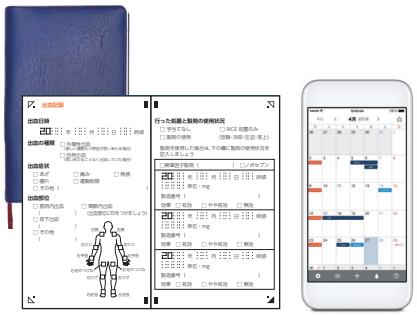
参照 P.43 **副作用及びリスク　血栓塞栓症**の項をご参照ください。

患者さん向け資材とその活用方法

患者さんやそのご家族の方への適正使用及びリスク回避のための説明にあたっては、以下の資材をご利用ください。

(1) 投与記録手帳、投与記録アプリ(HemReco)

「投与記録手帳、投与記録アプリ(HemReco)」は、投与の記録によるアドヒアランスの向上だけでなく、患者さんの健康状態や出血状況及び止血製剤の使用履歴を記録していただくことで、出血時の治療方針の検討や副作用のリスク軽減のための情報となります。記録していただくように促し、受診の際は必ず持参するようにご指導ください。



(2) ヘムライブラ皮下注ハンドブック

「ヘムライブラ皮下注ハンドブック」は、ヘムライブラによる治療を受ける患者さんやそのご家族の方に対して、ヘムライブラの働き、予想される副作用及び出血時の対処法について解説しています。ヘムライブラによる治療を開始される前には、十分にご理解いただくようご指導ください。

以下のようなコンテンツが記載されていますので、患者さんにご説明ください。

- 先天性血友病Aとヘムライブラの概略
- ヘムライブラの副作用と注意事項
- ヘムライブラの注射スケジュールと使用量
- ヘムライブラの在宅自己注射
- 出血を疑った際の対応法

(3) 連絡カード(ヘムライブラ皮下注ハンドブックに添付)

「連絡カード」は、外出先で出血により最寄りの医療機関を受診したり緊急搬送された際などに、ヘムライブラ投与中であることを医療従事者などへ伝え、適切な処置を実施いただくための情報となります。また、「連絡カード」の提示により、適切な処方であることを確認し、ヘムライブラが交付されます。

患者さんへ提供する際には、以下の内容をご説明ください。

- 担当医と確認の上、担当医または患者さんが氏名・受診施設名などの必要事項を必ず記載すること。
- 事故などの予期せぬ事態に備え、財布などに入れて必ず携帯すること。
- 医療機関や薬局に行く際には、必ず提示すること。

出血時の対応についてヘムライブラ適正使用ガイド(先天性血友病A編)の抜粋内容を掲載しております。

ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応ー概要ー

■事前の指導内容に基づく対応（患者さん）

参照 P.36

インヒビターを保有する
先天性血友病A患者さん

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90μg/kgを超えない**

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

■導入施設・フォロー施設※を受診時の対応

参照 P.38

受診後は、患者さん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ってください。

フォロー施設における処置

フォロー施設

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
導入施設に速やかに相談

導入施設における処置

ヘムライブラ
導入施設

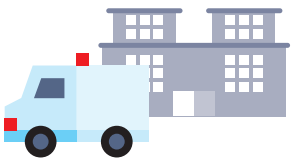
バイパス止血製剤の投与が必要な場合は
rFVIIaを投与

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60μg/kgを超えない**

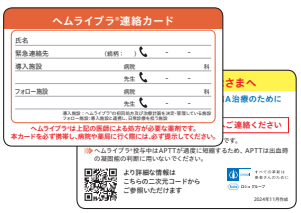
※ 導入施設：ヘムライブラの初回処方及び治療計画を決定・管理している施設
フォロー施設：導入施設と連携し、日常診療を担う施設

■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（救急搬送先の先生方へ）



緊急時（外出先など）
受診施設

● 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、患者さんが所持する「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ご連絡ください。
・重大な出血時にはノボセブン®（rFVIIa）での治療が必要です。
・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でください。



● 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いただくことをご検討ください。以下のリンク先または二次元コード先に該当する施設の一覧を掲載しています。
https://chugai-pharm.jp/contents/ca/055/001/001/

ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応

フォロー施設・導入施設受診時の対応

①患者さん受診時の初期対応

止血治療のため患者さんが受診した際は、患者さん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ってください。

- バイパス止血製剤の投与が必要な場合は、rFVIIaをご使用ください。
  参照 P.39 **ヘムライブラとバイパス止血製剤の相互作用が考えられる機序**を参照
- rFVIIaの初回投与量は90μg/kgを超えないようにしてください。

- 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でください。
- 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でください。
- 患者さんの状態・症状に応じた鑑別診断・治療を行ってください。必要に応じ、CT・MRI検査もご検討ください。
  - ヘムライブラの臨床試験及び製造販売後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ます。
  - 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ってください。

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

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ご検討ください。

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ご対応ください。

- aPCCの初回投与量は50U/kgを超えないようにしてください。24時間以内のaPCCの総投与量は100U/kgを超えないようにしてください。
- FVIIa/FXの初回投与量は60μg/kgを超えないようにしてください。
- 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してください。また、血液凝固系検査結果も参考に、DICとの鑑別もご検討ください。

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）など	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製剤投与の要否やその種類・用量などを慎重にご検討ください。
TMA関連臨床検査	乳酸脱水素酵素（LDH）、血小板、クレアチニンなど	TMA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ます[19]。これらの所見が認められ、TMA発症が疑われる場合、ヘムライブラ及びバイパス止血製剤の投与を中止し、血漿交換療法をはじめとする処置の実施をご検討ください。

＊　抗エミシズマブ抗体の発現など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す。

参照 P.33 **ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査**の項をご参照ください。

rFVIIa、aPCC、FVIIa/FXの最新の電子化された添付文書は、製造販売業者または医薬品医療機器総合機構のホームページをご参照ください。

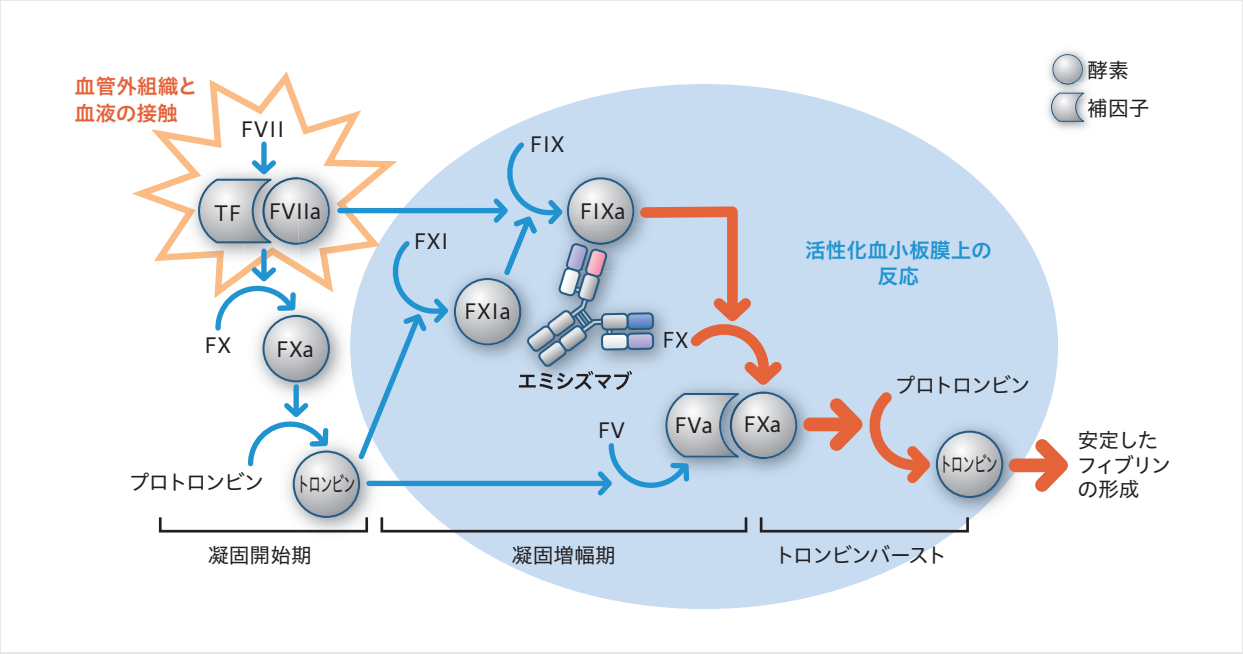
ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応

フォロー施設・導入施設受診時の対応

参考 ヘムライブラとバイパス止血製剤の相互作用が考えられる機序[18)]

血液凝固因子製剤のうち、FVII、FVIIIのみを含有する製剤についてはヘムライブラによる凝固促進への直接の影響は懸念されておりません。
一方、国内でインヒビターを保有する先天性血友病A患者さん及び後天性血友病A患者さんへの治療の適応を有しているバイパス止血製剤のうち、aPCC及びFVIIa/FXは、これらの製剤に由来するFIXa、FXがヘムライブラによる凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の過剰な増加につながるおそれがあります。

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）



18）北沢 剛久, 他：生化学 89（3）：325-32, 2017より一部改変
本論文の著者のうち1名は中外製薬株式会社の社員であり、1名は中外製薬株式会社から講演料等を受領しています。

ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応

バイパス止血製剤併用時の参考情報

先天性血友病A患者さんを対象としたヘムライブラの臨床試験において、aPCC併用時に血栓塞栓症、血栓性微小血管症の発現が報告されました[3]。これを受け、以下のリスク軽減策を実施しました。

先天性血友病A患者さんを対象とした臨床試験におけるバイパス止血製剤併用時のリスク軽減策（バイパス止血製剤投与ガイダンス）の概要

- 原則としてaPCC、FVIIa/FXの併用を避け、やむを得ず投与する場合は医師の監督下で投与してください。
- rFVIIaの初回投与については、原則として在宅自己注射を行う前に医師に投与の必要性や投与量などについて相談してください。
- バイパス止血製剤を投与する場合は、以下の用量を参考に検討ください。
  - rFVIIaの初回投与量が90μg/kgを超えないこと
  - FVIIa/FXを使用せざるを得ない場合、FVIIa/FXの初回投与量は60μg/kgを超えず、止血を達成できると考える最低用量を処方すること
  - aPCCを使用せざるを得ない場合、aPCCの初回投与量は50U/kgを超えず、止血を達成できると考える最低用量を処方すること
- バイパス止血製剤の反復投与は、検査値のモニタリングを行いながら、医師の監督下で行ってください。また、反復投与を行う前に、本当に出血があるか確かめることをご考慮ください。

