2026年5月改訂版

CHUGAI

Roche ロシュ グループ

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

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

● 後天性血友病A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) 注意ー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、社名ロゴや資材のサムネイル、DI表を最新のものへと差し替えました。

はじめに

本適正使用ガイドは、ヘムライブラを後天性血友病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、先天性血友病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

初回納入前

施設要件及び医師要件の確認 → 参照 P.5

ご使用の前に

対象患者さんの選択
〇効能又は効果
〇投与禁忌・特定の背景を有する患者さん
〇その他注意すべき事項　など
→ 参照 P.4、9

- 適
- 不適
  →他の治療法を検討してください

適 →

投与開始日・投与量の決定 → 参照 P.10

ヘムライブラ投与前の患者さん指導 → 参照 P.16

投与開始後

ヘムライブラ投与開始

ヘムライブラ導入にあたってのモニタリング留意事項 → 参照 P.11

出血が疑われた際の対応 → 参照 P.17

副作用のモニタリング → 参照 P.23

在宅自己注射を実施する場合 → 参照 P.21

投与終了

ヘムライブラ投与終了 → 参照 P.13

目次

1 後天性血友病A患者さんの治療にあたって …… 3

1-1 効能又は効果、用法及び用量…… 4

1-2 ヘムライブラ投与におけるリスク最小化活動 …… 5

ヘムライブラ導入にあたってのモニタリング体制…… 6

1-3 ヘムライブラ投与にあたって…… 9

ヘムライブラ投与に際する注意事項 …… 9

ヘムライブラの投与方法 …… 10

ヘムライブラ導入にあたってのモニタリング留意事項…… 11

患者さんへの説明…… 16

1-4 ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応 …… 17

出血時の対応…… 17

バイパス止血製剤併用時の参考情報 …… 19

1-5 ヘムライブラ在宅自己注射について …… 21

在宅自己注射実施時の留意事項…… 21

在宅自己注射への移行手順…… 21

薬剤交付時における連絡カードの確認 …… 22

1-6 副作用及びリスク …… 23

血栓塞栓症…… 23

血栓性微小血管症…… 27

抗エミシズマブ抗体の発現(免疫原性) …… 29

注射部位反応…… 31

ショック・アナフィラキシー…… 31

2 臨床成績 ……33

3 副作用頻度一覧 ……34

4 Q&A ……35

5 参考文献 ……37

6 ヘムライブラ医薬品リスク管理計画書(RMP)概要 ……38

Drug Information ……39

後天性血友病A患者さんの治療にあたって

1

1　効能又は効果、用法及び用量 …… P.4

後天性血友病Aにおけるヘムライブラの効能又は効果、用法及び用量に関連する注意に関する情報です。

2　ヘムライブラ投与におけるリスク最小化活動 …… P.5

ご施設で後天性血友病A患者さんに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。

3　ヘムライブラ投与にあたって …… P.9

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、ヘムライブラの血液凝固系検査への影響、投与終了の判断基準、患者さんへの指導内容などについてまとめています。

4　ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応 …… P.17

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。

5　ヘムライブラ在宅自己注射について …… P.21

ヘムライブラ在宅自己注射を実施する場合の手順や注意事項をまとめています。

6　副作用及びリスク …… P.23

ヘムライブラの副作用やリスクに関する情報です。

効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果

● 後天性血友病A患者における出血傾向の抑制

用法及び用量

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。

〈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。

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。

参照 P.9 **ヘムライブラ投与にあたって**の項をご参照ください。

投与終了基準を参考の上、個々の患者のリスクファクターや治療経過を考慮して投与終了を判断してください。

参照 P.11 **ヘムライブラ導入にあたってのモニタリング留意事項**の項をご参照ください。

ヘムライブラ投与におけるリスク最小化活動

以下に該当する場合は、改めてそれぞれの適応症に対してヘムライブラをご使用になる医師、並びにご施設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。
・先天性血友病A治療のためにヘムライブラを使用しており、新たに後天性血友病A治療に対してヘムライブラを使用する場合
・後天性血友病A治療のためにヘムライブラを使用しており、新たに先天性血友病A治療に対してヘムライブラを使用する場合

後天性血友病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
- rFVIIaが使用可能な施設
- ヘムライブラ投与下で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
- ヘムライブラと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
- 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、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

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
- 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

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

ヘムライブラは在宅自己注射が実施される場合があり※、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。

※ 参照 P.21 **在宅自己注射への移行手順**の項をご参照ください。

ヘムライブラ導入にあたってのモニタリング体制

後天性血友病Aにおける本剤の使用にあたっては、血中エミシズマブ中和下でのモニタリングが必須です。

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。ヘムライブラによる治療を開始するにあたっては、ヘムライブラ投与下及び投与終了後6カ月間*は、抗エミシズマブイディオタイプ抗体を使用し、血中エミシズマブ中和下でFVIII活性及びFVIIIインヒビター力価の測定を実施する必要があります。

＊　ヘムライブラ投与終了後6カ月間（消失半減期の約5倍の期間に相当）は、エミシズマブが血中に残存しており、血液凝固系検査へ影響を及ぼす可能性があります。

参照 P.11 ヘムライブラの血液凝固系検査への影響については、**ヘムライブラ導入にあたってのモニタリング留意事項**の項をご参照ください。

血中エミシズマブ中和下での測定が必要な理由

検査項目名	詳細
• FVIII活性 • FVIIIインヒビター力価測定	• FVIII活性 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。 ※血中エミシズマブ中和下ではヘムライブラの凝固能は反映していませんが、内因性のFVIII活性は反映しています。 • FVIIIインヒビター力価測定 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。

血中エミシズマブ中和下でのモニタリングを実施するための方法

以下の❶あるいは❷のいずれかの方法により、モニタリングを実施してください。また、以下の測定プログラム及び試薬提供による測定を希望の先生は、弊社MRにお問い合わせください。

❶エスアールエルによる測定プログラムへの参加により測定 参照 P.7

❷弊社からの試薬（抗エミシズマブイディオタイプ抗体）の提供により各医療機関にて測定 参照 P.8

ヘムライブラ投与におけるリスク最小化活動

❶株式会社エスアールエルによる測定プログラムへの参加により測定

弊社を介して、血中エミシズマブ中和下にてFVIII活性及びFVIIIインヒビター力価を測定することが可能です。

STEP 1　問い合わせ（医療機関から弊社MRへ）
弊社担当MRへお問い合わせください。担当MRより、測定プログラムについて説明します。

STEP 2　参加申込書提出（医療機関から弊社MRへ）
測定プログラムについてご理解の上、参加申込書を弊社担当MRへ提出してください。

7暦日

STEP 3　測定依頼キット送付（株式会社エスアールエルから医療機関へ）
参加申込書のご提出後、7歴日で株式会社エスアールエルより医療機関へ測定依頼キットが送付されます。

STEP 4　検体回収・測定（株式会社エスアールエル）
測定依頼キットが医療機関へ届きましたら、検体を作製してください。株式会社エスアールエルが検体を回収し、測定します。

7歴日以内

STEP 5　結果の返送（株式会社エスアールエルから医療機関へ）
検体回収から7歴日以内で株式会社エスアールエルより医療機関へ結果が返送されます。

❷弊社からの試薬（抗エミシズマブイディオタイプ抗体）の提供により各医療機関にて測定

弊社を介して、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エミシズマブを中和することで、「FVIII活性*やFVIIIインヒビター力価」などのAPTTの測定原理に基づく検査項目が測定できます。各医療機関で検査を実施いただくため、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。

❶株式会社エスアールエルによる測定プログラムへの参加により測定での対応が困難な場合にご検討ください。

＊ 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）を反映するものではなく、内因性のFVIII活性を反映しております。

STEP 1	**提供依頼** （医療機関から弊社MRへ）	弊社MA本部員・MRへお問い合わせください。弊社より、試薬の提供について説明し、提供依頼書の申請WEBページを案内します。
STEP 2	**提供依頼書提出** （医療機関から弊社へ）	試薬の提供についてご理解の上、提供依頼書をWEB上にて提出してください。
STEP 3	**弊社での確認** （弊社から運輸会社へ）	申請された提供依頼書を弊社にて確認し、弊社より運輸会社へ試薬の発送を依頼します。
STEP 4	**試薬発送** （運輸会社から医療機関へ）	運輸会社より医療機関へ試薬が発送されます。

