# ヘムライブラ®皮下注12 mg
# ヘムライブラ®皮下注30 mg
# ヘムライブラ®皮下注60 mg
# ヘムライブラ®皮下注90 mg
# ヘムライブラ®皮下注105 mg
# ヘムライブラ®皮下注150 mg
# に係る医薬品リスク管理計画書

中外製薬株式会社

（別紙様式２）

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

| | | | |
|---|---|---|---|
| 販売名 | ①ヘムライブラ®皮下注 12 mg<br>②ヘムライブラ®皮下注 30 mg<br>③ヘムライブラ®皮下注 60 mg<br>④ヘムライブラ®皮下注 90 mg<br>⑤ヘムライブラ®皮下注 105 mg<br>⑥ヘムライブラ®皮下注 150 mg | 有効成分 | エミシズマブ<br>（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 |
| 提出年月日 | | 2026年5月27日 | |

## 1.1. 安全性検討事項

| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
|---|---|---|
| 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

後天性血友病 A 患者を対象とした一般使用成績調査

## 3.有効性に関する調査･試験の計画の概要

なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

## 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動

追加のリスク最小化活動

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）

（別紙様式 1）

# 医薬品リスク管理計画書

中外製薬株式会社

| 品目の概要 | | | |
|---|---|---|---|
| 承認年月日 | ②③④⑤⑥2018 年 3 月 23 日<br>① 2024年9月25日 | 薬効分類 | 876349 |
| 再審査期間 | 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：10 年<br>後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制：10 年 | 承認番号 | ①30600AMX00261000<br>②23000AMX00451000<br>③23000AMX00447000<br>④23000AMX00448000<br>⑤23000AMX00449000<br>⑥23000AMX00450000 |
| 国際誕生日 | 2017 年 11 月 16 日 | | |
| 販売名 | ①ヘムライブラ®皮下注 12 mg<br>②ヘムライブラ®皮下注 30 mg<br>③ヘムライブラ®皮下注 60 mg<br>④ヘムライブラ®皮下注 90 mg<br>⑤ヘムライブラ®皮下注 105 mg<br>⑥ヘムライブラ®皮下注 150 mg | | |
| 有効成分 | エミシズマブ（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤形 | ①1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）を 12 mg 含有する注射剤<br>②1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）を 30 mg 含有する注射剤<br>③1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）を 60 mg 含有する注射剤<br>④1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）を 90 mg 含有する注射剤<br>⑤1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）を 105 mg 含有する注射剤<br>⑥1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）を 150 mg 含有する注射剤 | | |
| 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<br>通常，エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/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。<br>・1 回 1.5 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔<br>・1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間の間隔<br>・1 回 6 mg/kg（体重）を 4 週間の間隔<br>・後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制<br>通常，エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 日目に 6 mg/kg（体重），2 日目に 3 mg/kg（体重）を皮下投与し，8 日目から 1 回 1.5 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する。 | | |
| 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<br>・後天性血友病A患者における出血傾向の抑制 | | |

| | |
|---|---|
| 承　認　条　件 | 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。 |
| 備　　考 | 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，用法及び用量に対して，承認事項一部変更承認を取得した。<br><br>本文中，以下のとおり略字を使用している。<br>血液凝固第 VIII 因子：FVIII，血液凝固第 IX 因子：FIX，血液凝固第 X 因子：FX，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，遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（エプタコグアルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤：rFVIIa，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，活性化部分トロンボプラスチン時間：APTT |

| 変更の履歴 |
|---|
| 前回提出日：2026 年 4 月 22 日 |
| 変更内容の概要：<br>医療関係者への情報提供資材（適正使用ガイド）（先天性血友病 A，後天性血友病 A）の改訂（軽微変更） |
| 変更理由：<br>監修医の所属変更及びその他記載整備のため |