このリスク軽減策実施後、各バイパス止血製剤を使用した患者さんの割合は以下のとおり減少したことが確認されています[20]。

rFVIIaのみ使用した患者割合：20.4%から12.4%へ減少

aPCCのみ使用した患者割合：12.6%から2.9%へ減少

両剤を併用した患者割合：12.6%から3.8%へ減少

※　FVIIa/FXについては日本国内でのみ販売されており、インヒビターを保有する先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験［HAVEN1（BH29884）試験］である本試験では患者割合の変化を確認できる十分な症例数が確認されていません。

また、注射1回ごとのaPCCの投与量は、リスク軽減策実施前は50～99U/kgが93.0%でしたが、リスク軽減策実施後は<25U/kgが54.1%でした[20]。ヘムライブラと各止血製剤を併用する際には、ヘムライブラ投与開始前に使用していた用量よりも少なくなる可能性があることから、その投与量を慎重に決定する必要があります。

以上を踏まえ、ヘムライブラ市販後においても、上記に沿ったバイパス止血製剤の使用の遵守をお願いいたします。

<リスク軽減策実施の根拠>

臨床試験における重大な副作用の発現状況

先天性血友病A患者さんを対象とした国内第I/II相臨床試験及びインヒビターを保有する先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験[2-4]において、ヘムライブラ投与中の出血時に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%)に認められました*。これらの重大な副作用はいずれも併用されたaPCCの治療期間が24時間を超え、aPCCの1日平均投与量は100U/kg超の症例で認められました。なお、rFVIIaまたはFVIIa/FXの単剤との併用投与中にTE・TMAが発現したとの報告は認められませんでした。

＊　初回申請時の予定解析対象期間後に報告された3例目のTMA症例を含む追加の解析結果より

臨床試験におけるバイパス止血製剤の投与状況

先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験#において、出血に対してaPCCによる治療を要した82イベント及びrFVIIaによる治療を要した227イベントがみられました[21]。後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験§,#2において、出血に対してrFVIIaによる治療を要したイベントは3例に4件みられ[7]、aPCCによる治療を行った患者さんはいませんでした。本試験では血栓塞栓性事象が1例に発現しましたが、rFVIIaによる治療に関連していませんでした。1日あたりの平均投与量及び各製剤による投与期間のカテゴリーごとに集計した結果は以下のとおりです。

先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験

aPCCの投与量と投与期間の分布

治療期間(時間)	1日あたりの平均投与量(U/kg/日)				合計(回)
	<50	50-100	101-150	>150	
<24	9	47	8	5	69
24≦ <48	0	3	1†	0	4
48≦ <72	0	0	3††	1†	4
72≦ <96	0	1	2	1†	4
≧96	1	0	0	0	1
合計	10	51	14	7	82

rFVIIaの投与量と投与期間の分布

治療期間(時間)	1日あたりの平均投与量(μg/kg/日)				合計(回)
	<90	90-180	181-270	>270	
<24	40	76	40	20	176
24≦ <48	2	11	10	7	30
48≦ <72	0	3	3	1	7
72≦ <96	0	0	0	0	0
≧96	0	1	3	10	14
合計	42	91	56	38	227

#　HAVEN1(BH29884)試験[3]、HAVEN2(BH29992)試験[4]、HAVEN3(BH30071)試験[5]、HAVEN4(BO39182)試験[6]
†　TEまたはTMAが発現している箇所に付与しています。

参考　**後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験**

rFVIIaの投与量と投与期間の分布

治療期間(日)	1日あたりの平均投与量(μg/kg/日)				合計(回)
	<90	90-180	181-270	>270	
1	1	0	0	1	2
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	1	1
4	0	0	0	0	0
≧5	0	0	0	1	1
合計	1	0	0	3	4

#2　AGEHA(JO42003)試験[7]
§　2021年4月23日データカットオフ時点

エミシズマブとバイパス止血製剤の併用におけるトロンビン生成試験結果[15]

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、エミシズマブはaPCCまたはrFVIIaとの併用により、それぞれの単剤と比べてトロンビン生成を更に促進させることが確認されています。また、その促進作用は、特にaPCCとの併用において認められました。

血栓塞栓症(TE：Thromboembolism)

血栓塞栓症(0.7%)
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%)に認められている。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。
<ヘムライブラ電子化された添付文書　2026年2月改訂(第6版)　重要な基本的注意、重大な副作用より>

主な症状

深部静脈血栓症：手足の腫脹、手足の痛みや潮紅など
肺塞栓症：息切れ、胸部の痛み・緊迫感、心拍数上昇、喀血、めまい、頭痛、顔面麻痺、眼の痛み・腫脹、視力障害など
表在性血栓性静脈炎：疼痛、発赤、腫脹など

発現状況

先天性血友病A患者さんを対象とした国内外臨床試験において、TEは0.5%(2/391例)認められました。いずれもヘムライブラ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した*、[2-6]。後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験]§において、TEは8.3%(1/12例)に深部静脈血栓症が認められました[7]。本症例は無症候性の深部静脈血栓症(Grade1)で治療を要することなく発現から7日後に回復しました。なお、患者さんは試験期間中にaPCCを使用していませんでした。

＊　ヘムライブラ投与中の出血時には、aPCCの併用を避け、止むを得ず投与する場合は、24時間以内に100U/kgを超えないようにしてください。
§　2021年4月23日データカットオフ時点

参照 P.37 副作用発現リスク回避のための止血方法については、**ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応**の項をご参照ください。

治療法

患者さんの症状及び発現時期などに応じて、適切な血栓症治療薬の用法・用量及び血液凝固系検査の目標値を慎重に見極めたうえで、慎重に治療を行う必要があります。なお、回復後のヘムライブラ再開の可否は、個々の患者さんの状態に応じて慎重にご判断ください。

(1)深部静脈血栓症(DVT)[22]

DVTの治療の目的は、静脈うっ滞の改善、肺血栓塞栓症(PTE)の予防、血栓後遺症の予防であると考えられています。治療には、薬物療法(抗凝固療法)、カテーテル血栓溶解療法、血栓摘除術及び圧迫療法などが用いられます。

(2)急性肺血栓塞栓症(PTE)[19、22]

急性PTEは、呼吸循環動態の維持を前提として、重症度に応じて抗凝固療法、血栓溶解療法、外科的血栓摘除またはカテーテル療法が選択されます。循環虚脱や心肺停止症例に対しては、経皮的心肺補助装置により血流を確保し、血栓溶解療法、カテーテル療法、外科的処置により血栓除去を図ります。また、残存血栓に対しては、下大静脈フィルターを考慮する必要があります。

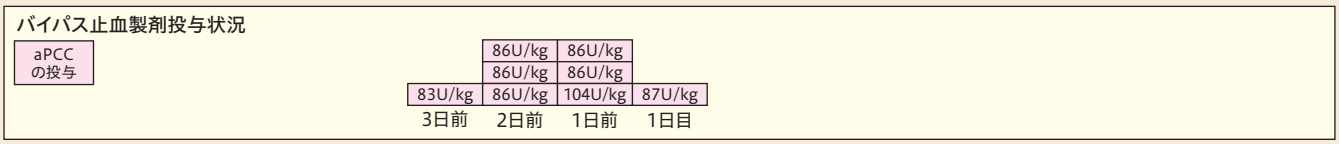
(3)表在性血栓性静脈炎[23]

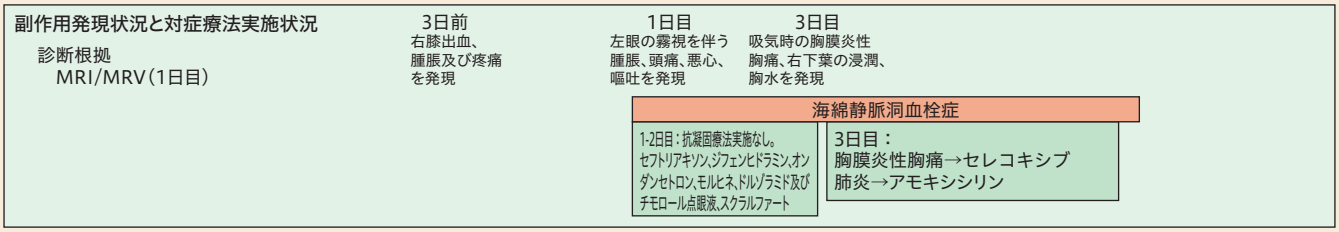
多くの場合、表在性血栓性静脈炎は自然に治癒するとされています。炎症症状が強い場合は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)などの消炎鎮痛剤や抗生剤を投与し、血栓形成の抑制を兼ねて低用量アスピリンも投与します。また、難治性の場合には、抗血栓療法が用いられる場合があります。伏在静脈の血栓性静脈炎では、中枢側に進展する場合には、抗凝固剤を投与します。

参考症例(国際共同第III相臨床試験[HAVEN1(BH29884)試験]より)

参照 P.37 副作用発現リスク回避のための止血方法については、**ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応**の項をご参照ください。

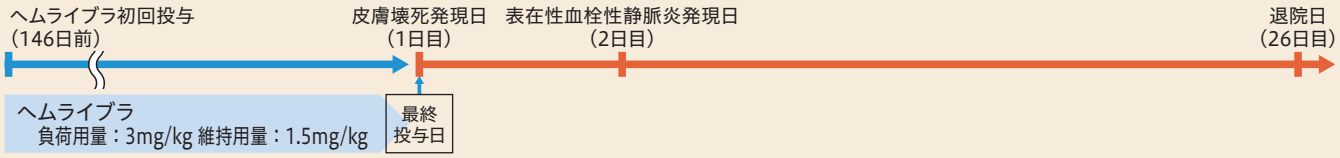
報告国	海外	患者情報	20歳代/男性	原疾患名	インヒビター保有先天性血友病A
副作用名	海綿静脈洞血栓症			事象転帰	回復
合併症/既往歴	関節痛(右膝関節)、薬物過敏症(バンコマイシン、モルヒネ)、関節障害(右肩関節、右膝関節、両側肘関節、両側足関節)/菌血症、虫垂炎				
報告医コメント	治験薬及び併用薬(aPCC)との関連あり				