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。 先天性血友病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（先天性血友病A編）をご確認ください。
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。
	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）。
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[*3]	□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。
バイパス止血製剤[*2]による止血治療		□投与なし □rFVIIa	□aPCC □FVIIa/FX	→止血治療にrFVIIaを使用できる患者さんでは、aPCC、FVIIa/FXを使用することは避けてください。rFVIIaを使用できない場合、aPCC、FVIIa/FXは止血ができると考えられる最低用量を使用してください。

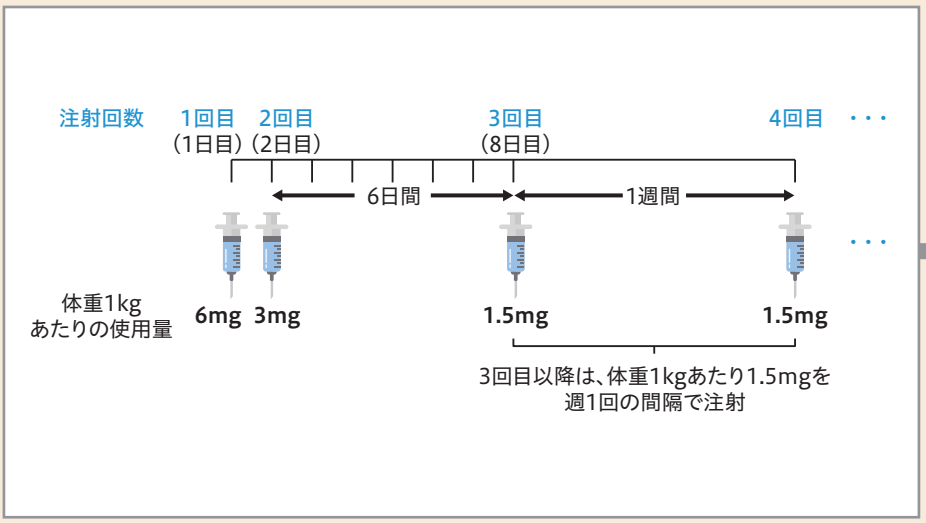
＊1　ホルモン避妊薬、子宮内避妊器具、バリア法（周期法は除く）など
＊2　活性型血液凝固第VII因子（エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤：rFVIIa
　　活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤：aPCC
　　乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤：FVIIa/FX
＊3　後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験［AGEHA（JO42003）試験］[7]では、ヘムライブラ初回投与前にaPCC、FVIIa/FXを使用していた患者さんは24時間のウォッシュアウト期間を設けていました。

ヘムライブラの投与方法

投与スケジュールと投与量

以下のイメージ図を参考に投与してください。

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。



ヘムライブラの投与を終了／中止した場合、**中止後6カ月間はバイパス止血製剤による定期輸注を行わない**でください。

凝固能に関する検査結果及び患者さんの状態を考慮して、適切な時期に投与を終了してください。

参照 P.11 **ヘムライブラ導入にあたってのモニタリング留意事項**の項をご参照ください。

ヘムライブラ投与にあたって

ヘムライブラ導入にあたってのモニタリング留意事項

ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査

(1)ヘムライブラは、血液凝固系検査に影響を及ぼします。

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及び投与終了後6カ月間は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/青年患者さん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)[8]。

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では、APTTを凝固能モニタリングとして使用できません。ただし、血漿中エミシズマブ濃度の低下を検知するため、APTTを適宜測定してください。

ヘムライブラ投与下及び投与終了後6カ月間は、APTTは過度に短縮するため、凝固能のモニタリングとして使用することはできませんが、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を適宜測定しその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。

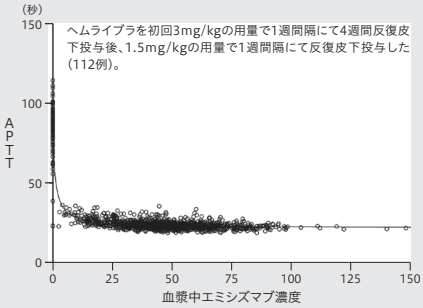
＊　基準値範囲内の延長であっても、血漿中エミシズマブ濃度が低下し、効果が減弱している可能性があります。

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)。

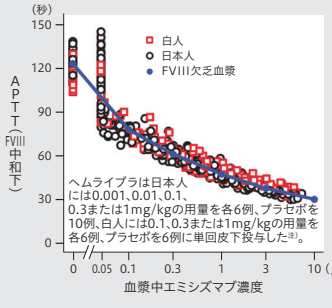
DIC、VK欠乏症、大量出血、抗凝固剤の混入(検体へのヘパリンの混入など)による影響など：血漿中エミシズマブ濃度が著減していない場合でも、FVIII以外の凝固因子欠乏・阻害によりAPTTの延長が認められる可能性があります。

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[8]



<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[9]



<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.29 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。

8）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。
9）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) 血漿中エミシズマブ濃度の低下が疑われる場合は、血漿中エミシズマブ濃度測定が可能です。

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し、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することが可能です（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、その検体で測定を請けることも可能です）。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。

〈血漿中エミシズマブ濃度測定フロー概要〉

注）ヘムライブラの【用法及び用量】は以下の通りです。
【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。

ヘムライブラ投与にあたって

ヘムライブラ投与終了の判断基準

ヘムライブラは投与終了の判断が必要です。

後天性血友病Aでは、免疫抑制療法による寛解または自然寛解により内因性FVIII活性が回復するため、過凝固リスクを最小化するために、国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験]では、ヘムライブラの投与終了基準を設定しています。

ヘムライブラ投与にあたっては、FVIII活性(血中エミシズマブ中和下)等の定期的な測定により患者の凝固能を適時モニタリングし、以下の国内第III相試験[AGEHA(JO42003試験)]における投与終了基準も参考にしたうえで、個々の患者の状態(止血の状態、出血リスク、血栓リスク、免疫抑制療法への反応性やFVIII活性の推移等)に応じて、適切な時期に投与を終了してください。

国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験]におけるヘムライブラ投与終了基準[7)]

ヘムライブラの投与日時点で、以下の①、②の両方の基準を満たした場合には、投与を終了することとした。

①FVIII活性が50IU/dL超に達している*

免疫抑制療法が奏効しFVIII活性が回復してきた際に、正常範囲上限値(150IU/dL)以上となった症例が複数例報告されていることから、FVIII活性が回復する際の過凝固リスクに注意が必要と考えられる。そのため過凝固リスクを最小化するため、FVIII活性が正常範囲下限値(50IU/dL)超となったことが確認できた時点を設定した。

＊　血中エミシズマブ中和下凝固一段法による中央測定結果であること
血液凝固因子製剤の検査系への影響を考慮し、血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過した後に採取された検体によるもののみとする

②直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過している

直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与後72時間の経過観察を行い、止血の完了を判断した後にエミシズマブ投与を終了することとした。

ヘムライブラ投与中の凝固能モニタリング

ヘムライブラ投与中は血中エミシズマブ中和下でモニタリングを実施してください。

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]で実施した検査スケジュールは以下のとおりでした。本剤の投与に際しては、以下の内容を参考に定期的にモニタリングを実施してください。

国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験]における検査スケジュール[7)]

検査項目	免疫抑制療法			
	実施している場合	実施していない場合		
	ヘムライブラ投与開始から投与終了まで	ヘムライブラ投与開始から4週まで	ヘムライブラ投与開始後5～8週まで	ヘムライブラ投与開始後9週以降
• FVIII活性[*1] • FVIIIインヒビター力価[*1]	1回/1週	1回/1週	1回/1週[*2]	1回/1週[*3]

＊1　血中エミシズマブ中和下
＊2　治験責任(分担)医師の判断により、検査頻度を1回/2週まで減らすことができる。
＊3　治験責任(分担)医師の判断により、検査頻度を1回/4週まで減らすことができる。

