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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，
中外製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

中外製薬株式会社

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

（エミシズマブ（遺伝子組換え））

［インヒビターを保有する先天性血友病Ａ］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

目次

頁

1.5.1 序文 3
1.5.1.1 血友病 A の定義，疫学，診断及び臨床症状 3
1.5.1.2 FVIII インヒビター保有血友病 A 患者に対する治療の現状 4
1.5.1.3 二重特異性抗体による FVIII 補因子機能の代替（本薬の創製） 5
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 非臨床開発の経緯 5
1.5.2.1.1 薬効薬理試験及び安全性薬理試験 5
1.5.2.1.2 薬物動態試験 6
1.5.2.1.3 毒性試験 6
1.5.2.2 臨床開発の経緯 7
1.5.2.2.1 国内における臨床開発 7
1.5.2.2.2 海外における臨床開発 8
1.5.3 申請製剤，申請効能以外の開発の概略 8
1.5.4 開発の経緯図 10
1.5.5 参考文献 11

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 序文

エミシズマブ（遺伝子組換え）は，中外製薬株式会社（以降，申請者）で創製された活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）と血液凝固第 X 因子（FX）に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体（抗 FIXa 及び抗 FX モノクローナル抗体）である。エミシズマブは FIXa 及び FX と結合することで血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の機能を代替する補因子活性を発現すると考えられ，FVIII の機能低下又は完全欠損を呈する血友病 A 患者の出血部位において FIXa による FX の活性化を促進し，その下流の血液凝固反応を促進させる（詳細は2.4.1参照）[1)2)]。エミシズマブ皮下注（以降，本剤）は，FVIII に対するインヒビター（同種抗体）を保有する患者においても，頻回の静脈投与が必要なバイパス製剤の定期投与と比べ，週1回の皮下投与で出血を予防でき，患者の負担を大幅に軽減し得る新規の薬剤である。

本剤の有効性及び安全性は，12歳以上のインヒビター保有血友病 A 患者を対象とした国際共同試験，12歳未満のインヒビター保有血友病 A 小児患者（12歳以上17歳以下で体重が40 kg 未満の患者を含む）を対象とした国際共同試験，及び日本人血友病 A 患者を対象とした国内試験において確認されたことから，申請者はエミシズマブを含有する皮下注射用製剤を新有効成分含有医薬品として，「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」を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。また，海外においても，同患者への投与を適応とした承認申請を国内と同時期に予定している。

1.5.1.1 血友病 A の定義，疫学，診断及び臨床症状

(1) 血友病 A の定義及び疫学

先天性血友病 A は，FVIII の先天的欠損又は機能不全に起因する生涯にわたる出血性疾患である。

FVIII をコードする遺伝子は X 染色体上に存在し，遺伝子異常は X 連鎖劣性遺伝により発現するため，発症患者の99%以上は男性である。有病率は，およそ男子の出生5,000人あたり1人，又は全出生児10,000人あたり1人である[3)-6)]。人種差は報告されておらず，世界血友病連盟の2015年度の報告[7)]では，各国における血友病 A の登録患者数は，日本で4,986人，米国で14,175人，英国で6,390人，フランスで5,581人，ドイツで3,768人，ロシアで5,801人，中国で11,837人，ブラジルで9,912人であった。同報告内で FVIII のインヒビターを保有する患者数は，日本で112人，英国で218人，フランスで113人，ドイツで114人，ロシアで215人，ブラジルで279人であった。

(2) 血友病 A の診断及び臨床症状

血友病 A では，出血時間や血小板数，プロトロンビン時間は正常であるが，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が延長する。FVIII 活性を測定し，40%未満の場合に血友病 A と診断する。ただし，フォン・ヴィレブランド病でも FVIII が低下するため，フォン・ヴィレブランド因子抗原を測定し，抗原が基準範囲内であることを確認する必要がある[8)]。