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|---|---|
| 血栓塞栓症（aPCC との併用時） | |
| | 重要な特定されたリスクとした理由：<br>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，本剤単剤に比べて本剤とバイパス止血製剤の併用ではトロンビン生成を更に促進させることが示されており，rFVIIa 併用時に比べて aPCC 併用時においてより顕著に認められた。[1)]<br>また，本剤の先天性血友病 A 患者を対象とした国内外臨床試験において，本剤との因果関係が否定できない血栓塞栓症が 0.5%（2/391 例）認められている。いずれも本剤投与中に aPCC を集中的に使用（投与期間が 24 時間を超え，24 時間以内の平均投与量が 100 U/kg を超える投与）された症例であった。<br>以上より，aPCC 由来の FIXa 及び FX が本剤による凝固促進に影響を与え，先天性血友病 A 患者及び後天性血友病 A 患者いずれにおいても，本剤と aPCC の併用により血栓塞栓症を引き起こすおそれがあることから，重要な特定されたリスクとした。<br>1) 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，CTD2.6.2.2.7） |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>【選択理由】<br>使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常のリスク最小化活動<br>電子添文の「1. 警告」，「8. 重要な基本的注意」，「10. 相互作用」，「11.1 重大な副作用」の項に記載。<br>・追加のリスク最小化活動<br>(1) 使用条件の設定<br>(2) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）<br>(3) 患者への情報提供（ハンドブック等）<br>【選択理由】<br>(1) 本剤に関する十分な知識及び，先天性血友病 A については先天性血友病 A 治療に十分な知識・経験を有する医師，後天性血友病 A については後天性血友病 A 診療の知識・経験を有する医師，又はそれらの医師と相談可能な医師のもと，緊急時に十分対応できる医療機関で本剤が適正に投与開始されるよう選択した。<br>(2) (3) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について，情報提供を行うため選択した。 |
| 血栓性微小血管症（aPCC との併用時） | |
| | 重要な特定されたリスクとした理由：<br>本剤の先天性血友病 A 患者を対象とした国内外臨床試験において，本剤との因果関係が否定できない血栓性微小血管症が 0.8%（3/391 例）認められている。いずれも本剤投与中に aPCC を集中的に使用（投与期間が 24 時間を超え，24 時間以内の平均投与量 |

| | |
|---|---|
| | が 100 U/kg を超える aPCC）された症例であった。<br>以上の臨床試験の結果から，機序は明確ではないものの，aPCC 由来の FIXa 及び FX が本剤による凝固促進に影響を与え，先天性血友病 A 患者及び後天性血友病 A 患者いずれにおいても，本剤と aPCC の併用により血栓性微小血管症を引き起こすおそれがあることから，重要な特定されたリスクとした。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>【選択理由】<br>使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常のリスク最小化活動<br>電子添文の「1. 警告」，「8. 重要な基本的注意」，「10. 相互作用」，「11.1 重大な副作用」の項に記載。<br>・追加のリスク最小化活動<br>(1) 使用条件の設定<br>(2) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）<br>(3) 患者への情報提供（ハンドブック等）<br>【選択理由】<br>(1) 本剤に関する十分な知識及び，先天性血友病 A については先天性血友病 A 治療に十分な知識・経験を有する医師，後天性血友病 A については後天性血友病 A 診療の知識・経験を有する医師，又はそれらの医師と相談可能な医師のもと，緊急時に十分対応できる医療機関で本剤が適正に投与開始されるよう選択した。<br>(2) (3) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について，情報提供を行うため選択した。 |
| 免疫原性 | |
| | 重要な特定されたリスクとした理由：<br>本剤の先天性血友病 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 3.5%（14/398 例）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。<br>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。<br>以上より，重要な特定されたリスクとした。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>【選択理由】<br>当該事象に関する情報を幅広く収集し，発現状況の変化を監視する。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常のリスク最小化活動 |