参照 P.6 モニタリング体制については、**ヘムライブラ導入にあたってのモニタリング体制**の項をご参照ください。

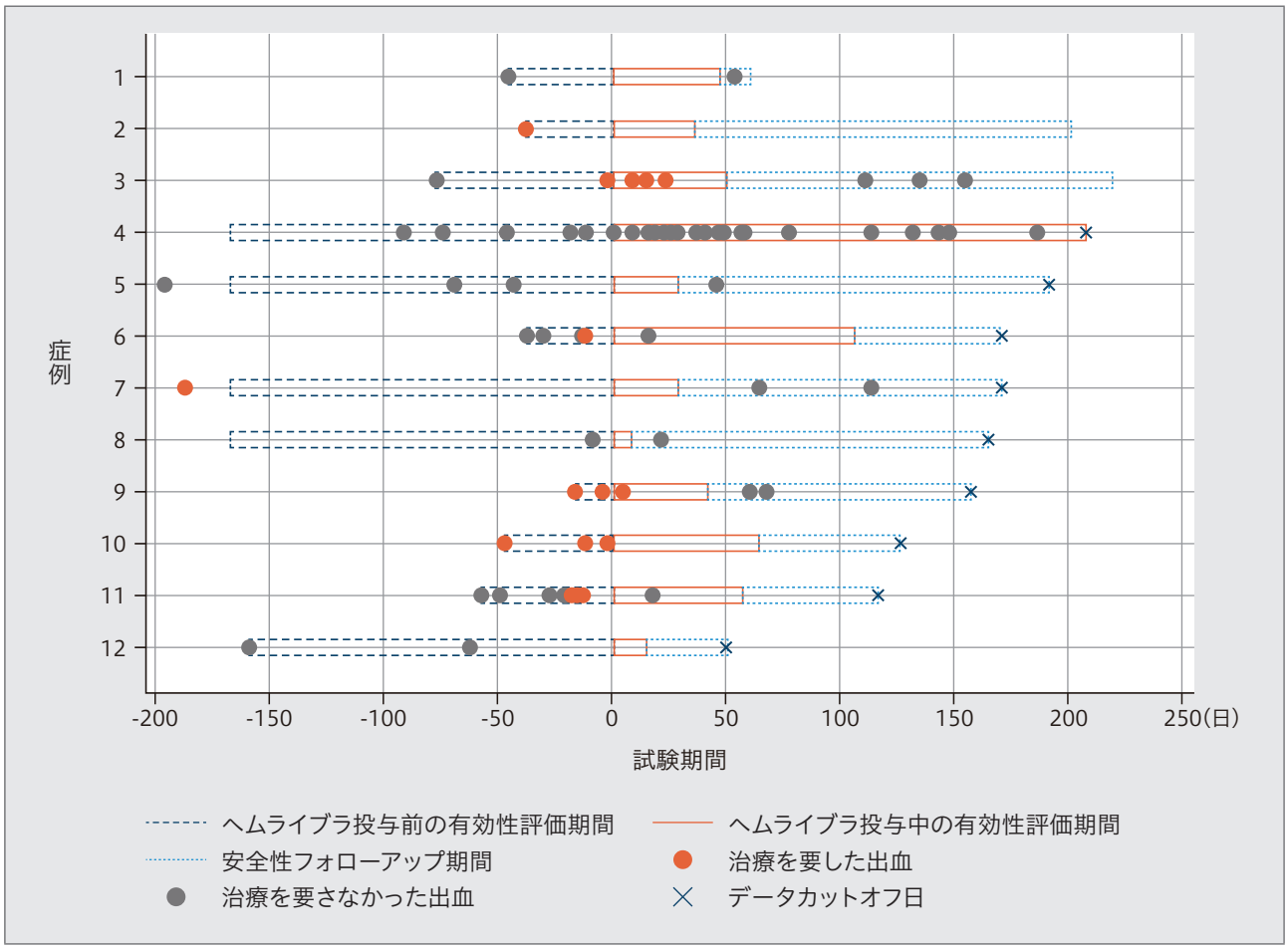
参考 国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験]における検査スケジュール[7)]

	ヘムライブラ投与前	ヘムライブラ投与開始～投与終了	ヘムライブラ投与終了後
FVIII活性[*1] FVIIIインヒビター力価[*1]	規定なし	1回/1週[*2]	1回/1週(投与終了後1～4週) 1回/4週(投与終了後5～25週)
APTT PT-INR	規定なし	1回/1週(1～2週) 1回/2週(3～8週) 1回/4週(9～24週) 1回/8週(25～48週) 1回/12週(49週以降)	1回/2週(投与終了後1～4週) 1回/4週(投与終了後5～25週)
Dダイマー F1+2 フィブリノーゲン	規定なし	1回/1週(1～2週) 1回/2週(3～8週) 1回/4週(9週以降)	1回/1週(投与終了後1～4週) 1回/4週(投与終了後5～25週)
血小板数	7日前～投与日	1回/1日(1、2、3、5日) 1回/1週(2～4週) 1回/2週(5～8週) 1回/4週(9週以降)	1回/1週(投与終了後1～4週) 1回/4週(投与終了後5～25週)

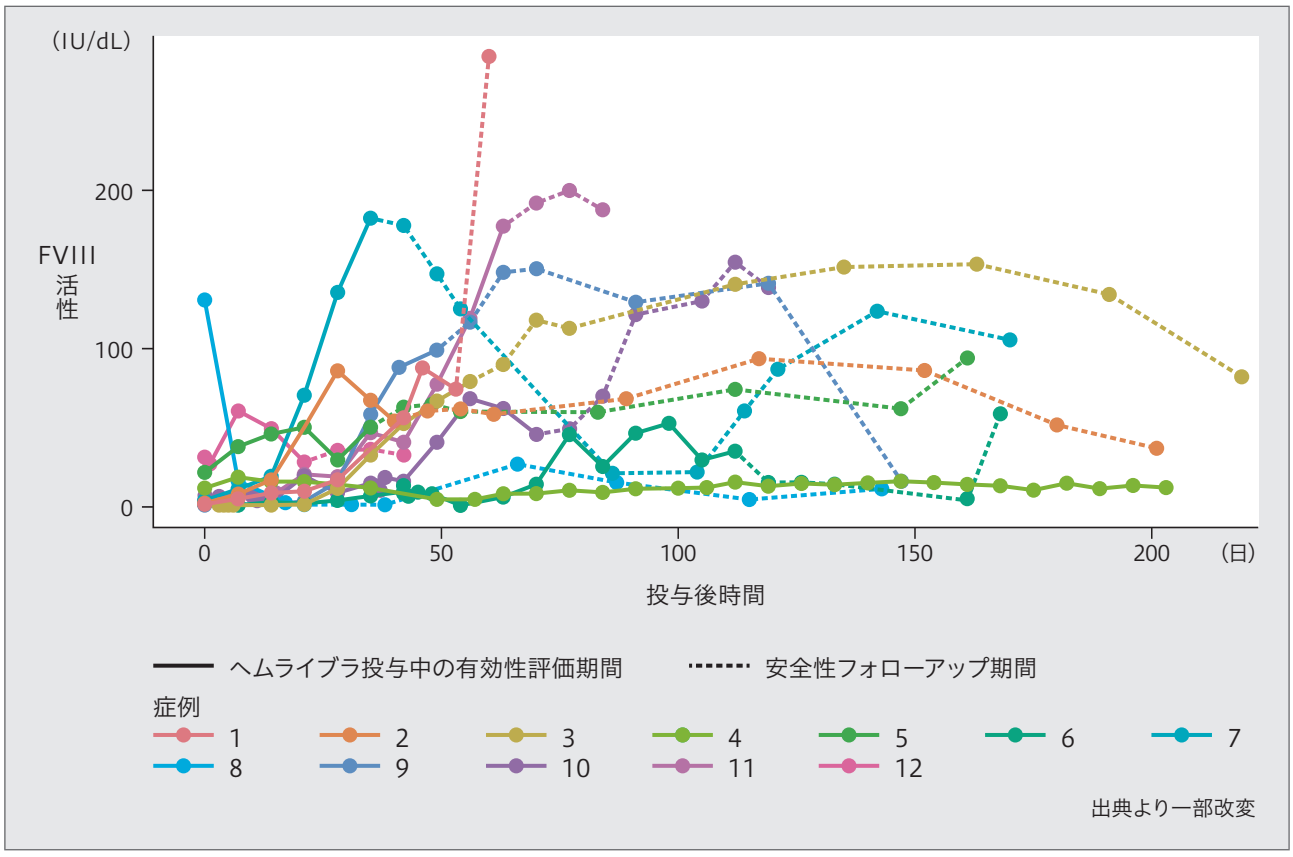
＊1　血中エミシズマブ中和下
＊2　免疫抑制療法を実施していない場合、治験責任(分担)医師の判断により、検査頻度をヘムライブラ投与開始後5～8週は1回/2週まで、9週以降は1回/4週まで減らすことができる。