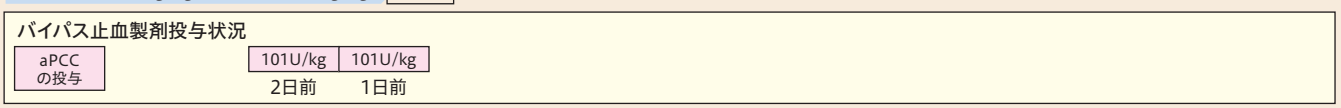




検査項目		1日目			2日目				3日目	4日目	5日目	6日目		15日目
		04:42	06:33	18:30	00:30	06:30	13:00	21:55	05:35	04:00	05:50	04:40		14:38
PT	sec	–	36.0	20.7	17.8	16.7	14.9	14	14.4	15.5	15.6	13.8		–
APTT	sec	–	105	51	45	42	37	36	35	34	33	34		–
フィブリノーゲン	mg/dL	–	<35	43	54	77	109	152	214	471	693	759		–
Dダイマー		–	128	>128	67.32	36.93	21.23	12.66	5.8	1.17	1.45	3.77		–
血小板数	x10³/μL	85	–	63	61	60	62	65	68	95	119	171		399

報告国	海外	患者情報	40歳代/男性	原疾患名	インヒビター保有先天性血友病A
副作用名	表在性血栓性静脈炎/皮膚壊死			事象転帰	回復
合併症/既往歴	血友病性関節症、C型肝炎、不眠症、胆石症/胃腸出血、出血性胃潰瘍				
報告医コメント	治験薬及び併用薬(aPCC)との関連あり				





2日目:抗凝固療法なし。支持療法及び皮膚病変に対する外科的デブリードマンを実施。
感染予防→アモキシシリン/クラブラン酸カリウム及びメトロニダゾールを投与。血流改善→ペントキシフィリン、パラセタモール、エスタゾラム及びオメプラゾールを投与。

2日前:
・右膝に腫脹・熱感、皮膚変化を伴う出血性関節症を認めてaPCC投与。
1日前:
・右すねの出血に対してaPCC投与(前回の投与から24時間後)。
1日目:
・右すねを数時間冷却し、冷却していた右すねの変化に気付いた。
・身体的診察より、右すねの広汎性皮膚壊死及び左ふくらはぎの限局性皮膚壊死と診断された。
・ヘムライブラ及びaPCCの投与を中止。
2日目:
・入院した。
・下肢の超音波検査により、深部血栓や動脈血栓は認められず、右の伏在静脈の表在性血栓が認められた。
PT:12.5sec、APTT:20.5sec、フィブリノーゲン:1.99g/L、Dダイマー:3929、第V因子ライデン ヘテロ接合体あり。

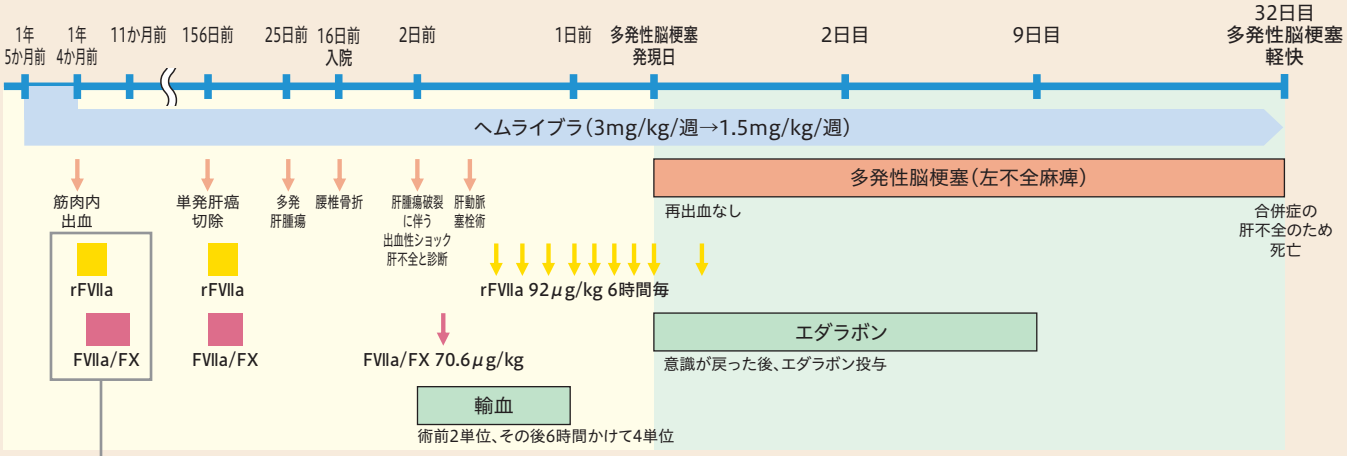
紹介する症例は臨床経過の一部を抜粋しています。また、全ての症例が同様の経過を示すわけではありませんのでご注意ください。

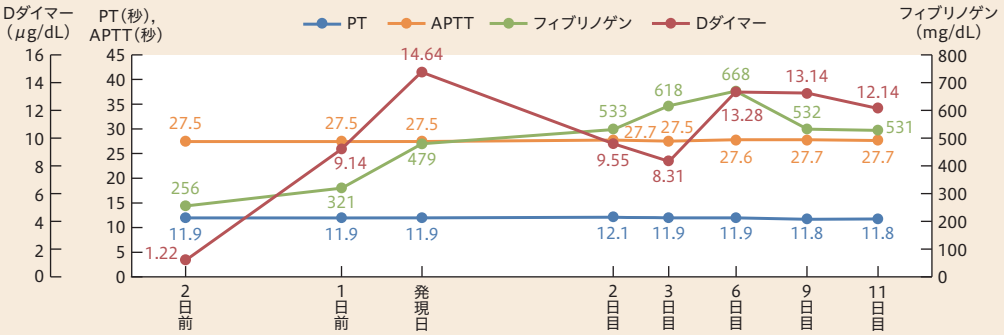
副作用及びリスク

参考症例（国内市販後症例より）

参照 P.37 副作用発現リスク回避のための止血方法については、**ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応**の項をご参照ください。

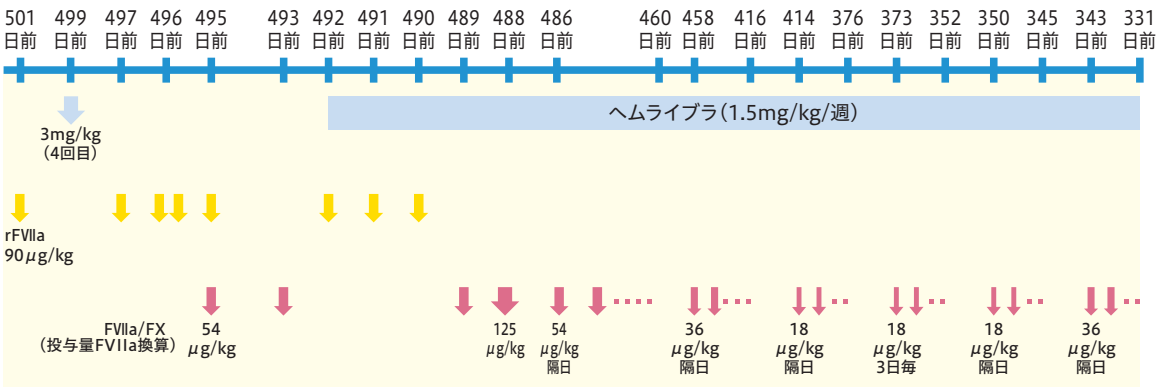
患者情報	40歳代/男性	原疾患名	インヒビター保有先天性血友病A
副作用名	多発性脳梗塞	事象転帰	軽快
合併症/既往歴	C型肝炎（SVR達成）、肝細胞癌/膀胱癌		
報告医コメント	出血性ショックに対する速やかな止血が必要と判断し、過去の治療経験を踏まえてFVIIa/FX製剤を優先的に投与した。 多発性脳梗塞についてはヘムライブラ投与・FVIIa/FX製剤併用と、発現した事象との関連が時間的に否定できないことから、因果の可能性ありと考える。他の要因として、腫瘍に伴うトルーソー症候群、出血性ショックの影響が考えられる。		





＊臨床検査値は収集可能であった期間における検査値変動を掲載しています。

1年4か月前の筋肉内出血に伴う止血処置



紹介する症例は臨床経過の一部を抜粋しています。また、全ての症例が同様の経過を示すわけではありませんのでご注意ください。

副作用及びリスク

血栓性微小血管症(TMA：Thrombotic Microangiopathy)

血栓性微小血管症(0.7%)

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、血栓性微小血管症が3例(8.3%)に認められている。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。

<ヘムライブラ電子化された添付文書　2026年2月改訂(第6版)　重要な基本的注意、重大な副作用より>

主な症状

錯乱、脱力、手足の腫脹、皮膚・眼の黄色化、腹部・背部痛、悪心・嘔吐、体調不良、尿量減少

発現状況

先天性血友病A患者さんを対象とした国内外臨床試験において、TMAは0.8%(3/391例)認められました[2-6]。いずれもヘムライブラ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した*。後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験][§]では、登録された12例にTMAは認められませんでした[7]。

＊　ヘムライブラ投与中の出血時には、aPCCの併用を避け、止むを得ず投与する場合は、24時間以内に100U/kgを超えないようにしてください。

§　2021年4月23日データカットオフ時点

参照 P.37 副作用発現リスク回避のための止血方法については、**ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応**の項をご参照ください。

治療法

一般的に、TMAの治療では、血液浄化を目的として血漿交換療法が行われます。TMAと疑わしい症状が発現した場合には、速やかにTMAに対する適切な処置を行うことが可能な施設にご連絡ください。