| | |
|---|---|
| | 電子添文の「15. その他の注意」の項に記載。<br>・追加のリスク最小化活動<br>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）<br>(2) 患者への情報提供（ハンドブック等）<br>【選択理由】<br>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について，情報提供を行うため選択した。 |
| 重要な潜在的リスク | |
| 血栓塞栓症（FVIIa/FX との併用時） | |
| | 重要な潜在的リスクとした理由：<br>aPCC 由来の FIXa 及び FX が本剤による凝固促進に影響を与え，本剤と aPCC の併用により血栓塞栓症を引き起こすおそれがあることから，「血栓塞栓症（aPCC との併用時）」を重要な特定されたリスクとした。<br>FVIIa/FX においても，FX が本剤による凝固促進に影響を与え，先天性血友病 A 患者及び後天性血友病 A 患者いずれにおいても，本剤と FVIIa/FX の併用により血栓塞栓症を引き起こす可能性は否定できないことから，重要な潜在的リスクとした。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>【選択理由】<br>使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常のリスク最小化活動<br>電子添文の「1. 警告」，「8. 重要な基本的注意」，「10. 相互作用」，「11.1 重大な副作用」の項に記載。<br>・追加のリスク最小化活動<br>(1) 使用条件の設定<br>(2) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）<br>(3) 患者への情報提供（ハンドブック等）<br>【選択理由】<br>(1) 本剤に関する十分な知識及び先天性血友病 A については先天性血友病 A 治療に十分な知識・経験を有する医師，後天性血友病 A については後天性血友病 A 診療の知識・経験を有する医師，又はそれらの医師と相談可能な医師のもと，緊急時に十分対応できる医療機関で本剤が適正に投与開始されるよう選択した。<br>(2) (3) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について，情報提供を行うため選択した。 |
| 血栓性微小血管症（FVIIa/FX との併用時） | |
| | 重要な潜在的リスクとした理由：<br>機序は明確ではないものの，aPCC 由来の FIXa 及び FX が本剤による凝固促進に影響を与え，本剤と aPCC の併用により血栓性微小血管症を引き起こすおそれがあることから，「血栓性微小血管症（aPCC との併用時）」を重要な特定されたリスクとした。<br>FVIIa/FX においても，FX が本剤による凝固促進に影響を与え，先天性血友病 A 患者及び後天性血友病 A 患者いずれにおいても，本剤と FVIIa/FX の併用により血栓性微小血管症を引き起こす可能性は否定できないことから，重要な潜在的リスクとした。 |

| | |
|---|---|
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>【選択理由】<br>使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常のリスク最小化活動<br>電子添文の「1. 警告」，「8. 重要な基本的注意」，「10. 相互作用」，「11.1 重大な副作用」の項に記載。<br>・追加のリスク最小化活動<br>(1) 使用条件の設定<br>(2) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）<br>(3) 患者への情報提供（ハンドブック等）<br>【選択理由】<br>(1) 本剤に関する十分な知識及び先天性血友病 A については先天性血友病 A 治療に十分な知識・経験を有する医師，後天性血友病 A については後天性血友病 A 診療の知識・経験を有する医師，又はそれらの医師と相談可能な医師のもと，緊急時に十分対応できる医療機関で本剤が適正に投与開始されるよう選択した。<br>(2) (3) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について，情報提供を行うため選択した。 |
| 血栓塞栓症（後天性血友病 A 患者） | |
| | 重要な潜在的リスクとした理由：<br>一般に後天性血友病 A では高齢や長期臥床状態など，血栓塞栓症の様々な危険因子を有する患者が多いことが知られている。また，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り，血栓塞栓症の発現に注意が必要である。<br>後天性血友病 A 患者を対象とした本剤の国内第 III 相臨床試験の主要解析（データカットオフ：2021 年 4 月 23 日）において，深部静脈血栓症が 12 例中 1 例に認められている。本剤と aPCC 併用時の血栓塞栓症は重要な特定されたリスクに，本剤と FVIIa/FX 併用時の血栓塞栓症は重要な潜在的リスクにそれぞれ設定しているが，後天性血友病 A ではこれらに該当しない場合においても血栓塞栓症が発現するおそれがあることから，重要な潜在的リスクに設定した。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>・追加の医薬品安全性監視活動<br>(1) 後天性血友病 A 患者を対象とした一般使用成績調査<br>【選択理由】<br>(1) 一般使用成績調査にて得られた情報を基に使用実態下における当該副作用の発現状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常のリスク最小化活動<br>電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載。 |