ヘムライブラ投与にあたって

参考 国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験][§]における出血のドットプロット[7)]



参考 国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験][§]におけるFVIII活性(血中エミシズマブ中和下凝固一段法)[7)]



§ 2021年4月23日データカットオフ時点

患者さんへの説明

ヘムライブラ投与開始前に、以下の患者さん向け資材を活用のうえ指導をお願いいたします。

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)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、予想される副作用等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。

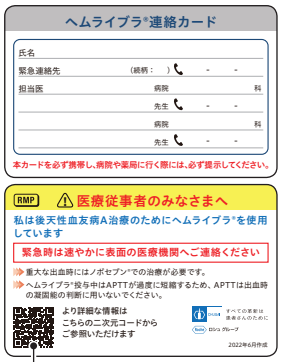
- 後天性血友病Aとヘムライブラの概略
- ヘムライブラの副作用
- ヘムライブラの留意事項

(2)連絡カード(ヘムライブラ皮下注ハンドブックに添付)

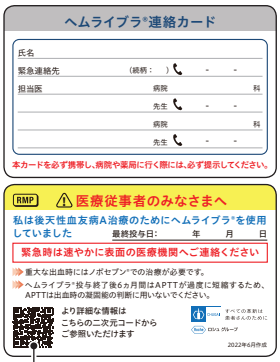
「連絡カード」は、ヘムライブラ投与中であること及び投与終了後6カ月以内であることを医療従事者に伝え、適切な処置を実施していただくための情報となります。

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。

投与中の患者さん向け



投与終了後の患者さん向け



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

- 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、ヘムライブラの投与中及び投与終了後6カ月間は必ず携帯すること。
- 医療機関や薬局に行く際には、必ず提示すること。

ヘムライブラ投与中に出血が疑われた際の対応

出血時の対応

出血時の初期対応

出血が疑われた際は、出血の原因・症状などに応じて適切な処置を行ってください。

- 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.18 **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。
- ヘムライブラ投与下及び投与終了後6カ月間は、APTTが過度に短縮するため、APTTは出血時の凝固能の判断に用いないでください。

参照 P.11 **ヘムライブラ導入にあたってのモニタリング留意事項**の項をご参照ください。

出血時の二次対応(rFVIIaの投与により止血効果が十分でない場合)

やむを得ずaPCCまたはFVIIa/FXを使用する必要がある場合、以下の注意事項を参照の上ご対応ください。

- 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[10]。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。

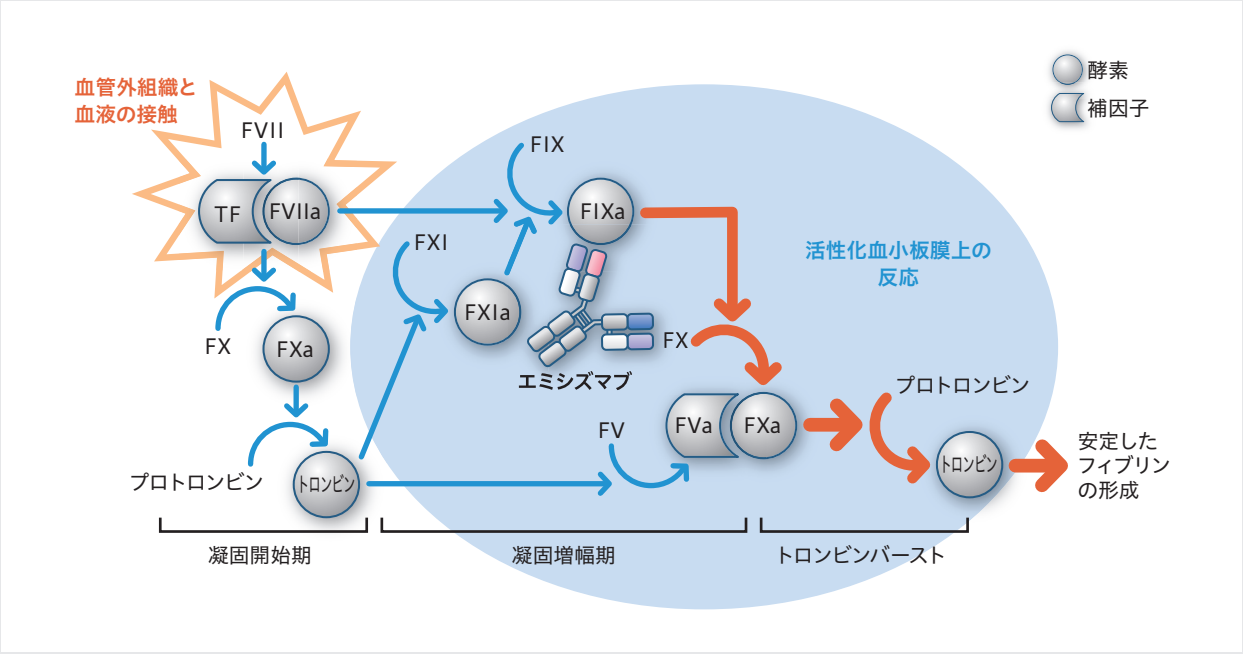
参照 P.11 **ヘムライブラ投与下における血液凝固系検査**の項をご参照ください。

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。

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**[11)]

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）



11）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[12]。

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[12]。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[#1]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[13)]。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)]、このうち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

#1　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患者を対象とした国内第III相臨床試験[7)]**

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
§　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[14)]

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。

ヘムライブラ在宅自己注射について

在宅自己注射実施時の留意事項

在宅自己注射導入にあたっては、極めて慎重に判断いただきますようお願いします。

後天性血友病Aでは、免疫抑制療法による寛解または自然寛解により内因性FVIII活性が正常化し、症例によっては正常値以上に増加することが知られています。FVIII活性の正常化後もヘムライブラの投与を継続することで過凝固の恐れがあるため、在宅自己注射の適用については、極めて慎重に判断するとともに、在宅自己注射へ移行する場合もFVIII活性等を遅滞なくモニタリングする必要があります。
ヘムライブラの在宅自己注射を行うことが可能と判断される場合であっても、必ず定期的に血中エミシズマブ中和下でのFVIII活性、FVIIIインヒビターをモニタリングしてください。下記のとおり、国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験]では、少なくとも4週間に1回の頻度で検査が実施されていたため、当該検査スケジュールも参考に、患者の状態に応じた対応を検討してください。

国内第III相臨床試験[AGEHA(JO42003)試験]における検査スケジュール[7)]

検査項目	免疫抑制療法			
	実施している場合	実施していない場合		
	ヘムライブラ投与開始から投与終了まで	ヘムライブラ投与開始から4週まで	ヘムライブラ投与開始後5～8週まで	ヘムライブラ投与開始後9週以降
• FVIII活性[*1] • FVIIIインヒビター力価[*1]	1回/1週	1回/1週	1回/1週[*2]	1回/1週[*3]

＊1　血中エミシズマブ中和下
＊2　治験責任(分担)医師の判断により、検査頻度を1回/2週まで減らすことができる。
＊3　治験責任(分担)医師の判断により、検査頻度を1回/4週まで減らすことができる。