血友病 A の重症度は，血液中の内因性 FVIII 活性によって規定され，FVIII 活性が1%未満の場合は重症，1%以上5%未満の場合は中等症，5%以上40%未満の場合は軽症と分類される[4),6),9)]。重症では特発性出血（自然出血）として関節内や筋肉内出血が高頻度にみられ，中等症では特発性出血は少なくなり，軽度の外傷などにより出血する。軽症では特発性出血はほとんどみられなくなり，抜歯や手術，外傷後の止血困難がみられる[8)]。反復性の関節内出血は，関節障害や歩行困難を伴う血友病性関節症へと進展し，最終的には関節置換術が必要となる場合もあることから，血友病 A 患者の健康関連生活の質（HRQoL）を低下させる大きな要因の一つとな

っている。血友病 A により起きる出血は，関節内，筋肉内の他に，皮下，口腔内，消化管，鼻腔内などに起き，頭蓋内出血などの重篤な出血も含まれる。

1.5.1.2　FVIII インヒビター保有血友病 A 患者に対する治療の現状

血友病 A 患者に対する治療法としては，遺伝子組換え FVIII（rFVIII）製剤又は血漿由来 FVIII 製剤を静脈内へ投与する FVIII 補充療法が標準治療として確立されている。FVIII 補充療法は，出血症状の出現時に FVIII 製剤を投与する止血療法と，出血症状の発現阻止を目的とした定期補充療法に大別される。定期補充療法は成人重症血友病 A 患者における出血頻度を有意に低下させることが示されている[10),11)]。定期補充療法は，血中 FVIII 活性を1%以上に維持し，出血症状の発現抑制，特に反復性の関節内出血を防ぐことにより，血友病性関節症の発症・進展の阻止に有効である。上述の治療上のメリットに加え，rFVIII 濃縮製剤の供給拡大により，近年，先進国においては定期補充療法実施割合が増えてきている[12)]（2016年の国内調査での重症患者に対する実施割合は81%[13)]）。重症患者における関節内出血は，出生後1年前後から認められ，2歳までに定期補充療法を開始した患者では，それ以降に開始した患者に比べ，関節障害のない患者の割合が高いことが報告されている[14)]。現在は，最初の関節内出血後あるいは2歳未満のうちに FVIII の定期的な投与を開始し，将来の関節障害を未然に防止する一次定期補充療法が重症血友病 A 小児患者に推奨される治療法となっている[9)14)15)16)]。

しかし，血友病 A 患者に対し FVIII 製剤を反復して投与した結果，FVIII に対するインヒビターが発生することがある。インヒビターは，FVIII 補充療法を開始後50曝露日以内に発現しやすく[9),17)]，その発症率は5歳未満で最も高くなる[18)]。先天性血友病 A 患者では，その有病率は海外では20%～30%[19)20)21)22)]，日本では5%[13)]と報告されている。一旦，インヒビターが出現すると FVIII 製剤の止血効果は著しく低下することから，インヒビターの出現は重大な問題となる[5)]。

本邦では，日本血栓止血学会から「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[23)]」が発行され，インヒビター保有患者に対する治療方針が示されている。また，世界血友病連盟からは「Guidelines for the management of hemophilia[6)]」が発行されている。これらの治療ガイドラインでは，インヒビターの反応性は，FVIII 製剤投与に対する既往免疫反応によって5 ベセスダ単位（BU）を境として，低力価インヒビター（< 5 BU/mL）と高力価インヒビター（≥ 5 BU/mL）に分類されている。インヒビター保有患者に対する治療は，低力価のインヒビター保有患者の多くでは，高用量の FVIII 製剤投与による中和療法が第一選択となり，高力価のインヒビター保有患者に対する治療は，FVIII 活性に基づいて判定する重症度を問わず，ほぼ同じであり，遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）製剤，活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）や乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤などのバイパス製剤が第一選択となっている。しかしながら，バイパス製剤の止血効果は FVIII 製剤に比べ不安定なことに加えて，rFVIIa 製剤は半減期が3.5時間[24)]と短いために頻回投与を要し，aPCC は1回の投与時間が25～50分間[25)]と長いため，出血時止血療法には困難を伴う。