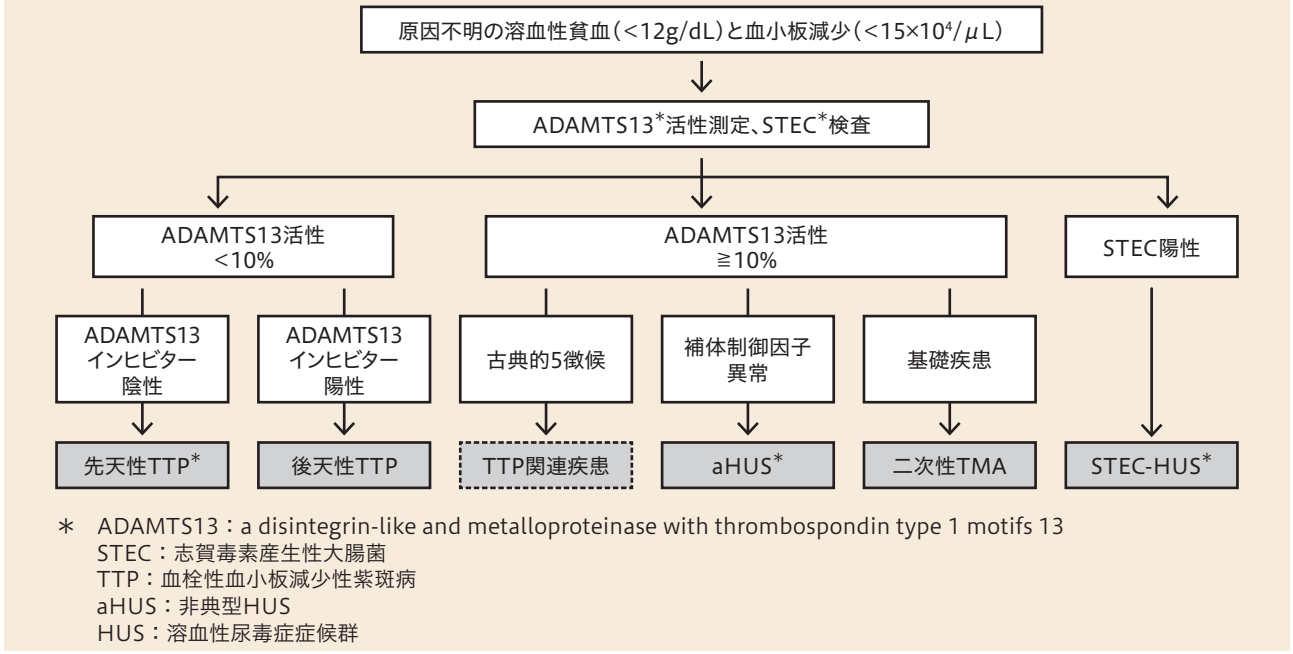
TMAと疑わしい患者さんに対しては、原因不明の溶血性貧血(<12g/dL)と血小板減少(<15×10^4/μL)が認められた場合には、血漿交換療法をご考慮ください。なお、回復後のヘムライブラ再開の可否は、個々の患者さんの状態に応じて慎重にご判断ください。

参考　**TMAとは**[24,25]

TMAは、微小血管内血栓による臓器障害(腎内小血管・糸球体の内皮障害による急性腎障害を含む)、血小板減少、破砕赤血球を伴った溶血性貧血を呈する病態の総称です。原因により、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群、補体の異常な活性化による非典型溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、その他の原因(自己免疫性疾患、移植関連、感染症、薬剤など)による二次性のTMAに分類されます。

類似する疾患として播種性血管内凝固症候群(DIC)などがありますが、DICの基本的な病態は微小血栓形成に伴う消費性の凝固因子欠乏と臓器障害であり、その病態や治療方針は異なります。

TMA診断におけるADAMTS13検査結果とTMAの分類[26,27]

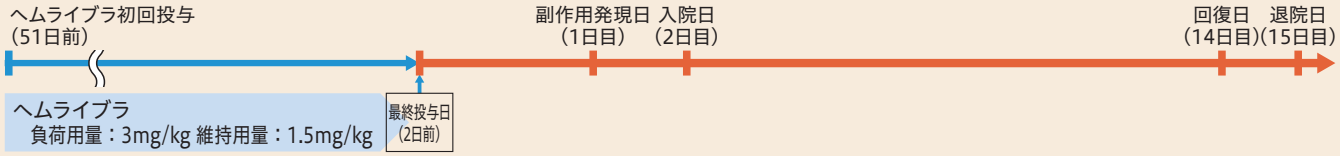


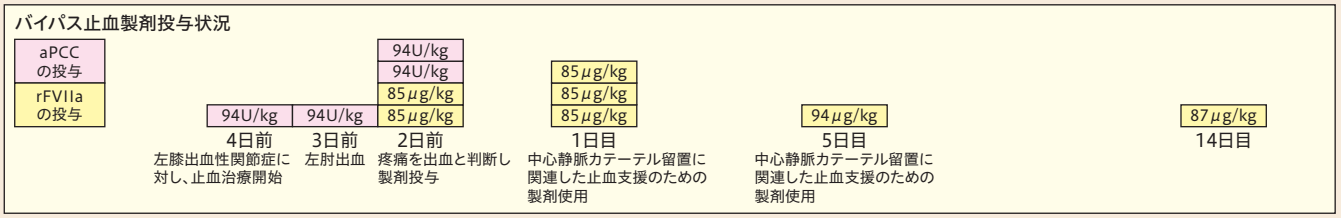
＊ ADAMTS13：a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13
STEC：志賀毒素産生性大腸菌
TTP：血栓性血小板減少性紫斑病
aHUS：非典型HUS
HUS：溶血性尿毒症症候群

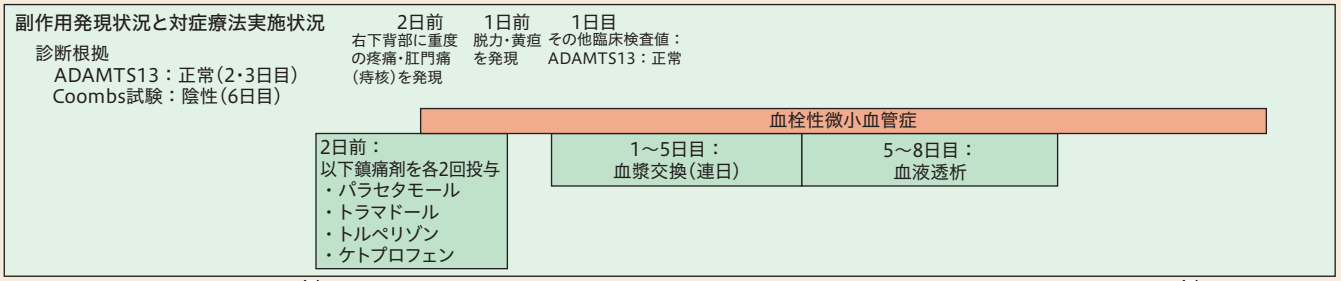
参考症例(国際共同第III相臨床試験[HAVEN1(BH29884)試験]より)

参照 P.37 副作用発現リスク回避のための止血方法については、**ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応**の項をご参照ください。

報告国	海外	患者情報	30歳代/男性	原疾患名	インヒビター保有先天性血友病A
副作用名	血栓性微小血管症			事象転帰	回復
合併症/既往歴	動脈性高血圧、血友病性関節症/−				
報告医コメント	治験薬、その他の原因及び併用薬(aPCC、rFVIIa)と関連あり				







検査項目		1日前		1日目			2日目		3日目	4日目		5日目		6日目		7日目	8日目	9日目	10日目	11日目	13日目
ヘモグロビン	g/dL	14.2	12.7	11.4	11	11.8	10.4	11.2	9.4	8.2	7.5	8.5	9.6	8.5	8.9	8.1	8.5	8.6	9.1	8.8	8.8
血小板数	G/L	34	17	13	9	13	24	23	58	81	109	150	378	314	401	439	591	785	838	804	732
ビリルビン	mg/dL	8.71	7.5 7.71	7.39	5.77	3.29	3.35	3.24	2.02	0.95		0.72	0.79	0.65		0.6	0.69	0.61	0.71	0.7	0.71
クレアチニン	mg/dL	4.08	4.44	5.07	5.69	5.86	6.43	6.6	7.26	8.38	8.06	8.04	5.34	5.17	3.37	4.04	3.48	2.51	1.91	1.36	1.25

紹介する症例は臨床経過の一部を抜粋しています。また、全ての症例が同様の経過を示すわけではありませんのでご注意ください。なお、本症例においてはTMAに認められる典型的な症状(ADAMTS13活性の著減や破砕赤血球など)は認められておりません。

抗エミシズマブ抗体の発現(免疫原性)

発現状況

ヘムライブラの臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が以下のとおり報告されています。

先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験[17)]

分類	発現頻度
抗エミシズマブ抗体陽性例	3.5%(14/398例)
上記のうち、中和活性を有すると考えられる抗エミシズマブ抗体陽性例(効果の減弱(APTT延長、出血の発現)を認めた症例を含む)	0.75%(3/398例)

後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験[7)]

分類	発現頻度§
抗エミシズマブ抗体陽性例※	14.3%(2/14例)

※:上記の2例ともエミシズマブ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ました。また、検出された抗エミシズマブ抗体は中和抗体ではありませんでした。上記の2例のうち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ました。