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極めて慎重に検討し、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取扱説明書を読む機会を設けている。

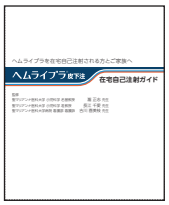
在宅自己注射への移行例

在宅自己注射への移行方針決定
↓
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。

在宅自己注射ガイド



デジタルパンフまたはDVD

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。

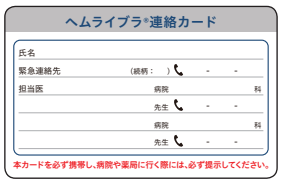
参照 P.13 ヘムライブラの投与終了の判断基準は、**ヘムライブラ投与終了の判断基準**の項をご参照ください。

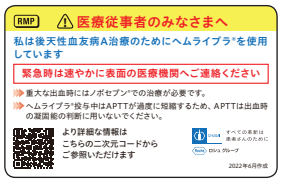
薬剤交付時における連絡カードの確認

「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。
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する情報にもなります。
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.16 **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。

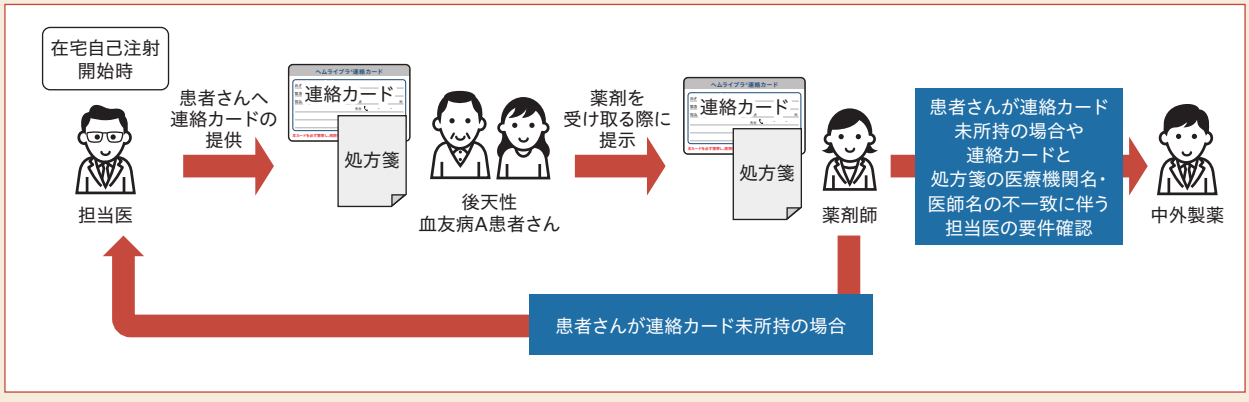
連絡カード〈投与中の患者さん向け〉





また、ヘムライブラの適正使用のために、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



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

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。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[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*。

§　2021年4月23日データカットオフ時点
＊　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。

参照 P.17 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)[15)]

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)[10、15)]

急性PTEの治療にあたっては、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[16)]

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

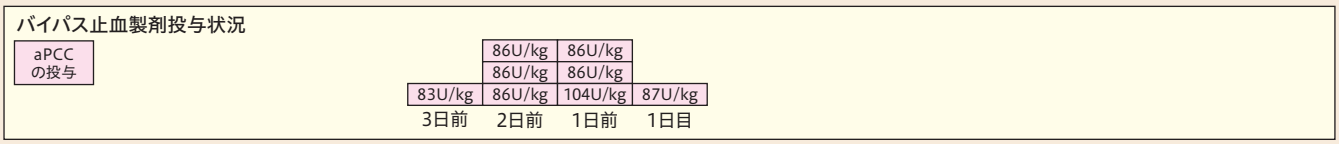
一般に後天性血友病Aでは高齢や長期臥床状態など、血栓塞栓症の様々な危険因子を有する患者が多いことが知られています。また、後天性血友病AにおいてはFVIIIインヒビターの消失に伴いFVIII活性が正常化し、症例によっては正常値以上に増加する場合があり、血栓塞栓症の発現に注意が必要です[9)]。

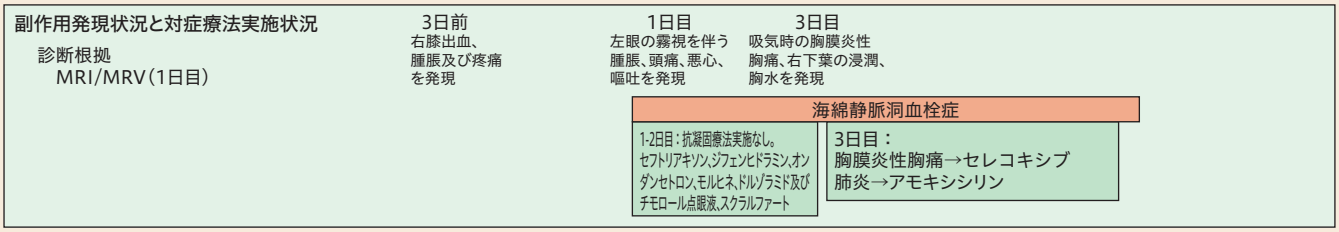
副作用及びリスク

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

参照 P.17 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。

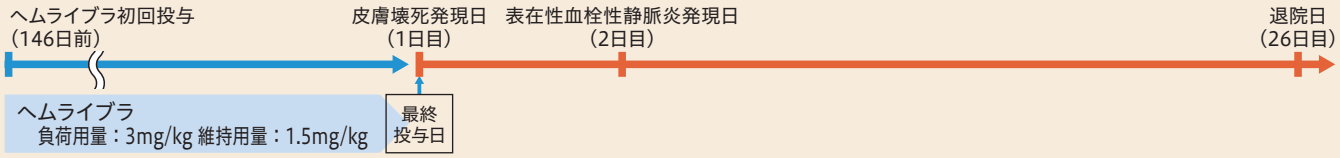
報告国	海外	患者情報	20歳代/男性	原疾患名	インヒビター保有先天性血友病A
副作用名	海綿静脈洞血栓症			事象転帰	回復
合併症/既往歴	関節痛(右膝関節)、薬物過敏症(バンコマイシン、モルヒネ)、関節障害(右肩関節、右膝関節、両側肘関節、両側足関節)/菌血症、虫垂炎				
報告医コメント	治験薬及び併用薬(aPCC)との関連あり				

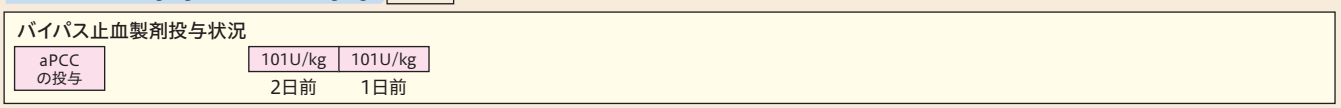




検査項目		1日目			2日目				3日目	4日目	5日目	6日目		15日目
		04:42	06:33	18:30	00:30	06:30	13:00	21:55	05:35	04:00	05:50	04:40		14:38
PT	sec	–	36.0	20.7	17.8	16.7	14.9	14	14.4	15.5	15.6	13.8		–
APTT	sec	–	105	51	45	42	37	36	35	34	33	34		–
フィブリノーゲン	mg/dL	–	<35	43	54	77	109	152	214	471	693	759		–
Dダイマー		–	128	>128	67.32	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。