近年，バイパス製剤による定期輸注の検討が進められ，有効性を示唆する結果が得られており[26)27)]，本邦では aPCC の定期輸注が承認されている[25)]。しかしながら，aPCC の出血抑制効果は不十分であり（定期輸注時の年間出血率の中央値：7.9回/年），半減期が4～8時間と短いために頻回の静脈注射（隔日投与）を要し，更に1回の投与時間が35～50分間と長いため[25)]，出血予防を目的とした治療には困難を要する。また，aPCC は，血漿分画製剤であるため，血液提供者由来の感染症の懸念を完全に払拭することは理論的に不可能であることから，安全性の懸念が考えられる。バイパス製剤の定期輸注は，国内ガイドラインにおいても，バイパス製剤の定期輸注は治療選択肢の一つとして考慮するべきであるが，未だ検討すべき課題も多く，現時点では，個々の患者ごとに十分な検討を行い，慎重に適応を判断すべきであるとされている[23)]。

インヒビター保有患者に対しては，インヒビターの消失を目的とした免疫寛容導入療法も実

施されており，約60%～80%の患者で再度 FVIII 補充療法が可能となる[28)29)]。しかしながら，免疫寛容導入療法は，インヒビター力価により適用できる患者が限られ，高用量の FVIII 製剤を連日あるいは週に数回，長期にわたって投与する必要があることから，患者の身体的負担も大きい。特に，免疫寛容導入療法を受けている小児では，中心静脈送達装置の使用が必須となり，感染などの重篤な合併症の懸念がある。また，免疫寛容導入療法が失敗した場合，インヒビターが小児から成人に至るまで，生涯にわたって持続する場合がある。

以上のインヒビター保有患者の出血時止血療法及び出血の予防を目的とした定期輸注における課題から，インヒビター保有患者に対して十分な出血抑制効果を有する定期投与が可能な治療薬へのニーズは高い。

1.5.1.3 二重特異性抗体による FVIII 補因子機能の代替（エミシズマブの創製）

FVIII の補因子としての作用機序のひとつとして，FIXa が FX を活性化するリン脂質膜上の酵素反応において両因子を適切な位置関係に保持することが挙げられる。この科学的前提に基づき，FVIII の補因子機能を「一方の腕で FIXa に結合し，他方の腕で FX に結合する二重特異性抗体（bispecific antibody）」により代替する「FVIII 補因子機能代替抗体」のコンセプトを考案した[1)]。二重特異性抗体は，非対称の構造を有する人工的な抗体分子であり，通常の抗体分子の2個の抗原結合部位が同じ抗原に結合するのに対し，二重特異性抗体は2個の抗原結合部位が異なる抗原に結合する特性を有する。

FIXa 及び FX に結合する FVIII 機能代替抗体は，IgG 分子としての特性から，①血中半減期が長いため投与頻度が少ない，②皮下投与が可能である，③FVIII インヒビター保有患者にも有効である，④FVIII インヒビターを誘導しない，など，現状の血友病 A 標準治療における課題を克服できると考えられた。我々は，検討を進めた結果，血友病 A 患者における定期投与療法に有効と考えられる FVIII 機能代替活性を有する二重特異性抗体エミシズマブ（遺伝子組換え）（以降，本薬）を創製した[2)]。本薬は，FIXa 及び FX を標的とするヒト化二重特異性モノクローナル改変 IgG4抗体である。本薬の創製にあたっては，1) IgG エフェクター機能の低減の観点から IgG4骨格を採用したヒト化改変，2) FVIII 機能代替活性・溶解性・免疫原性等の観点からの最適化，3) 動態・精製効率の観点からの等電点最適化，4) 生産効率化のための L 鎖共通化，などの抗体工学技術が適用されている[2)]。