| | |
|---|---|
| | ・追加のリスク最小化活動<br>(1) 使用条件の設定<br>(2) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）<br>(3) 患者への情報提供（ハンドブック等）<br>【選択理由】<br>(1) 本剤に関する十分な知識及び後天性血友病 A 診療に知識・経験を有する医師，又はそれらの医師と相談可能な医師のもと，緊急時に十分対応できる医療機関で本剤が適正に投与開始されるよう選択した。<br>(2)(3) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について，情報提供を行うため選択した。 |
| 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 | |
| | 重要な潜在的リスクとした理由：<br>本剤は FVIII と異なり活性化を要さず補因子活性を発揮するため，APTT が過度に短縮する。そのため凝固活性が過大評価される可能性があり，APTT の測定原理に基づく検査値の解釈には注意が必要である。<br>なお，本剤は FVIII インヒビターの影響を受けないため，本剤存在下での FVIII インヒビター力価測定では FVIII インヒビターが検出されない，又は低力価と判定される。<br>血液凝固検査結果の誤った解釈が本剤投与下における出血時の止血治療の選択に影響することにより重大な出血につながるおそれがあることから，重要な潜在的リスクとした。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>【選択理由】<br>使用実態下における当該状況を把握し，新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常のリスク最小化活動<br>電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項に記載。<br>・追加のリスク最小化活動<br>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）<br>(2) 患者への情報提供（ハンドブック等）<br>【選択理由】<br>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について，情報提供を行うため選択した。 |
| ショック・アナフィラキシー | |
| | 重要な潜在的リスクとした理由：<br>本剤の血友病 A 患者を対象とした国内外臨床試験において，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ないが，他のタンパク製剤と同様に，本剤においても発現する可能性は否定できないことから，重要な潜在的リスクとした。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>【選択理由】 |

| | |
|---|---|
| | 当該事象に関する情報を幅広く収集し，発現状況の変化を監視する。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常のリスク最小化活動<br>電子添文の「2. 禁忌」の項に記載。<br>・追加のリスク最小化活動<br>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）<br>(2) 患者への情報提供（ハンドブック等）<br>【選択理由】<br>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について，情報提供を行うため選択した。 |
| 重要な不足情報 | |
| FVIII 製剤との併用時の安全性（先天性血友病 A 患者） | |
| | 重要な不足情報とした理由：<br>本剤の先天性血友病 A 患者を対象とした国内外臨床試験において，本剤投与下での FVIII 製剤との併用の経験は限られている。実臨床下において本剤との併用が想定されるため，FVIII 製剤との併用時の安全性（先天性血友病 A 患者）を重要な不足情報とした。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>【選択理由】<br>当該事象に関する情報を幅広く収集し監視する。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・追加のリスク最小化活動<br>(1) 使用条件の設定<br>【選択理由】<br>(1) 本剤に関する十分な知識及び先天性血友病 A 治療に知識・経験を有する医師のもと，緊急時に十分対応できる医療機関又はこれらの施設と連携可能な医療機関で本剤が適正に投与されるよう選択した。 |

## 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 | |
|---|---|
| | 有効性に関する検討事項とした理由：<br>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を検討することを目的として設定した。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>なし |
| | 調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>なし |