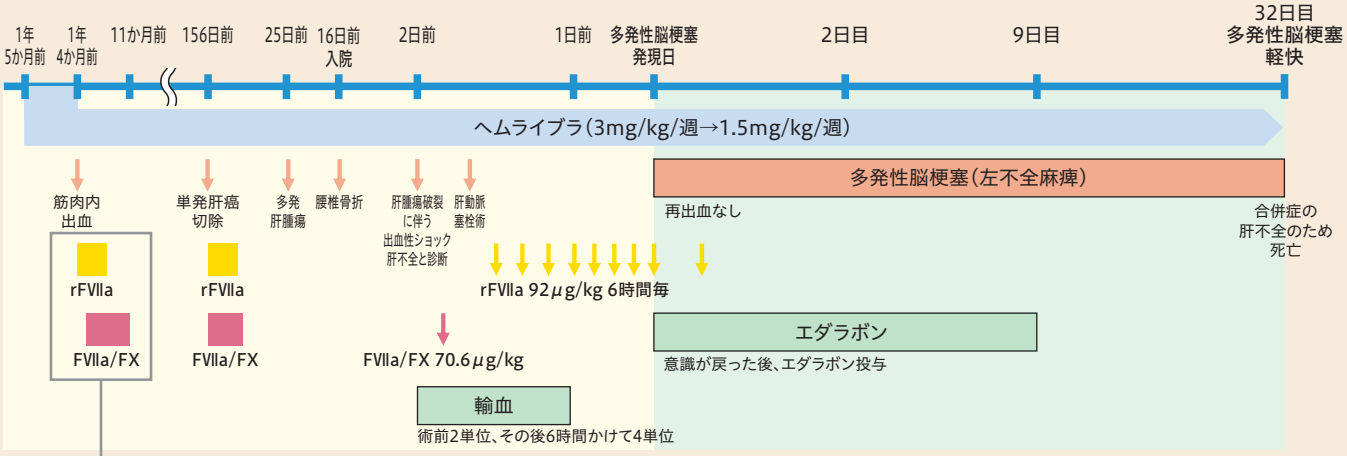
2日前:
・右膝に腫脹・熱感、皮膚変化を伴う出血性関節症を認めてaPCC投与。
1日前:
・右すねの出血に対してaPCC投与(前回の投与から24時間後)。
1日目:
・右すねを数時間冷却し、冷却していた右すねの変化に気付いた。
・身体的診察より、右すねの広汎性皮膚壊死及び左ふくらはぎの限局性皮膚壊死と診断された。
・ヘムライブラ及びaPCCの投与を中止。
2日目:
・入院した。
・下肢の超音波検査により、深部血栓や動脈血栓は認められず、右の伏在静脈の表在性血栓が認められた。
PT:12.5sec、APTT:20.5sec、フィブリノーゲン:1.99g/L、Dダイマー:3929、第V因子ライデン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

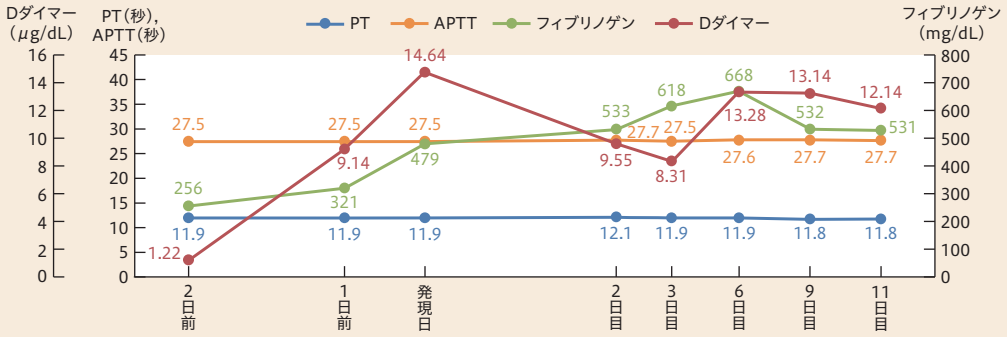
紹介する症例は臨床経過の一部を抜粋しています。また、全ての症例が同様の経過を示すわけではありませんのでご注意ください。

参考症例（国内市販後症例より）

参照 P.17 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。

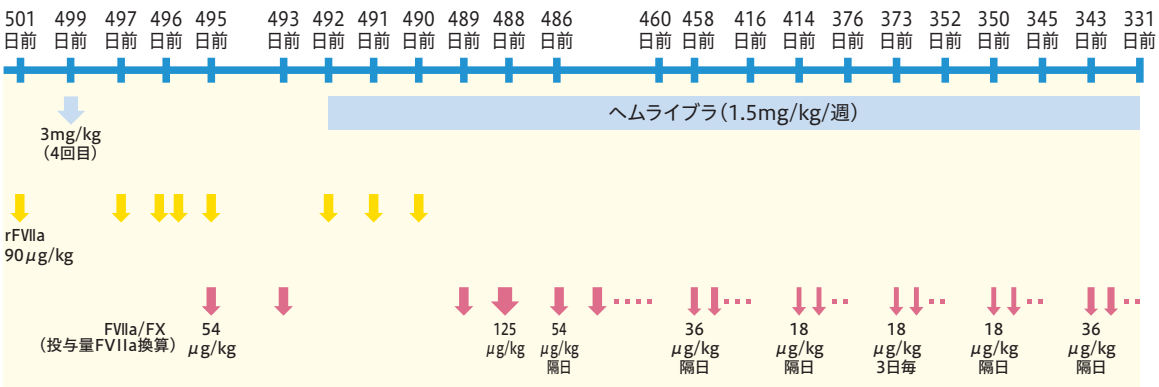
患者情報	40歳代/男性	原疾患名	インヒビター保有先天性血友病A
副作用名	多発性脳梗塞	事象転帰	軽快
合併症/既往歴	C型肝炎（SVR達成）、肝細胞癌/膀胱癌		
報告医コメント	出血性ショックに対する速やかな止血が必要と判断し、過去の治療経験を踏まえてFVIIa/FX製剤を優先的に投与した。 多発性脳梗塞についてはヘムライブラ投与・FVIIa/FX製剤併用と、発現した事象との関連が時間的に否定できないことから、因果の可能性ありと考える。他の要因として、腫瘍に伴うトルーソー症候群、出血性ショックの影響が考えられる。		





＊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。

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

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)]。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[*]。

§　2021年4月23日データカットオフ時点

＊　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。

参照 P.17 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。

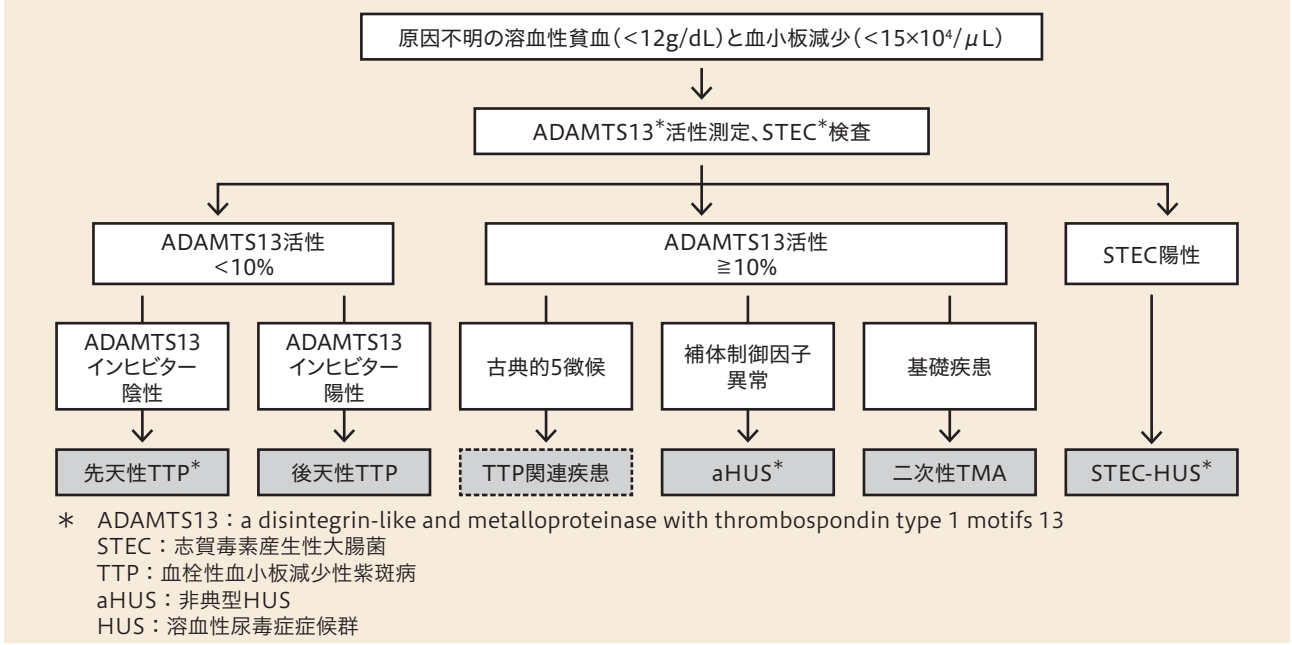
TMAと疑わしい患者さんに対しては、原因不明の溶血性貧血(<12g/dL)と血小板減少(<15×10^4/μL)が認められた場合には、血漿交換療法をご考慮ください。なお、回復後のヘムライブラ再開の可否は、個々の患者さんの状態に応じて慎重にご判断ください。