以上の特性を考慮すると，本薬を「FVIII インヒビターを保有する先天性血友病 A 患者における出血傾向抑制を目的とした定期投与療法」に適用することにより，投与頻度が少なく，皮下投与が可能となり，利便性が向上するとともに，血漿中濃度が安定して推移することなどから安定した出血傾向抑制効果が期待でき，インヒビター保有血友病 A 患者の医療課題を克服することが期待される。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

1.5.2.1.1 薬効薬理試験及び安全性薬理試験

本薬は，FIXa 及び FIX に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル改変 IgG4抗体である[1)]。本薬は，数 μmol/L 程度の親和性にて FIXa 及び FX と結合し，FIXa による FX の活性化を促進する作用，すなわち FVIII の機能を代替する補因子活性を示した。本薬は，FVIII インヒビター存在下の血漿においても FIXa による FX の活性化を促進し，血友病 A 動物モデルにおいて止血作用を示した[30)]。また，本薬は，現行の血友病 A インヒビターの標準療法[23)]に比べて，血友病 A 動物モデルにおいて低頻度の皮下投与で出血傾向抑制作用を示した[31)]ことから，血友病 A インヒビター患者の現行療法では達成されていない有効な定期投与療法を提供し得ると考えられた。

本薬は，FVIII 欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験において，FVIII，FVIIa 又は aPCC

との併用でトロンビン生成を更に促進させることが示された。カニクイザル FVIII 中和血友病A/静脈うっ血モデルにおいて，本薬と FVIIa 又は aPCC の併用投与群では，うっ血部位に血栓がみられたが，本薬と FVIIa 又は aPCC を併用した場合の血栓形成リスクは，aPCC 単独でみられる血栓形成リスクを著しく上回る可能性は低いと考えられた。本薬とバイパス製剤の併用に関して，特に aPCC を集中的に使用した臨床試験症例の中で血栓性の副作用が出現した例があったことから（2.5.5.3.6.3），添付文書の使用上の注意の項において注意喚起を行う。

安全性薬理試験について，本薬投与が中枢神経系，呼吸器系及び心血管系へ影響を及ぼす可能性は，カニクイザルを用いた皮下及び静脈内投与による反復投与試験の結果から，低いと考えられた。本剤に含まれる新添加物 L-アスパラギン酸が，中枢神経系，呼吸器系及び心血管系へ影響を及ぼす可能性は，カニクイザルを用いた皮下及び静脈内投与による反復投与試験において溶媒（臨床用製剤に含まれる添加剤と同一組成であり L-アスパラギン酸を含む）を投与した対照群の結果から，低いと考えられた。

1.5.2.1.2 薬物動態試験

本薬の薬物動態を評価するため，本薬に交差反応性を示し，毒性試験で選択した動物種であるカニクイザルを用いて単回及び反復投与試験を実施した。投与経路は，静脈内及び臨床投与経路である皮下投与とした。反復投与の薬物動態は，カニクイザルを用いた4週間反復静脈内毒性試験並びに13及び26週間反復皮下投与毒性試験のトキシコキネティクス（TK）パラメータから評価した。

雄カニクイザルに本薬を6.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，本薬のクリアランスは3.69 mL/d/kg，消失半減期（$t_{1/2}$）は19.4日であった。定常状態分布容積は98.1 mL/kg であり，カニクイザルの血漿容量の約2倍であったことから，本薬の組織移行性は低いと考えられた。

雄カニクイザルを用いた単回皮下投与試験（用量：0.060，0.60及び6.0 mg/kg）では，最高血漿中濃度到達時間は3.00～5.33日と本薬の吸収は緩やかであり，最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は概ね投与量に比例して増加した。生物学的利用率は102.3%（6.0 mg/kg 投与時）と良好であった。