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|---|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要：<br>副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 後天性血友病 A 患者を対象とした一般使用成績調査 | |
| | 【安全性検討事項】<br>血栓塞栓症（後天性血友病 A 患者）<br><br>【目的】<br>後天性血友病 A の症例を対象に，本剤使用時の血栓塞栓症の副作用の発現割合及び発現までの日数を算出し，本剤の使用実態下における血栓塞栓症の発現状況を把握することを目的とする。<br><br>【実施計画】<br>調査期間：2022 年 8 月 1 日～2028 年 1 月 31 日<br>症例登録期間：2022 年 8 月 1 日～2025 年 7 月 31 日<br>なお，登録期間内に目標登録例数を達成した場合は，その時点で登録を終了とする。<br>観察期間：本剤投与開始から本剤投与終了後 4 週間（最大，本剤投与開始から 24 カ月間）<br>予定症例数：登録症例数として 150 例（安全性解析対象症例として 140 例）<br><br>【実施計画の根拠】<br>観察期間設定根拠<br>FVIII が回復した本剤投与終了後も一定期間，血栓塞栓症のリスクが考えられることを踏まえ，本剤の消失半減期として 4 週間を加えた期間を本調査の観察期間とすることで，調査の目的である本剤使用時の血栓塞栓症の有害事象及び副作用の発現の観察を達成することが可能と判断した。なお，本剤投与期間の情報を長期に収集することを目的に，投与が継続している症例においては，最大で本剤投与開始後 24 カ月まで観察することとする。<br><br>症例数設定根拠<br>市販後の本剤における血栓塞栓症の副作用発現割合を，国内第 III 相臨床試験（JO42003）の主要解析（データカットオフ：2021 年 4 月 23 日）における本剤投与群の血栓塞栓症発現割合と同等の 8.3%（1 例/12 例）と仮定する。このとき，安全性解析対象症例として 140 例を収集することにより，95%信頼区間幅が 9.9（4.3-14.2）%となり，10%を下回る精度で確認可能となる。なお，脱落例を考慮して，登録症例数として 150 例とした。<br><br>【節目となる予定の時期及びその根拠】<br>安全性定期報告書提出時：本調査の進捗状況等を確認し，安全性定期報告時にその状況等について報告するため。<br>中間解析時点：調査票 50 例の再調査完了後に安全性上の問題点を確認するため。<br>本調査の最終報告書の作成時：最終報告書にて，本調査における安全性に関する評価を行うため。<br><br>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 |

| | |
|---|---|
| | 評価の結果，本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には，手順書に従い，使用上の注意改訂等の措置を行なう。 |

## 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| |
|---|
| なし |

## 4. リスク最小化計画の概要

| 通常のリスク最小化活動 |
|---|
| 通常のリスク最小化活動の概要：<br>電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 使用条件の設定 |

【安全性検討事項】
血栓塞栓症（aPCC との併用時），血栓性微小血管症（aPCC との併用時），血栓塞栓症（FVIIa/FX との併用時），血栓性微小血管症（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），血栓塞栓症（後天性血友病 A 患者）

【目的】
本剤に関する十分な知識及び血友病治療に十分な知識・経験を有する医師のもと，緊急時に十分対応できる医療機関で本剤が適正に投与開始されるよう，使用条件の設定を行う。

【具体的な方法】
1. インヒビター保有先天性血友病 A 患者に本剤を使用する医療機関
・ 施設要件
以下の要件を満たす施設に使用を制限する。
＜本剤を投与開始する施設（以下，導入施設）＞
- 医師要件を満たす医師が在籍する施設
- 本剤の安全対策に協力可能な施設
- rFVIIa が使用可能な施設
- 本剤と aPCC 又は FVIIa/FX との併用投与にあたって必要な血液凝固検査等が実施可能な施設
- 血栓塞栓症，血栓性微小血管症に対する適切な処置を行うことが可能な施設，又はこれらの施設と連携可能な施設

＜導入施設で本剤開始後に本剤を投与する施設（以下，フォロー施設）＞
- 医師要件を満たす医師が在籍する施設
- 本剤の安全対策に協力可能な施設
- rFVIIa が使用可能な施設
- 通常診療時及び本剤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することが可能な施設

・ 医師要件
以下の要件を満たす医師に使用を制限する。
＜導入施設＞
- 本剤に関する十分な知識を有する医師
- 先天性血友病 A 治療に十分な知識・経験を有する医師