参考　**TMAとは**[17、18)]

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[19,20]

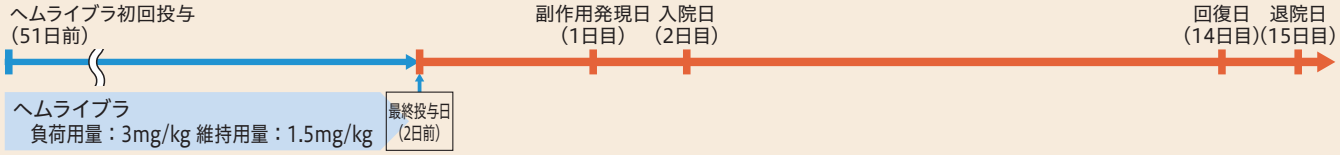


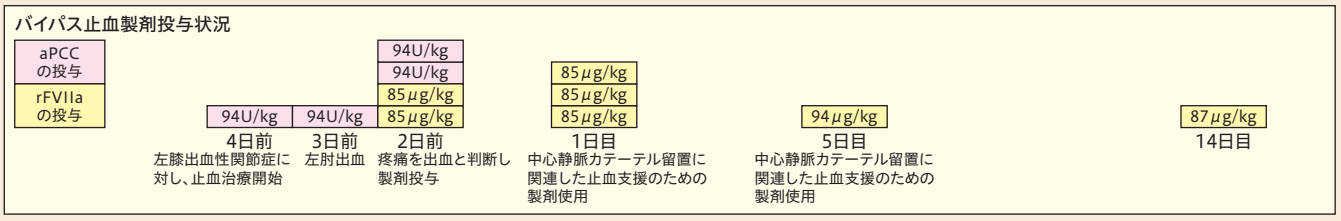
＊ ADAMTS13：a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13
STEC：志賀毒素産生性大腸菌
TTP：血栓性血小板減少性紫斑病
aHUS：非典型HUS
HUS：溶血性尿毒症症候群

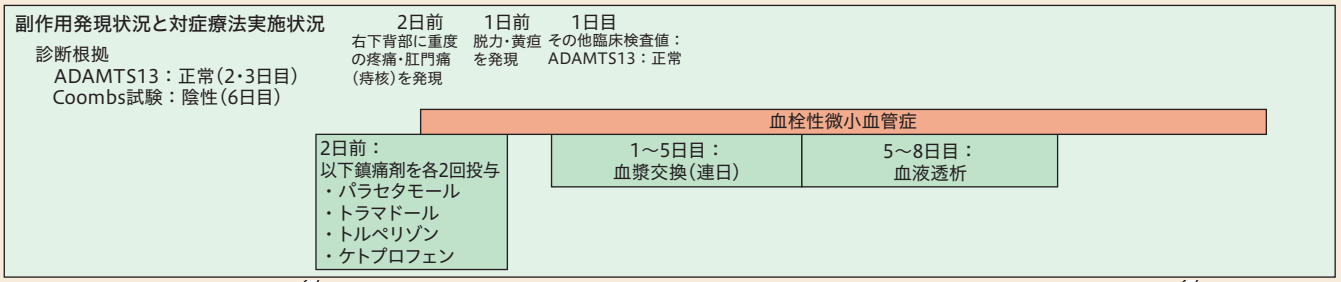
参考症例(国際共同第III相臨床試験[HAVEN1(BH29884)試験]より)

参照 P.17 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発現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[21)]

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

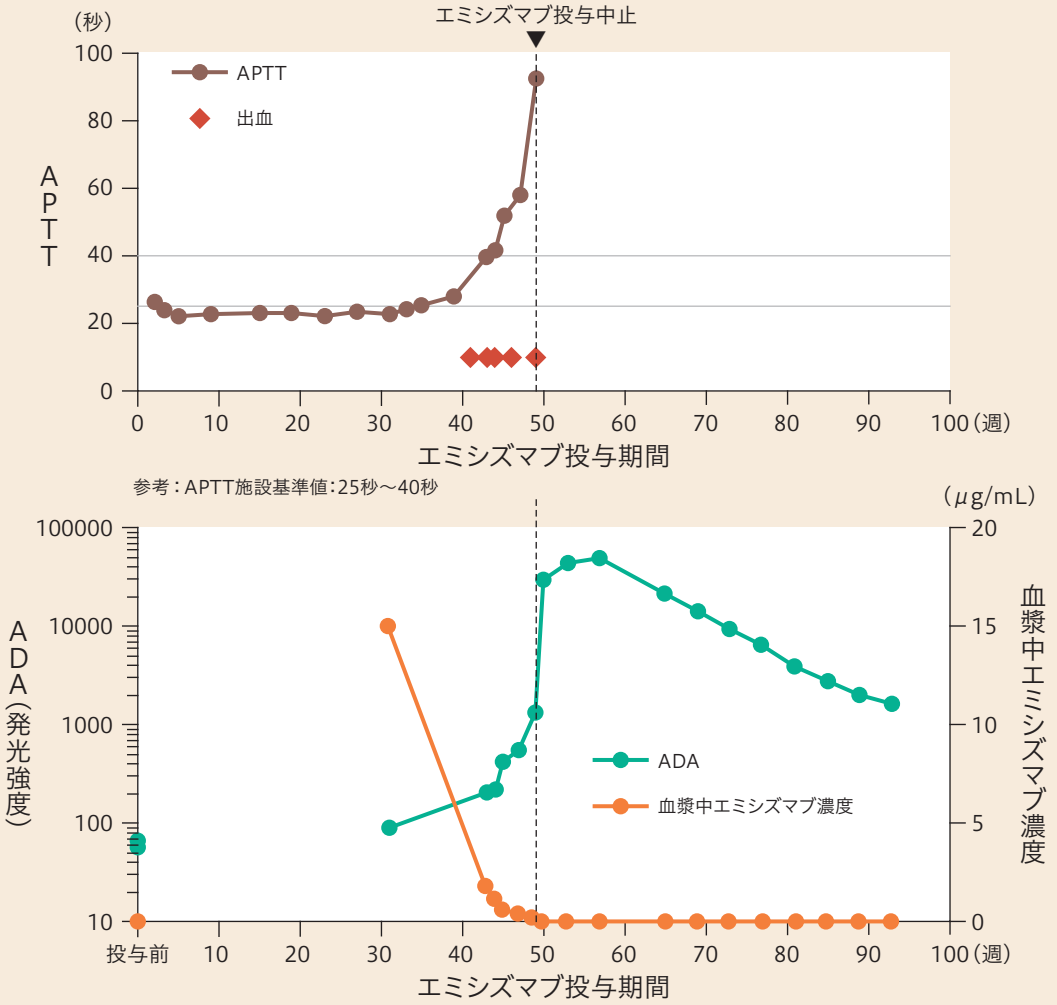
ヘムライブラ投与中に以下のような所見が認められた場合は、血漿中エミシズマブ濃度が低下している可能性があるため、血漿中エミシズマブ濃度の測定をご検討ください。なお、血漿中エミシズマブ濃度測定については、弊社MRへご連絡ください。