§:2021年9月10日データカットオフ時点

有効性の減弱を疑う際の対応

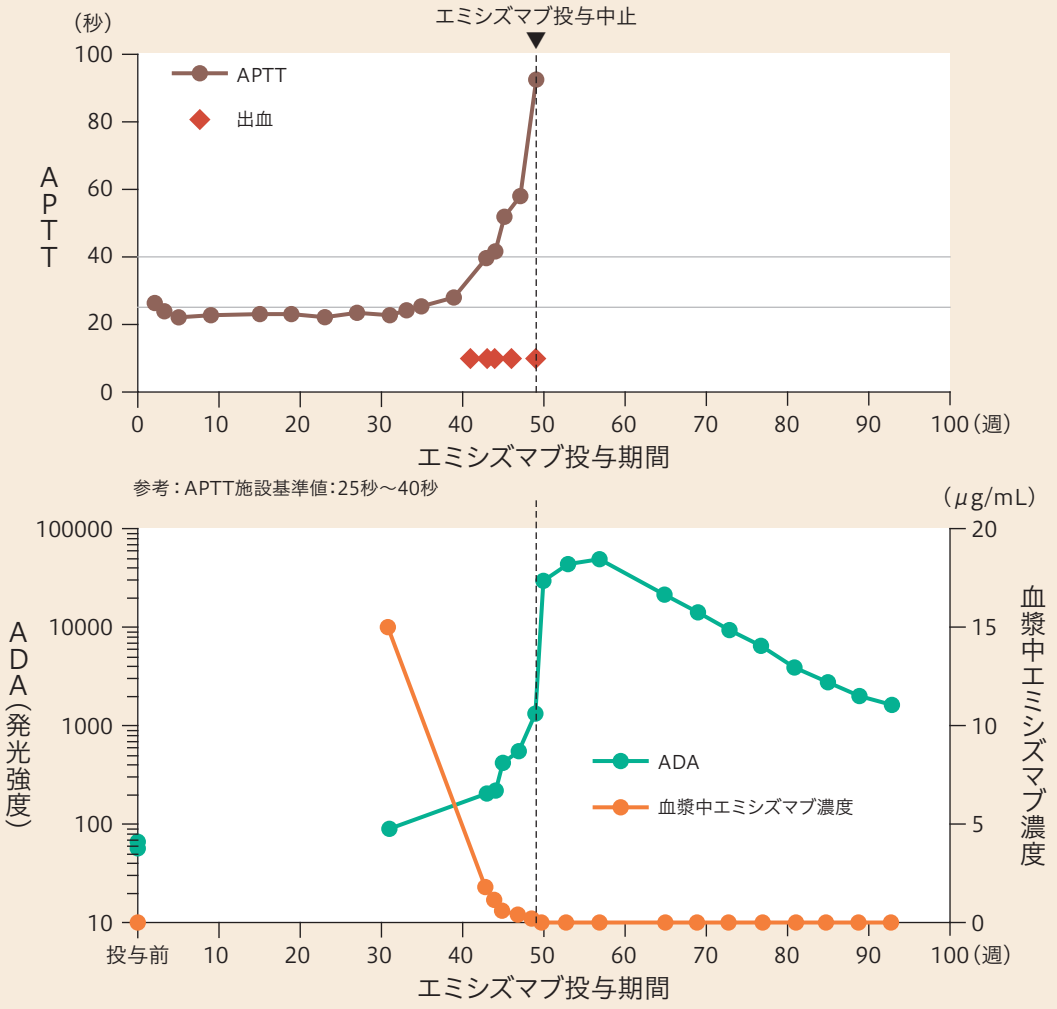
ヘムライブラ投与中に以下のような所見が認められた場合は、血漿中エミシズマブ濃度が低下している可能性があるため、血漿中エミシズマブ濃度の測定をご検討ください。なお、血漿中エミシズマブ濃度測定については、弊社MRへご連絡ください。

・出血頻度の増加
・短縮していたAPTTの延長傾向　等

参照 P.33 ヘムライブラの有効性の減弱を疑う場合には、**ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査**の項をご参照ください。

参考症例：抗エミシズマブ抗体の発現及び効果の減弱（APTTの延長、出血の発現）を認めた症例

報告国	国内	患者情報	60歳代/男性	原疾患名	インヒビター保有先天性血友病A	合併症/既往歴	血友病性関節症、手根管症候群/-
報告医コメント	投与が中止される前から血漿中エミシズマブ濃度の低下及びエミシズマブに対する抗薬物抗体（ADA）が検出され、ADAの出現がエミシズマブの薬効減弱の原因であると考えられた。						



<解　説>

本症例においては抗エミシズマブ抗体（ ）が発現し、施設基準値範囲内のAPTT（ ）延長であっても出血（◆）と、血漿中エミシズマブ濃度（ ）の低下が認められました。

注意事項

- 紹介する症例は臨床経過の一部を抜粋しています。また、全ての症例が同様の経過を示すわけではありませんのでご注意ください。
- APTTは血漿中エミシズマブ濃度と必ずしも相関しないことがあり、APTTのみでは血漿中エミシズマブ濃度低下を特定できないため、有効性の減弱を疑う際は、出血頻度の増加も併せてご確認ください。

参照 P.33 ヘムライブラ投与下におけるAPTT値の解釈については、**ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査**の項をご確認ください。

副作用及びリスク

注射部位反応

主な症状

紅斑、そう痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛、発疹、蕁麻疹など

発現状況

先天性血友病A患者さんを対象とした国内外臨床試験において、注射部位反応はヘムライブラにおいて最も多く認められた副作用であり、21.5%(84/391例)認められ、いずれも非重篤(重症度*はGrade1または2あるいは軽度)でした[2-6]。このうち、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、ヘムライブラの投与を中止しました。

後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験§では、登録された12例に注射部位反応は認められませんでした[7]。

＊　重症度はWHO毒性グレード分類スケールを参照ください。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ください。
Grade1：軽度　Grade2：中等度　Grade3：高度　Grade4：生命を脅かす

§　2021年4月23日データカットオフ時点

治療法

上記のような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剤や抗アレルギー剤の投与などの適切な処置を行ってください。なお、ヘムライブラでの在宅自己注射を行っている患者さんに対しては、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ご指導ください。

ショック・アナフィラキシー

先天性血友病A患者さんを対象とした国内第I/II相臨床試験及び国際共同第III相臨床試験並びに後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験[§、2-7]において、アナフィラキシー及びそれに伴うショック症状は認められていませんが、他のタンパク製剤と同様に、ヘムライブラにおいても発現する可能性は否定できません。

§　後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験のデータカットオフ：2021年4月23日

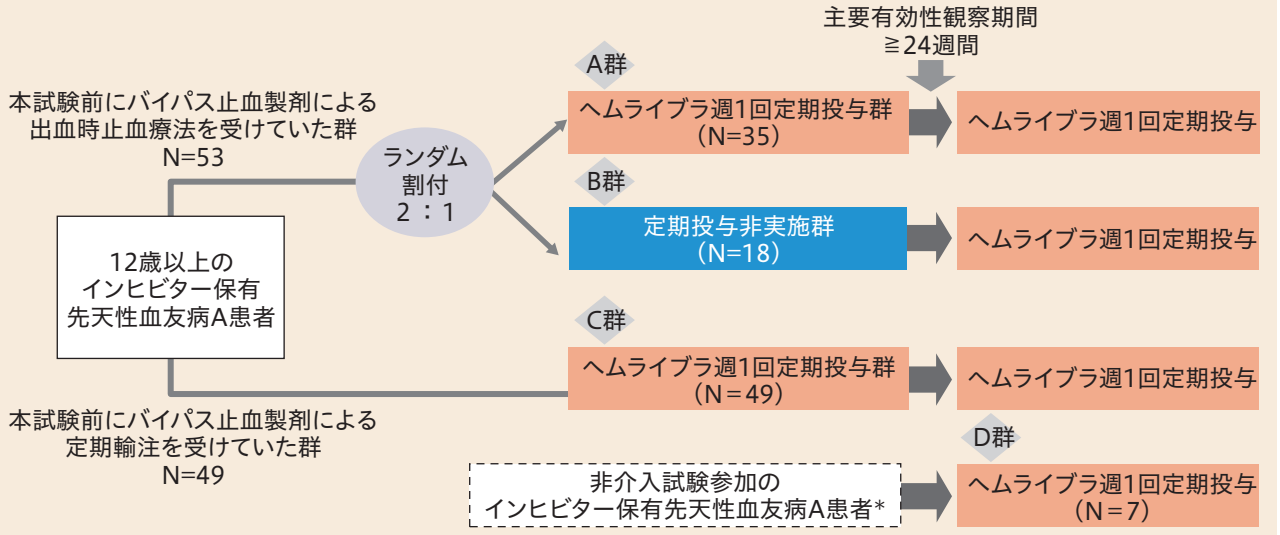
臨床成績

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は、DI頁をご参照ください。

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[HAVEN1(BH29884)試験][3)]

3)承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験(BH29884試験)

インヒビター保有先天性血友病A



2016年10月25日データカットオフ時点での症例数

＊　登録締切前にA群、B群またはC群に登録できなかった患者を、有効性、安全性、薬物動態及び薬力学の追加データを得るため、別途設けた治療群(D群)に登録した。

主要評価項目：血液凝固因子製剤による治療を要した出血における年間出血率のヘムライブラ定期投与群(A群)とヘムライブラ定期投与非実施群(B群)の比較(検証的な解析項目)

副次的評価項目：A群とB群の比較[全出血(治療を要した出血及び必要としなかった出血)、治療を要した特発性出血、治療を要した関節出血、治療を要した標的関節出血の年間出血率、HRQoL(Haem-A-QoL)、健康状態(EQ-5D-5L)]、A群とバイパス止血製剤の定期輸注からヘムライブラの定期投与に切り替えた群(C群)での治療を要した出血及び全出血のヘムライブラ投与前後(非介入試験時※1及びヘムライブラ定期投与時)での患者内比較

※1：先天性血友病A患者の標準療法下における出血状況を前向きに評価した多施設共同試験。

ヘムライブラ投与量：最初の4週間は3mg/kgを週1回で、その後は1.5mg/kgを週1回定期投与した。

解析計画：主要評価項目である治療を要した出血の年間出血率は、観察期間をオフセット変数として、割付因子である登録前24週間の出血回数(9回未満、9回以上)を因子に含めた負の2項回帰モデルを用いて推定した。上記をもとにB群に対するA群のABR比を算出し、群間比較にはWald検定を用いた。副次的評価項目のうち年間出血率は主要評価項目と同様のモデルで解析し、24週時のHaem-A-QoL及びEQ-5D-5Lは投与群を主効果とし、ベースラインのスコア、投与群とベースラインのスコアの交互作用を共変量とした共分散分析を用いて解析し、階層的手順※2により検定した。A群及びC群の患者内比較では、本試験前に非介入試験に参加していた症例を対象として、本試験前後の出血率を比較した。A群及びC群の患者内比較のサブグループ解析を事前に計画した。

※2：第一種過誤がコントロールされる項目とその順序

①A群とB群の比較(すべての出血)、②A群の患者内比較(すべての出血)、③A群の患者内比較(治療を要した出血)、④A群とB群の比較(治療を要した関節内出血)、⑤C群の患者内比較(すべての出血)、⑥C群の患者内比較(治療を要した出血)、⑦A群とB群の比較(治療を要した特発性出血)、⑧A群とB群の比較(治療を要した標的関節内出血)、⑨A群とB群の比較(Haem-A-QoL：24週時の身体の健康スコア)、⑩A群とB群の比較(Haem-A-QoL：24週時の総合スコア)、⑪A群とB群の比較(EQ-5D-5L：24週時のVAS)、⑫A群とB群の比較(EQ-5D-5L:24週時のIUS)

全項目において有意差をみとめたため⑫まで検定を実施し終了した

解析の実施時期は、ランダム化された全被験者が試験24週目を完了した時点、またはランダム化された最後の被験者が試験24週目を完了せずに試験を中止した時点のいずれか早い方とした。副次的評価項目の第一種過誤は階層的手順により適切にコントロールされた。