反復静脈内投与時の初期血漿中濃度及び AUC 並びに反復皮下投与時の C_{max} 及び AUC は，いずれの試験においても用量の増加に概ね比例して増加し，TK パラメータに性差は認められなかった。$AUC_{0\text{-}7d}$ は投与回数の増加に伴い増加したが，単回投与時の $t_{1/2}$から予測した蓄積率の増加であった。26週間反復皮下投与試験時の回復群から算出した $t_{1/2}$は単回皮下投与時の $t_{1/2}$と同程度の値であった。これらのことから，反復投与により血漿中動態に変化はないと考えられた。

1.5.2.1.3 毒性試験

本薬の主要な毒性試験は，一部の試験を除き医薬品 GLP 省令「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（厚生省令第21号 平成9年3月26日）を遵守し，また，ICH ガイドラインに準拠し，実施された。

本薬は，マウス及びラットに交差反応性を示さず，カニクイザルに交差反応性を示すことから，局所刺激性試験及び安全性薬理試験の評価項目も含めた反復投与毒性試験については，カニクイザルを評価動物種として選択した。反復投与毒性試験の投与経路及び投与頻度は，臨床適用時の投与経路及び投与頻度を考慮し，皮下投与（週1回）とした。なお，静脈内投与による臨床試験を想定した静脈内投与（週1回）による反復投与毒性試験も実施した。

以下に，実施した主要な毒性試験項目（予備試験を除く）及びその試験結果の概要を示す。

- カニクイザルを用いた13週間反復皮下投与毒性試験（週1回投与，計14回），成熟カニクイザル用いた26週間反復皮下投与毒性試験（週1回投与，計27回）及びカニクイザルを用いた4

週間反復静脈内投与毒性試験（週1回投与，計5回）

本薬の薬理作用である APTT の短縮及びタンパク質製剤の皮下投与による影響と考えられる投与部位反応が認められたのみであり，皮下投与による無毒性量（NOAEL）は，いずれの試験においても30 mg/kg/週，静脈内投与による NOAEL は100 mg/kg/週と判断された。皮下投与による NOAEL（30 mg/kg/週）での曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$）は，臨床試験の用法•用量（最大3 mg/kg/週）における曝露量と比較して，約10倍の安全域が確認されている。反復投与試験の精子検査及び月経周期の確認，並びに雌雄生殖器の病理学的検査において，本薬投与に関連した毒性は認められていないことから，本薬が受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

- ヒト組織を用いた組織交差反応性試験

  本薬に対する特異的な染色が肝臓，副腎，甲状腺及び骨髄の細胞質内に認められたが，ヒト化抗体である本薬が細胞膜を通過する可能性は低いことから，これらの器官に関連する本薬の副作用が発現する可能性は低いと考えられた。
- ヒト全血を用いたサイトカイン放出に関する *in vitro* 試験

  本薬によるサイトカイン誘導は，低リスク対照薬であるパニツムマブと同程度であったため，本薬の皮下投与によるサイトカイン放出症候群の発症リスクは低いと考えられた。

以下に，実施していない毒性試験項目及びその理由を示す。なお，これまでの当局相談（1.13.2-3）において，下記の毒性試験を不要とする方針は受け入れ可能とのことが，申請者と当局との間で確認されている。

- 遺伝毒性試験及びがん原性試験

  ICH S6(R1) ガイドラインで示されている考え方に従い，遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施していない。
- 生殖発生毒性試験（胚•胎児発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）

  同効の製品における安全性プロファイル及び文献情報（IgG の胎盤通過性[32]，血液凝固亢進状態と不育症の関連性[33]等）から，正常動物への本薬過量投与時に，凝固亢進による個体発生に関連した毒性発現の懸念があると評価したため，胚•胎児発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。
- 幼若動物試験