・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

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]。

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。

§ 2021年4月23日データカットオフ時点
* 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

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。

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。

後天性血友病Aの成人患者を対象とした国内第III相臨床試験（JO42003試験）[AGEHA試験][7)]

7）承認時評価資料：国内第III相臨床試験（JO42003試験）

コホート1[※1]

主要解析は、以下のすべての条件が満たされた時点で実施することが事前に規定されていた。
1）コホート1に最低10例が登録されている。
2）コホート1の3例以上がヘムライブラ投与終了基準に該当後、安全性フォローアップ（ヘムライブラ投与終了後24週間）を完了または安全性フォローアップ期間中に治験を中止している。
3）コホート1において1度でもヘムライブラの投与を受けた10例がヘムライブラ投与終了／中止、ヘムライブラ投与を24週間以上継続、または治験中止のいずれかに到達している。

※1：免疫抑制療法実施が困難な容態と判断された18歳以上の後天性血友病A患者を対象としたコホート2は、予定患者数1例以上とされたが、主要解析のデータカットオフ時点では登録者はいなかった。
※2：安全性フォローアップ期間はヘムライブラ投与終了/中止後24週間とした。

2021年4月23日データカットオフ時点での症例数

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

ヘムライブラ投与量：1日目に6mg/kg（体重）、2日目に3mg/kg（体重）、8日目から1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与した。投与終了／中止基準に該当するまで又は試験中止まで投与を継続した。

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

解析計画：患者数設定は統計学的根拠に依らず、患者登録の実現性に依存したものであり、後天性血友病A患者の数が非常に限られていることを考慮して決定した。有効性解析対象集団は、ヘムライブラの投与を少なくとも1回受けたすべての患者とした。治療を要した出血及び大出血についての出血率は、それぞれ治療を要した出血及び大出血の回数と定義された。治療を要した出血回数として、治療を要した出血の年間出血率の平均値の変化、治療を要した出血の年間出血率が投与前と比較して減少または0を維持した患者の割合、治療を要した出血及び治療を要した大出血がみとめられた患者の割合を評価することとした。出血の定義は、ISTH SSCのFVIII/FIX小委員会により定義された基準[22, 23]をもとに定められ、ヘムライブラの先天性血友病Aにおける臨床開発プログラムで用いた、標準化された出血の定義を使用することとした。
大出血の定義は、次のいずれかの条件を満たす場合とした。
・生命を脅かす出血
・重要な領域又は臓器における症候性出血
・2g/dL以上のヘモグロビン濃度の低下、または2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を伴う出血
出血症状継続期間については、出血の種類ごとに、ヘムライブラ投与開始後の有効性評価期間で発現した出血の症状継続期間を各観察期間で割った割合を算出した。その他の有効性に関する評価項目に対しては、記述統計に基づき結果変数の種類（連続変数及び分類変数）に応じて適切な統計量を用いて要約することとした。イベントの発現件数が少ない場合は、集計は実施しない場合があるとした。統計学的な仮説検定は行わなかった。

ヘムライブラ投与開始から投与終了基準を満たすまで（またはデータカットオフ日のいずれか早い方）の評価期間［中央値（範囲）：44.5日（8～208日）］では、12例中2例（16.7%）で治療を要した出血が発現し、治療を要した大出血は発現しませんでした。診断日または初回出血日のいずれか早い方（最大本剤投与開始から24週間前）からヘムライブラ投与開始日までの評価期間［中央値（範囲）：68.0日（17～168日）］では、12例中6例（50.0%）で治療を要した出血が発現し、その6例全例で治療を要した大出血が発現しました。治療を要した出血の年間出血率（回/年）において、ヘムライブラ投与開始前と比較して本剤投与開始後で減少あるいは0を維持したのは、12例中11例（91.7%）でした。

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[24)]。

Q3 後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相臨床試験において、ヘムライブラと併用した免疫抑制剤の使用状況を教えてください。

A3 本試験ではヘムライブラ投与開始日に100%(12/12例)が免疫抑制剤を投与していました。ヘムライブラ投与終了基準を満たした時点では100%(11/11例)が免疫抑制剤を投与しており、ヘムライブラ投与開始時の免疫抑制剤の投与量より減少していた患者の割合は90.9%(10/11例)、ヘムライブラ投与前から不変であった患者の割合は9.1%(1/11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相臨床試験においてヘムライブラと併用した免疫抑制剤の使用状況[7)]

期間		投与状況
ヘムライブラ投与前(12例)		100%(12/12例)で実施
❶ヘムライブラ投与開始日(12例)		100%(12/12例)で実施 内訳 ・プレドニゾロン※1またはヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム※2 ▶75.0%(9/12例) ・プレドニゾロン※1またはヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム※2及びシクロホスファミド水和物※2 ▶16.7%(2/12例) ・プレドニゾロン※1またはヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム※2及びシクロスポリン※2 ▶8.3%(1/12例)
❷ヘムライブラ投与終了基準	満たした患者(11例) ヘムライブラ投与終了基準を満たした時点	100%(11/11例)で実施 内訳 ・❶の投与量より減少 ▶90.9%(10/11例) ・❶の投与量から不変 ▶9.1%(1/11例)
	満たさなかった患者(1例)	1/1例で実施 ・❶の投与量より減少(主要解析のデータカットオフ日時点) ▶1/1例
❸最終観察時または主要解析のデータカットオフ日のいずれか早い日(12例)		83.3%(10/12例)で実施 内訳 ・❷の投与量と同じまたはそれ以下の投与量で実施 ▶66.7%(8/12例) ・❶の投与量より減少(投与終了基準を満たさなかった上述の1例) ▶8.3%(1/12例) ・プレドニゾロン※1投与量は減少したが、❷以降にシクロホスファミド水和物※2の投与を開始 ▶8.3%(1/12例)

※1：プレドニゾロンの使用にあたっては薬剤の電子化された添付文書をご参照ください。
※2：後天性血友病Aまたは凝固因子の障害による出血性素因に対して国内未承認です。使用にあたっては各薬剤の電子化された添付文書をご参照ください。

Q4 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。

A4 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※1、HAVEN2(BH29992)試験※2、HAVEN3(BH30071)試験※3、HAVEN4(BO39182)試験]※4、国内第III相試験[AGEHA(JO42003)試験]※5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。

- 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。

※1：12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
※2：12歳未満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
※3：12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
※4：12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
※5：18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

Q5 妊婦・授乳婦への投与経験はありますか?

A5 妊婦・授乳婦を対象とした臨床試験は行っておりません。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してください。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られています。また、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。本剤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。

Q6 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?

A6 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。後天性血友病A患者さんを対象とした国内第III相試験[AGEHA(JO42003)試験]では、下記のとおり規程していました[7]。下記を参考にご指導ください。

▶規定日から3日以内にできるだけ早く投与を行ってください。これを過ぎてしまった場合は、次回の規定の投与日に投与し、本来のスケジュールによる投与を再開してください。

Q7 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。

A7 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。

参照 P.17 **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rFVIIa製剤をご使用ください。**

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。ご希望の先生は弊社担当者までお問い合わせください。

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)Schmitt C, et al：Thromb Haemost 121(3)：351-60, 2021
9)Uchida, N et al：Blood 127(13)：1633–41, 2016
10)福井 次矢, 他編：今日の治療指針2016年版：医学書院, 東京, 2016
11)北沢 剛久, 他：生化学 89(3)：325-32, 2017
12)承認時評価資料：バイパス製剤との相互作用
13)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
14)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
15)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
16)小林隆夫：産婦人科治療　90：716-20, 2005
17)福井 次矢, 他編：今日の治療指針 2017年版：医学書院, 東京, 2017
18)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
19)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)
20)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
21)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
22)Mahlangu J, et al：Blood 123(3)：317-25, 2014
23)Blanchette VS, et al：J Thromb Haemost 12(11)：1935-9, 2014
24)承認時評価資料：毒性試験

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（後天性血友病A）

群馬大学医学部附属病院　血液内科　講師　小川 孔幸 先生
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
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
HEM0174.05