(1)バイパス止血製剤による出血時止血療法との群間比較

主要評価項目であるヘムライブラ週1回定期投与群(A群)及びヘムライブラ定期投与非実施群(B群)の負の2項回帰モデルにより推定された血液凝固因子製剤による治療を要した出血の年間出血率はそれぞれ2.9及び23.3回/年であり、ヘムライブラ週1回定期投与の優越性が検証されました(P<0.0001、Wald検定)。

	A群：ヘムライブラ週1回定期投与群(35例)	B群：ヘムライブラ定期投与非実施群(18例)
治療を要した出血(主要評価項目、検証的な解析項目)		
年間出血率の中央値(回/年)	0.0	18.8
年間出血率(回/年)	2.9	23.3
群間比(A群/B群)(95%信頼区間)、P値	0.13(0.057，0.277)、<0.0001	

	A群：ヘムライブラ週1回定期投与群（35例）	B群：ヘムライブラ定期投与非実施群（18例）
全出血（副次的評価項目）		
年間出血率（回/年）	5.5	28.3
群間比(A群/B群)（95%信頼区間)、P値	0.20（0.102，0.375）、<0.0001	

※　登録前24週間の出血回数を共変量とした負の2項回帰モデルにより算出し、群間比較にはWald検定を用いました。

副次的評価項目（参考情報）である24週時のHRQoL（Haem-A-QoL）の身体の健康スコア及び総合スコアのA群の平均スコアはB群よりそれぞれ21.55（P=0.0029）及び14.01（P=0.0019）低い結果になりました。

(2) バイパス止血製剤の定期輸注との患者内比較（サブグループ解析）

副次的評価項目である患者内比較（C群）において、血液凝固因子製剤による治療を要した出血の年間出血率及び全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血）の年間出血率は下表のとおりでした。

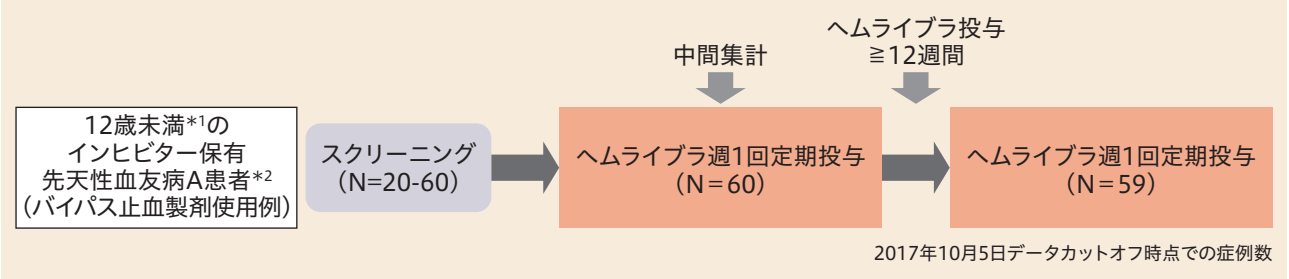
	C群：ヘムライブラ投与前定期輸注実施時（24例）	C群：ヘムライブラ週1回定期投与時（24例）
治療を要した出血（副次的評価項目）		
年間出血率（回/年）	15.7	3.3
群間比（ヘムライブラ定期投与時/ヘムライブラ投与前）（95%信頼区間)、P値	0.21（0.089，0.486）、0.0003	
全出血（副次的評価項目）		
年間出血率（回/年）	24.3	5.5
群間比（ヘムライブラ定期投与時/ヘムライブラ投与前）（95%信頼区間)、P値	0.23（0.119，0.435）、<0.0001	

※　対応のあるデータとして解析するため、患者を共変量とした負の2項回帰モデルにより算出し、群間比較にはWald検定を用いました。

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］[4)]

4）承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験（BH29992試験）

インヒビター保有先天性血友病A



＊1　2歳以下の10例（1歳が5例、2歳が5例）を含む
＊2　体重が40kg未満の12～17歳の患者も登録可能とした

評価項目：凝固因子製剤による治療を要した出血、全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血）、治療を要した特発性出血、治療を要した関節出血、治療を要した標的関節出血の年間出血率、治療を要した出血がみとめられなかった患者の割合及び治療を要した出血が3回以下であった患者の割合、HRQoL、介護者の負担面、安全性及び薬物動態
ヘムライブラ投与量：最初の4週間は3mg/kgを週1回、その後は1.5mg/kgを週1回定期投与した。
解析計画：年間出血率は、観察期間をオフセット変数とした負の2項回帰モデルを用いて推定した。本試験前に非介入試験に参加していた症例を対象とした患者内比較のサブグループ解析を事前に計画した。

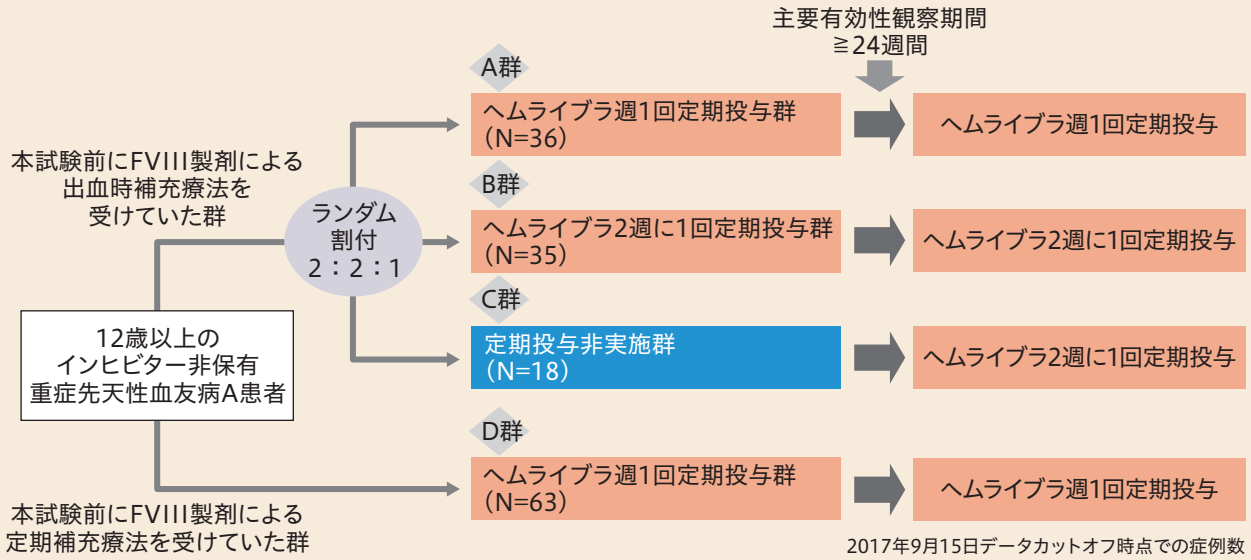
12週間以上投与された59例の観察期間の中央値（範囲）は29.6週（18.4～63.0週）でした。同59例での治療を要した出血の年間出血率（95%信頼区間）は0.3（0.13，0.52）回/年でした。全出血では3.8（2.20～6.52）回/年、治療を要した特発性出血では0.0（0.00～0.17）回/年、治療を要した関節出血では0.2（0.07～0.39）回/年、治療を要した標的関節出血では0.1（0.01～0.65）回/年でした。年間出血率の中央値は、出血に関連するすべての評価項目（治療を要した出血、全出血、治療を要した特発性出血、治療を要した関節出血及び治療を要した標的関節出血）で0でした。

臨床成績

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[HAVEN3(BH30071)試験][5)]

5)承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験(BH30071試験)

インヒビター非保有先天性血友病A



主要評価項目：凝固因子製剤による治療を要した出血における年間出血率のA群またはB群とC群の比較(検証的な解析項目)
副次的評価項目：以下の項目のA群またはB群とC群の比較
全出血(治療を要した出血及び必要としなかった出血)、治療を要した特発性出血、治療を要した関節出血、治療を要した標的関節出血、HRQoL(Haem-A-QoL)、健康状態(EQ-5D-5L)
D群での非介入試験のデータを用いた治療を要した出血及び全出血のヘムライブラ投与前後での患者内比較
ヘムライブラ投与量：最初の4週間は3mg/kgを週1回、その後は以下の用量で定期投与した。
A群、D群：1.5mg/kgで週1回
B群：3mg/kgで2週に1回
C群：少なくとも24週のヘムライブラ定期投与非実施(FVIII製剤による出血時止血療法のみ)の期間を終了後にB群と同じ用法・用量のヘムライブラ定期投与に切り替え可能とした。
解析計画：・主要評価項目である治療を要した出血の年間出血率は、出血回数をランダム関数、観察期間をオフセット変数として、割付因子である登録前24週間の出血回数(9回未満、9回以上)をモデルに含めた負の2項回帰モデルを用いて推定した。第一種過誤を保つため、階層的手順によりA群とC群を比較し、統計学的有意性がみとめられた後に、B群とC群を比較した。上記をもとにABR比を算出し、群間比較にはWald検定を用いた。
・副次的評価項目のうち年間出血率は主要評価項目と同様のモデルで解析し、24週時のHaem-A-QoL及びEQ-5D-5Lは投与群、ベースラインのスコア、投与群とベースラインのスコアの交互作用を共変量とした共分散分析を用いて解析し、階層的手順※1により検定した。A群及びB群、D群の患者内比較では、本試験前に非介入試験に参加していた症例を対象として、本試験前後の出血率を比較した。
・A群及びB群、D群の患者内比較のサブグループ解析を事前に計画した。
※1：第一種過誤がコントロールされる項目とその順序
①A群とC群の比較・B群とC群の比較(すべての出血)、②A群とC群・B群とC群の比較(治療を要した関節内出血)、③A群とC群・B群とC群の比較(治療を要した特発性出血)、④D群の患者内比較(すべての出血)、⑤D群の患者内比較(治療を要した出血)、⑥A群とC群・B群とC群の比較(Haem-A-QoL：24週時の身体の健康スコア)
⑥においてA群とC群の身体の健康スコアに有意差をみとめなかったことから検定の手順が終了した

(1)治療を要した年間出血率(主要評価項目)(検証的な解析項目)

主要評価項目であるヘムライブラ週1回定期投与群(A群)、ヘムライブラ2週に1回定期投与群(B群)及びヘムライブラ定期投与非実施群(C群)の負の2項回帰モデルにより推定された血液凝固因子製剤による治療を要した出血の年間出血率はそれぞれ1.5、1.3回及び38.2回/年であり、ヘムライブラ週1回及び2週に1回定期投与の優越性が検証されました(P<0.0001、Wald検定)。