  ICH M3(R2)ガイドラインで示されている考え方に従い，反復投与試験及び臨床試験の結果，並びに同効の製品における小児集団での安全性プロファイルから，本薬の安全性に関する小児特異的な懸念はないと評価したため，幼若動物を用いた試験は実施していない。
- 新添加物 L-アスパラギン酸の毒性試験

  本剤に含まれる L-アスパラギン酸は，新添加物に該当することが当局相談[34]において確認されている。L-アスパラギン酸の皮下投与による安全性は，L-アスパラギン酸に関する文献情報及び本薬の反復皮下投与毒性試験の結果を用いて評価された。その結果，L-アスパラギン酸の特異的な影響は認められなかったことから，本剤に含まれる L-アスパラギン酸の皮下投与による1日最大使用量25.9 mg について，安全性に関する懸念はないと判断した。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

1.5.2.2.1 国内における臨床開発

臨床試験開始にあたり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）を行い，[redacted]について相談した。

第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験）では，まず，健康な日本人及び白人の成人男性被験者を対象として本剤の1 mg/kg までの単回皮下投与時の忍容性，安全性，薬物動態及び薬力学的反

応を確認した。続いて，同試験にて FVIII に対するインヒビターを保有する，及び保有しない日本人血友病 A 患者に対し，本剤の0.3 mg/kg/週（負荷用量1 mg/kg），1 mg/kg/週（負荷用量3 mg/kg），3 mg/kg/週（負荷用量なし）の3用量を12週間反復皮下投与した際の忍容性，安全性，薬物動態，薬力学的反応及び探索的な出血抑制効果を確認した。

[redacted]について相談した。ACE002JP 試験は申請時点で継続投与中である。

[redacted]について相談した。

また，治験薬の製法を変更したことに伴い（2.7.1.1.1），製剤間のバイオアベイラビリティを評価する試験（JP29574試験）を実施した。本試験では，投与部位間のバイオアベイラビリティ及び絶対的バイオアベイラビリティも評価した。

2014年7月より F. ホフマン・ラ・ロシュ社と共同で開発を進めている。

12歳以上のインヒビター保有血友病 A 患者を対象とし，バイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者に対し，本剤を定期投与する群としない群を比較する国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）を実施し，その比較結果を用いて申請するに至った。BH29884試験では，対照群に割り付けられた患者も24週間の観察期間後に本剤定期投与に切り替え，申請時点で本剤を継続投与中である。また，12歳未満のインヒビター保有血友病 A 小児患者（12歳以上17歳以下で体重が40 kg 未満の患者を含む）を対象とした国際共同第 III 相単群臨床試験（BH29992試験）も実施中であり，中間集計結果を入手している。

なお，本剤は2016年8月24日に「インヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を予定される効能又は効果として厚生労働省より希少疾病用医薬品に指定されている。

1.5.2.2.2 海外における臨床開発

国際共同試験として，前述の BH29884試験，BH29992試験，また BH30071試験及び BO39182試験 (1.5.3) を実施中である。有効性評価に関しては，BH29884試験のランダム割付けによる比較を含む結果（データカットオフ日：2016年10月25日），BH29992試験の中間集計結果（データカットオフ日：2016年10月28日），及び ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の中間集計結果（データカットオフ日：2016年9月30日）を用い，安全性及び薬物動態の評価に関しては，JP29574試験，ACE001JP 試験 Part A 及び Part B の成績も用いて，本邦と同時期に欧米等世界各国での申請を実施している。

また，インヒビター保有血友病 A 患者を対象とし，米国にて拡大アクセスプログラム（ML39356試験）が2017年5月に開始され，更なる安全性データ集積を目的とした国際共同試験（MO39129試験）も2017年後半に開始している。

米国開発について，本剤は FDA より2014年1月に血友病 A 治療に対するオーファン医薬品の指定，2015年9月に12歳以上の FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A 患者に対する定期投与としての画期的治療薬（Breakthrough Therapy）指定，2017年4月に逐次審査（Rolling Review）指定を受け，同年6月に同効能への承認申請を実施，同年8月に優先審査（Priority Review）指定を受け同年11月16日に承認，発売開始された。