＜フォロー施設＞
- 本剤に関する十分な知識を有する医師

2. インヒビター非保有先天性血友病 A 患者に本剤を使用する医療機関
・ 施設要件
以下の要件を満たす施設に使用を制限する。
- 医師要件を満たす医師が在籍する施設
- 本剤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，又は

| | |
|---|---|
| | これらの施設と連携可能な施設<br>・　医師要件<br>以下の要件を満たす医師に使用を制限する。<br>・　本剤に関する十分な知識を有する医師<br>・　先天性血友病 A 治療に知識・経験を有する医師<br><br>3.　後天性血友病 A 患者に本剤を使用する医療機関<br>・　施設要件<br>以下の要件を満たす施設に使用を制限する。<br>・　医師要件を満たす医師が在籍する施設<br>・　本剤の安全対策に協力可能な施設<br>・　rFVIIa が使用可能な施設<br>・　本剤投与下で FVIII 活性及びインヒビター力価を，遅滞なく適切な測定によってモニタリングをすることが可能な施設<br>・　本剤と aPCC 又は FVIIa/FX との併用投与にあたって必要な血液凝固検査等が実施可能な施設<br>・　血栓塞栓症，血栓性微小血管症に対する適切な処置を行うことが可能な施設，又はこれらの施設と連携可能な施設<br>・　本剤投与中の出血に対して rFVIIa で止血が困難な場合，適切な処置を行うことが可能な施設，又はこれらの施設と連携可能な施設<br><br>・　医師要件<br>以下の要件を満たす医師に使用を制限する。<br>・　本剤に関する十分な知識を有する医師<br>・　後天性血友病 A 診療の知識・経験を有する医師，又はそれらの医師と相談可能な医師<br><br>・　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<br>MRが納品前に必ず施設を訪問の上，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する。ただし，医療機関の訪問規制などがある場合には，オンライン面談等の代替手段を用いて実施する。<br>使用条件を満たす医師からの処方であることを確認するため，薬局にて「連絡カード」を提示するよう患者に指導することを依頼する。<br><br>・　流通管理<br>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，本剤の適正使用を担保する。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する。<br>・　施設及び医師要件が確認されている。<br>・　MR による事前説明がなされている。<br><br>・　卸店への協力依頼<br>本剤納入前に十分な情報提供を確実に行うため，本剤初回納入について卸店の協力を得て流通管理を実施する。<br>・　施設要件の確認，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本剤を納入する。<br><br>・　薬局への協力依頼<br>本剤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る。本剤の安全対策が徹底される体制を構築するため，本剤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本剤を納 |

| | |
|---|---|
| | 入する。また，患者が所持する「連絡カード」の種類と処方された止血製剤との整合性及び使用条件を満たす医師からの処方であることを確認したうえで，本剤を交付するよう依頼する。<br><br>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】<br>評価の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査終了時<br>実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，実施方法の変更等を検討する。 |
| 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） | |
| | 【安全性検討事項】<br>血栓塞栓症（aPCC との併用時），血栓性微小血管症（aPCC との併用時），免疫原性，血栓塞栓症（FVIIa/FX との併用時），血栓性微小血管症（FVIIa/FX との併用時），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<br><br>【目的】<br>・　ヘムライブラ適正使用ガイド（先天性血友病 A 編，後天性血友病 A 編）<br>医療従事者に対して，臨床試験等における副作用概況，投与前・投与中の注意事項等に関する情報等を提供することにより，本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に，情報提供を行う。<br><br>【具体的な方法】<br>(1) 納入時に MR が提供・説明し，資材の活用を依頼する。<br>(2) PMDA ホームページ及び企業ホームページに掲載する。<br><br>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】<br>評価の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査終了時<br>実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，配布方法等実施方法の変更及び追加の資材作成等を検討する。 |
| 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） | |
| | 【安全性検討事項】<br>血栓塞栓症（aPCC との併用時），血栓性微小血管症（aPCC との併用時），免疫原性，血栓塞栓症（FVIIa/FX との併用時），血栓性微小血管症（FVIIa/FX との併用時），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<br><br>【目的】<br>・　ヘムライブラ皮下注ハンドブック（先天性血友病 A インヒビター保有編，先天性血友病 A インヒビター非保有編，後天性血友病 A 編）<br>患者やその家族に対して，本剤による治療の注意事項，副作用の初期症状と対処等に関する情報等を提供することにより，本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に，情報提供を行う。 |