	A群：ヘムライブラ 週1回定期投与群 (36例)	B群：ヘムライブラ 2週に1回定期投与群 (35例)	C群：ヘムライブラ 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)	1.5 (0.9, 2.5)	1.3 (0.8, 2.3)	38.2 (22.9, 63.8)
群間比(A群/C群またはB群/C群) (95%信頼区間) P値	0.04 (0.020, 0.075) <0.0001	0.03 (0.017, 0.066) <0.0001	

※　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2項回帰モデル

(2)D群の患者内比較(副次的評価項目、サブグループ解析)

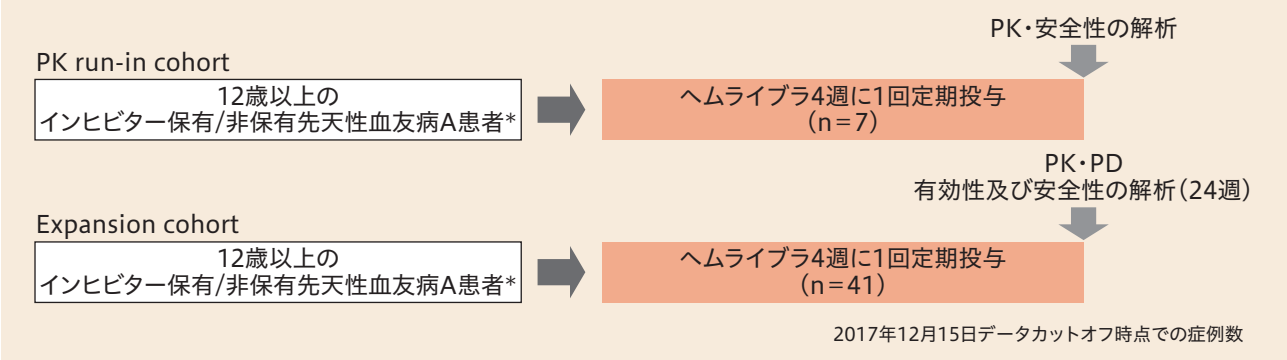
試験登録前にFVIII製剤の定期補充療法を受けていた患者さんに、A群と同様の用法・用量でヘムライブラを定期的に投与する群(D群)での患者内比較(48例)では、副次的評価項目とした治療を要した出血の年間出血率(95%信頼区間)は、ヘムライブラ投与前のFVIII製剤の定期補充時[観察期間の中央値(範囲)：30.1週(5.0～45.1週)]には4.8(3.22, 7.09)回/年であったのに対し、その後のヘムライブラの定期投与時[観察期間の中央値(範囲)：33.7週(20.1～48.6週)]には1.5(0.98, 2.33)回/年でした。

本剤は、一部国内の承認外の用法及び用量による臨床試験の成績も含めた臨床データパッケージで評価され、承認されました。そのため、承認されている用法及び用量と異なる記載が含まれます。

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][6)]

6)承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験(BO39182試験)

インヒビター保有先天性血友病A　**インヒビター非保有先天性血友病A**



＊　登録時点で出血時止血/補充療法(バイパス止血製剤またはFVIII製剤)を受けている患者のみを対象とした。

有効性評価項目：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
ヘムライブラ投与量：PK run-in cohort　6mg/kgを4週に1回定期投与※
Expansion cohort　最初の4週間は3mg/kgを週1回、その後は6mg/kgを4週に1回定期投与した。
解析計画：年間出血率は、観察期間をオフセット変数として、登録前24週間の出血回数(9回未満、9回以上)を因子に含めた負の2項回帰モデルを用いて推定した。

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患者さん41例にヘムライブラを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回反復皮下投与しました。観察期間の中央値(範囲)は25.6週(24.1～29.4週)でした。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/年でした。

※：ヘムライブラの先天性血友病Aにおける【用法及び用量】は以下の通りです。
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

副作用頻度一覧

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

症例数	先天性血友病A（N=391）	後天性血友病A（N=12）
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
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

Q&A

Q1 皮膚反応試験(皮内反応やプリックテストなど)は必要ですか?

A1 必須ではありませんが、問診など投与前にアレルギー歴などを確認し、必要に応じて実施してください。

Q2 男性患者さんの妊孕性に関するデータはありますか?

A2 妊孕性に関するデータはありません。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本薬の毒性は認められませんでした[28]。

Q3 予定していた日にヘムライブラが投与できなかった場合はどうすればよいですか?

A3 予定日に投与できなかった場合は、担当医に連絡するようあらかじめ患者さんにご指導ください。先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相試験では、下記のとおり規程していました。下記を参考にご指導ください。

週1回投与：予定投与日から3日以内であれば速やかに投与し、予定投与日から3日を過ぎた場合は、その投与をスキップし、次回の予定投与日に投与を行ってください。

2週に1回投与：予定投与日から7日以内であれば速やかに投与し、予定投与日から7日を過ぎた場合は、その投与をスキップし、次回の予定投与日に投与を行ってください。

4週に1回投与：予定投与日から14日以内であれば速やかに投与し、予定投与日から14日を過ぎた場合は、その投与をスキップし、次回の予定投与日に投与を行ってください。

Q4 ヘムライブラによる治療開始後に用法及び用量を変更することは可能でしょうか?変更可能な場合、どのように変更したらよいでしょうか?

A4 ヘムライブラによる治療開始後、承認用法及び用量のいずれかへ変更することに制限はありませんが、維持用量投与中に実際に用法及び用量を変更し、有効性及び安全性を確認した試験は実施しておりません。

用法及び用量変更時には、次回投与予定日に、変更後の用法及び用量に従いヘムライブラを投与し、その後の投与量及び投与スケジュールの間違いがないよう患者さんへのご指導を徹底ください。また、変更後に何らかの異常を感じた場合には、速やかに担当医に連絡するようご指導ください。なお、投与間隔を延長する場合は1回投与量が増加するため、一時的に血漿中濃度が高くなる可能性はありますが[10]、先天性血友病A患者さんを対象とした国内第I/II相臨床試験において安全性が検討されている血漿中濃度[29]の範囲内で推移すると考えられます。

Q5 ヘムライブラ投与中に手術を行うときの注意点を教えてください。

A5 現時点では、止血製剤との併用を含むヘムライブラ投与中の周術期の管理について安全性は確立していません。

手術が予定されている場合には、事前に担当医に連絡するよう患者さんにご指導ください。手術時に止血製剤の投与が必要な場合は、**ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応**の項を参考に、インヒビター保有先天性血友病A患者さんに対してはrFVIIa製剤を、インヒビターのない先天性血友病A患者さんに対してはFVIII製剤をご使用ください。

参照 P.15 **インヒビターのない先天性血友病A** 参照 P.37 **インヒビター保有先天性血友病A**

また、緊急時の止血モニタリングには抗エミシズマブイディオタイプ抗体の提供が可能です。**ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査**の項をご参照ください。

参照 P.11 **インヒビターのない先天性血友病A** 参照 P.33 **インヒビター保有先天性血友病A**

Q&A

Q6 先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験において、ヘムライブラと併用した止血製剤または凝固因子製剤の投与状況を教えてください。

A6 先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験[3-6]において、ヘムライブラ増量後も含めて出血時止血管理のためにヘムライブラと止血製剤または凝固因子製剤が併用された患者さんの割合は39.4%(147/373例)でした[30]。

先天性血友病A患者さんを対象とした国際共同第III相臨床試験においてヘムライブラと止血製剤または凝固因子製剤が併用された例数[30]

		HAVEN3 (BH30071)試験 (N=150)	HAVEN4 (BO39182)試験 (N=48)	HAVEN1 (BH29884)試験 (N=112)	HAVEN2 (BH29992)試験 (N=63)	合計 (N=373)
止血製剤または凝固因子製剤の投与						
例数(%)		89(59.3%)	27(56.3%)	55(49.1%)	15(23.8%)	186(49.9%)
件数		586	108	1241	43	1978
目的	運動前の出血予防	50(33.3%)	17(35.4%)	16(14.3%)	4(6.3%)	87(23.3%)
目的	手術前の出血予防	10(6.7%)	2(4.2%)	13(11.6%)	2(3.2%)	27(7.2%)
目的	出血時の止血	65(43.3%)	20(41.7%)	51(45.5%)	11(17.5%)	147(39.4%)
aPCCの投与						
例数(%)		0	0	29(25.9%)	2(3.2%)	31(8.3%)
件数		0	0	233	2	235
目的	運動前の出血予防	0	0	4(3.6%)	0	4(1.1%)
目的	手術前の出血予防	0	0	2(1.8%)	1(1.6%)	3(0.8%)
目的	出血時の止血	0	0	28(25.0%)	1(1.6%)	29(7.8%)
rFVIIaの投与						
例数(%)		0	1(2.1%)	46(41.1%)	14(22.2%)	61(16.4%)
件数		0	10	993	41	1044
目的	運動前の出血予防	0	0	12(10.7%)	4(6.3%)	16(4.3%)
目的	手術前の出血予防	0	0	11(9.8%)	1(1.6%)	12(3.2%)
目的	出血時の止血	0	1(2.1%)	42(37.5%)	11(17.5%)	54(14.5%)
FVIII製剤の投与						
例数(%)		89(59.3%)	26(54.2%)	3(2.7%)	0	118(31.6%)
件数		585	98	15	0	698
目的	運動前の出血予防*	50(33.3%)	17(35.4%)	0	0	67(18.0%)
目的	手術前の出血予防	10(6.7%)	2(4.2%)	1(0.9%)	0	13(3.5%)
目的	出血時の止血	65(43.3%)	19(39.6%)	2(1.8%)	0	86(23.1%)
新鮮凍結血漿(FFP)/全血の投与						
例数(%)		1(0.7%)	0	0	0	1(0.3%)
件数		1	0	0	0	1
目的	運動前の出血予防	0	0	0	0	0
目的	手術前の出血予防	0	0	0	0	0
目的	出血時の止血	1(0.7%)	0	0	0	1(0.3%)

＊ ヘムライブラ投与開始前にFVIII製剤の定期補充療法を実施していた患者さんにおいて、ヘムライブラ2回目の投与前日まで継続されたFVIII製剤の定期補充療法を含みます。

Q7 トラネキサム酸やデスモプレシン酢酸塩水和物などと併用するときの注意点を教えてください。

A7 ヘムライブラと併用する際のこれらの薬剤の投与量は確立していないため、慎重に投与してください。なお、ヘムライブラとトラネキサム酸を併用した症例は、国際共同第III相臨床試験[HAVEN1(BH29884)試験、HAVEN2(BH29992)試験、HAVEN3(BH30071)試験、HAVEN4(BO39182)試験]、国内第III相試験[AGEHA(JO42003)試験][※1]において報告されていますが、TE・TMAの発現は認められていません[3-7]。また、ヘムライブラとデスモプレシン酢酸塩水和物を併用した症例は、国際共同第III相臨床試験において報告されていません。

トラネキサム酸の【効能又は効果】、【用法及び用量】については各薬剤の電子化された添付文書をご参照ください。

• 以下の薬剤との併用に関しては十分なデータがありません。

・新鮮凍結血漿(FFP)	・トラネキサム酸
・その他凝固因子製剤	・デスモプレシン酢酸塩水和物　等

上記の投与が必要な場合は、止血を達成できると考えられる最低用量から投与を行ってください。

※1：18歳以上の後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験

Q8 ヘムライブラの投与を一時的に中断した後、投与を再開する場合の用法及び用量はどうすればよいですか?