| | |
|---|---|
| | ・　ヘムライブラ連絡カード（先天性血友病 A インヒビター保有編，先天性血友病 A インヒビター非保有編，後天性血友病 A 編）<br>本剤投与中の出血時の対応に関する情報を，緊急時に受診した医療機関へ提供することにより，本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に，連絡カードを交付し情報提供を行う。また，連絡カードの種類と処方された止血製剤との整合性及び使用条件を満たす医師による本剤の処方であることを調剤時に確認できるように，常に最新の担当医の情報を記入し，医療機関の受診及び薬局にて処方箋提出の際に提示する。<br><br>【具体的な方法】<br>(1) 納入時に MR が提供・説明し，医療従事者に対して資材の活用を依頼する。<br>(2) PMDA ホームページ及び企業ホームページに掲載する。<br>(3) 必要に応じて，本剤投与開始前に，医療従事者から患者やその家族へ情報提供する。<br><br>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】<br>評価の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査終了時<br>実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，配布方法等実施方法の変更及び追加の資材作成等を検討する。 |

## 5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
| 市販直後調査（インヒビター保有先天性血友病 A） | 該当せず | 2018 年 11 月 21 日 | 終了 | 作成済（2018 年 12 月提出） |
| 市販直後調査（後天性血友病 A） | 該当せず | 2022 年 12 月 19 日 | 終了 | 作成済（2023 年 1 月提出） |
| 先天性血友病 A 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験から継続する製造販売後臨床試験（ACE002JP 試験） | 本剤の初回製造販売承認取得日まで ACE002JP 試験を継続している先天性血友病 A 患者 | 安全性定期報告書提出時 | 終了 | 作成済（2021 年 2 月提出） |
| インヒビター保有先天性血友病 A 患者を対象とした一般使用成績調査 | 本剤販売開始以降 2019 年 6 月 30 日までの間に本剤を初回投与開始したすべての症例（約 100 例） | 安全性定期報告書提出時<br>中間解析時<br>最終報告書作成時 | 終了 | 作成済（2025 年 7 月提出） |
| インヒビター非保有先天性血友病 A 患者を対象とした特定使用成績調査 | 登録症例数として 80 例 | 安全性定期報告書提出時<br>最終報告書作成時 | 終了 | 作成済（2023 年 3 月提出） |
| 後天性血友病 A 患者を対象とした一般使用成績調査 | 登録症例数として 150 例（安全性解析対象症例として 140 例） | 安全性定期報告書提出時<br>中間解析時<br>最終報告書作成時 | 実施中 | 最終解析から 6 カ月以内 |

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
|---|---|---|---|---|
| 先天性血友病 A 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験から継続する製造販売後臨床試験（ACE002JP 試験） | 本剤の初回製造販売承認取得日まで ACE002JP 試験を継続している先天性血友病 A 患者 | 安全性定期報告書提出時 | 終了 | 作成済（2021 年 2 月提出） |

## 5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|---|---|---|
| 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供（インヒビター保有先天性血友病 A） | 2018 年 11 月 21 日 | 終了 |
| 市販直後調査による情報提供（後天性血友病 A） | 2022 年 12 月 19 日 | 終了 |
| 使用条件の設定 | 安全性定期報告書提出時<br>再審査終了時 | 実施中 |
| 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） | 安全性定期報告書提出時<br>再審査終了時 | 実施中 |
| 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） | 安全性定期報告書提出時<br>再審査終了時 | 実施中 |