A8 健康成人を対象にヘムライブラを単回投与した第I相臨床試験ではヘムライブラの薬物動態は線形性を示し、$t_{1/2}$はおよそ4-5週間でした[1)]。先天性血友病A患者さん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、$t_{1/2}$は26.8日と推定されました[31)]。線形性を示す薬剤の$t_{1/2}$は投与量と関係しないため、生物学的に利用可能な用量の約97%が体内から排泄されるためには$t_{1/2}$の5倍の時間(ヘムライブラでは約20週間)が必要です。したがって、中断した期間がこれよりも長い場合、初期負荷用量からの投与を検討する必要があります。

Q&A

Q9 インヒビター非保有先天性血友病A患者さんにヘムライブラを投与している際のFVIIIインヒビター発現に関して教えてください。

A9

①FVIII製剤の併用に伴うFVIIIインヒビター発現について

ヘムライブラ投与中に出血が認められた場合は、FVIII製剤を投与する必要があります。その際に、従来のFVIII製剤投与時と同様にFVIIIインヒビターが発現する可能性がありますので、必要に応じてFVIIIインヒビター力価を測定してください。ヘムライブラ投与中のFVIIIインヒビター発現に対する対応については、参照 P.23 **ヘムライブラ投与中のFVIIIインヒビター発現後の対応**の項をご参照ください。

②ヘムライブラ投与によるFVIIIインヒビター発現について

ヘムライブラは、これまで臨床的に意義のあるFVIIIインヒビターの発現が明らかにされた報告はありません。

参考 **臨床試験におけるFVIIIインヒビター発現状況**

ACE001JP試験Part C及びACE002JP試験、HAVEN3（BH30071）試験、HAVEN4（BO39182）試験のインヒビター非保有先天性血友病A患者さん計197例において、5例で試験期間中にFVIIIインヒビターが陽性（0.6BU/mL以上）となる時点が存在しました[2,5,6]。

BH30071試験の3例では、いずれもヘムライブラ投与開始前から陽性であったか、過去にFVIIIインヒビターの保有歴があったことから、ヘムライブラの投与開始によりFVIIIインヒビターの発現が新規に誘導されたものではないと考えられています。

ACE001JP試験Part C及びACE002JP試験の1例では、投与開始後に陽性と判定された時点は陽性判定基準付近の力価が検出された1時点のみであったため、FVIIIインヒビター陽性例には該当しないと考えられています。

ACE001JP試験Part C及びACE002JP試験の他の1例では、投与開始後に陽性の判定が連続的に複数時点で確認されました。検出されたFVIIIインヒビターの力価は低力価（0.6～1.1BU/mL）を維持していたこと、FVIII製剤の投与を受けた際に止血効果が得られFVIIIインヒビター力価の増加も認められなかったことから、検出されたFVIIIインヒビターはFVIII製剤の有効性に影響を与えず、臨床的な意義は小さいと考えられています。

参考 **抗エミシズマブ抗体の発現**

ヘムライブラ投与中に抗エミシズマブ抗体が発現する可能性があります。抗エミシズマブ抗体の発現については、参照 P.19 参照 P.49 **副作用及びリスク**の項をご参照ください。

参考文献

1)承認時評価資料：国内第I相臨床試験(ACE001JP試験)
2)承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験(ACE002JP試験)
3)承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験(BH29884試験)
4)承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験(BH29992試験)
5)承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験(BH30071試験)
6)承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験(BO39182試験)
7)承認時評価資料：国内第III相臨床試験(JO42003試験)
8)Franchini M, et al：Blood Rev 27(4)：179-84, 2013
9)日本血栓止血学会：インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン(2013年改訂版) http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/03_inhibitor_H1_A.pdf(2026年4月27日アクセス)
10)Yoneyama K, et al：Clin Pharmacokinet 57(9)：1123-34, 2018
11)Shima M, et al：N Engl J Med 374(21)：2044-53, 2016
12)Schmitt C, et al：Thromb Haemost 121(3)：351-60, 2021
13)Uchida, N et al：Blood 127(13)：1633-41, 2016
14)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) http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/03_inhibitor_H1_B.pdf(2026年4月27日アクセス)
15)承認時評価資料：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
16)承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験(BH30071試験及びBO39182試験)におけるFVIII製剤の投与状況
17)承認時評価資料：抗エミシズマブ抗体及びFVIIIインヒビター
18)北沢 剛久, 他：生化学 89(3)：325-32, 2017
19)福井 次矢, 他編：今日の治療指針2016年版：医学書院, 東京, 2016
20)承認時評価資料：バイパス製剤との相互作用
21)承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験におけるバイパス止血製剤の投与状況
22)土屋 弘行, 他編：今日の整形外科治療指針　第7版：医学書院, 東京, 2016
23)小林隆夫：産婦人科治療　90：716-20, 2005
24)福井 次矢, 他編：今日の治療指針 2017年版：医学書院, 東京, 2017
25)伊藤 正男, 他編：医学書院医学大辞典　第2版：医学書院, 東京, 2009
26)松本 雅則：モダンメディア62(7)：235-40, 2016 https://www.eiken.co.jp/uploads/modern_media/literature/MM1607_01.pdf(2026年4月27日アクセス)
27)宮川 義隆, 他編：血栓性微小血管症(TMA)診断・治療実践マニュアル：医薬ジャーナル社, 大阪, 2016
28)承認時評価資料：毒性試験
29)Shima M, et al：Blood Adv 1(22)：1891-99, 2017
30)承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験における本剤以外の治療薬の投与状況
31)社内資料：母集団薬物動態解析

ヘムライブラ医薬品リスク管理計画書（RMP）概要

ヘムライブラ12mg, 30mg, 60mg, 90mg, 105mg, 150mgに係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ヘムライブラ皮下注	有効成分	エミシズマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	876349

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（先天性血友病A患者）
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	血栓塞栓症（後天性血友病A患者）	
	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

先天性血友病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

通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動

- 一般使用成績調査（後天性血友病A）

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

▼ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動

- 電子化された添付文書
- 患者向医薬品ガイド

追加のリスク最小化活動

- 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）（先天性血友病A、後天性血友病A）
- 患者への情報提供（ハンドブック等）（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）

※　上記RMP概要中の略称について
- aPCC：活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤
- FVIIa/FX：乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤

最新の医薬品リスク管理計画書（RMP）は、中外製薬株式会社または医薬品医療機器総合機構のホームページをご参照ください。

警告・禁忌を含む注意事項等情報等の改訂に十分ご留意ください。

日本標準商品分類番号	876349

貯　　法：2～8℃保存
＊有効期間：24箇月

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

薬価基準収載

生物由来製品、処方箋医薬品注)

ヘムライブラ®皮下注

HEMLIBRA® emicizumab

エミシズマブ（遺伝子組換え）注

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

12mg
30mg
60mg
90mg
105mg
150mg

	12mg	30mg	60mg
承認番号	30600AMX00261	23000AMX00451	23000AMX00447
薬価収載	2024年11月	2018年5月	2018年5月
販売開始	2024年11月	2018年5月	2018年5月
	90mg	105mg	150mg
承認番号	23000AMX00448	23000AMX00449	23000AMX00450
薬価収載	2018年5月	2018年5月	2018年5月
販売開始	2018年5月	2018年5月	2018年5月

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。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヘムライブラ皮下注12mg	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（0.4mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）注1) 12mg	1バイアル（1.0mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）注1) 30mg	1バイアル（0.4mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）注1) 60mg	1バイアル（0.6mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）注1) 90mg	1バイアル（0.7mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）注1) 105mg	1バイアル（1.0mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）注1) 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）グリコール注2)：0.5mg/mL L-アスパラギン酸：適量					

注1）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。
注2）抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

3.2 製剤の性状

販売名	ヘムライブラ皮下注12mg	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
剤形	注射剤（バイアル）					
性状	無色～微黄色の液					
pH	5.5～6.5					
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1.0		約1.2			

4. 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. 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]

6. 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。

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]

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Ⅷ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Ⅷ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に実施すること。［7.2、17.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

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。

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。

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。

10. 相互作用

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。	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、本剤単独時に比べて本剤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。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 ［1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2参照］		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。

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。

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］

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
免疫系			過敏症
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	

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5μm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うこと。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、7日以内に使用すること。7日以内に使用しない場合は、再度冷蔵保存（2～8℃）することも可能だが、室温での保存は累積7日を超えないこと。

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。

15. その他の注意

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。

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Ⅷ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。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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

〈ヘムライブラ皮下注12mg〉
0.4mL×1バイアル

〈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

*2026年2月改訂（第6版）

詳細につきましては電子化された添付文書をご参照ください。電子化された添付文書の改訂には十分ご留意ください。

製造販売元
中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706　FAX.0120-189-705
〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/
ロシュ グループ

監修：ヘムライブラ適正使用検討委員会（先天性血友病A）

奈良県立医科大学	嶋　緑倫 先生
東京医科大学　臨床検査医学分野　名誉教授／荻窪病院　血液凝固科	福武 勝幸 先生
日本赤十字社　血液事業本部　経営会議委員	松下　正 先生
奈良県立医科大学　輸血部　教授	松本 雅則 先生
	五十音順

製造販売元
中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706　FAX.0120-189-705
〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/
ロシュ グループ

2026年5月改訂
HEM0057.08