欧州開発について，EMA より2017年5月に迅速審査（Accelerated Assessment）の品目指定を受け，2017年6月に同効能への承認申請を実施，2018年1月25日に CHMP（欧州医薬品委員会）から承認勧告を受け[35]現在審査中である。

1.5.3 申請製剤，申請効能以外の開発の概略

一方，インヒビターを保有しない患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH30071試験）並びにインヒビターを保有する及び保有しない患者を対象とした4週に1回の投与間隔とした国際共同第 III 相臨床試験（BO39182試験）を実施中である。また，インヒビターを保有しない小児患者を対象とし，投与間隔を2週間及び4週間に1回とした国内第 III 相臨床試験（JO39881試験）を実施中である。

1.5.4　開発の経緯図

本剤の開発の経緯図を以下に示す。

区分	試験名	
非臨床試験	薬効薬理試験	効力を裏付ける試験
	薬物動態試験	分析法及びバリデーション
		吸収・分布・代謝・排泄に関する試験
	毒性試験	反復投与毒性試験
		サル4週間用量設定試験（GLP非適用，皮下投与，週1回）
		サル13週間GLP試験（皮下投与，週1回）
		サル26週間GLP試験（皮下投与，週1回）
		サル4週間GLP試験（静脈内投与，週1回）
		その他
		ヒト組織交差反応性GLP試験
		ヒト全血サイトカイン放出in vitro試験（GLP非適用）
臨床試験	国内第Ⅰ相臨床試験	Part A 健常人（日本人）
		Part B 健常人（コーカシアン）
		Part C-1 (0.3mg)
		Part C-2 (1.0mg)
		Part C-3 (3.0mg)
	国内第Ⅰ/Ⅱ相継続投与試験	
	バイオアベイラビリティ試験	
	国際共同第Ⅲ相臨床試験	Inhibitor (QW) (BH29884)
		Inhibitor 小児試験 (QW) (BH29992)
		Non-Inhibitor (QW, Q2W) (BH30071)
		Inhibitor/Noninhibitor (Q4W) (BO39182)
	国内第Ⅲ相臨床試験	Non-Inhibitor (Q2W, Q4W) (JO39881)

1.5.5 参考文献

1) Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. Nat Med 2012;18(10):1570-4.
2) Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi T, et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. PLoS ONE 2013;8:e57479.
3) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hemophilia Data & Statistics. Accessed May 12, 2017; http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/data.html.
4) National Institutes of Health (NIH). National Heart, Lung, and Blood Institute. What Is Hemophilia? Accessed May 12, 2017; https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hemophilia/.
5) Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. Blood Rev 2013;179-84.
6) Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19:e1-47.
7) World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2015. 2016.
8) 一般社団法人日本血栓止血学会. 用語集. [Accessed May 12, 2017] Available from: http://www.jsth.org/glossary/.
9) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 石黒精, 大平勝美, 岡本好司, 他. 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. 日血栓止血会誌. 2013;24:619-39.
10) Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost 2012;10:359-67.
11) Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, et al. Randomized, controlled, parallel group trial of routine prophylaxis vs. on demand treatment with sucrose formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013;11:1119-27.
12) Hermans C, Brackmann HH, Schinco P, Auerswald G. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. Crit Rev Oncol Hematol 2012;83:11-20.
13) 公益財団法人エイズ予防財団. 血液凝固異常症全国調査平成28年度報告書, 2017. [Accessed May 12, 2017] Available from: http://api-net.jfap.or.jp/library/alliedEnt/02/images/h28_research/h28_research.pdf.
14) Astermark J. When to start and when to stop primary prophylaxis in patients with severe haemophilia. Haemophilia 2003;9(Suppl.1):32-7.
15) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007;357:535-44.
16) Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. Blood Cells Mol Dis 2017;S1079-9796(16)30282-0.
17) Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, et al. The Recombinate Study Group. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. Blood 1994:83;2428-35.
18) Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, et al. Incidence of factor VIII

inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. Blood 2011;117:6367-70.
19) Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. Thromb Haemost 2015;113:968-75.
20) Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2012;81:82-93.
21) Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A Randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. N Engl J Med 2016;374:2054-64.
22) Vepsäläinen K, Lassila R, Arola M, Huttunen P, Koskinen S, Ljung R, et al. Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: a nationwide multicentre study in Finland. Haemophilia 2016;22:721-9.
23) 酒井道生, 瀧正志, 家子正裕, 井田孔明, 大平勝美, 勝沼俊雄, 他. 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. 日血栓止血会誌. Available: http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/03_inhibitor_H1_A.pdf
24) ノボノルディスクファーマ株式会社. ノボセブン HI 静注用1 mg シリンジ／ノボセブン HI 静注用2 mg シリンジ／ノボセブン HI 静注用5 mg シリンジ／ノボセブン HI 静注用8 mg シリンジ添付文書. 2014年8月作成（第1版）
25) バクスアルタ株式会社. ファイバ静注用500／ファイバ静注用1000 添付文書. 2016年12月改訂（第3版）.
26) Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011;365:1684-92.
27) Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost 2007;5:1904-13.
28) Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood 2012;119:1335-44.
29) Santagostino E, Morfini M, Auerswald GK, Benson GM, Salek SZ, Lambert T, et al. Paediatric haemophilia with inhibitors: existing management options, treatment gaps and unmet needs. Haemophilia 2009;15:983-9.
30) Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. J Thromb Haemost 2014;12(2):206-13.
31) Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. Blood 2014;124(20):3165-71.
32) Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009;86:328-44.
33) Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2007;109(5):1146-55.
34) 簡易相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）結果要旨.
35) First-in-class medicine to prevent bleeding in haemophilia A patients with inhibitors. EMA/CHMP/43074/2008 EMA Press release. 26 January 2018.[Accessed January 31, 2018] Available from; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/01/WC500242419.pdf.

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
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

[インヒビターを保有する先天性血友病 A]

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

頁

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における承認申請状況 3
1.6.2 米国添付文書の和訳概要 4
1.6.3 米国添付文書の原文 19
1.6.4 企業中核データシート（Core Data Sheet） 35

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認申請状況

ヘムライブラ皮下注は米国、欧州において，インヒビターを保有する先天性血友病 A 患者への投与を適応とした承認申請を2017年6月に行い FDA より同年11月16日に承認、CHMP（欧州医薬品委員会）より2018年1月25日に承認勧告を受け現在審査中である。(2018年1月末現在)

本剤の代表的な外国添付文書として，米国添付文書の和訳概要を1.6.2に，米国添付文書の原文を1.6.3に添付する。また，本剤の企業中核データシート（Core Data Sheet）を1.6.4に添付する。

処方情報要旨
この要旨には，HEMLIBRA を安全かつ有効に使用するために必要な全ての情報が含まれているわけではない。HEMLIBRA の処方情報全文を参照のこと。

HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) 皮下注
米国初回承認：2017 年

警告：血栓性微小血管症及び血栓塞栓症
黒枠警告全文については処方情報全文を参照.
HEMLIBRA を定期投与した患者において，活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) を 24 時間あたり 100 U/kg を超える平均累積用量で 24 時間以上投与したとき，血栓性微小血管症と血栓性事象の症例が報告されている。aPCC を投与するときには血栓性微小血管症と血栓性事象が発現しないかどうか監視し，症状があらわれたときは aPCC の投与を中止し HEMLIBRA の投与を保留すること。

効能・効果

HEMLIBRA は血液凝固第 IXa 因子と血液凝固第 X 因子を標的とする二重特異性抗体で，血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) の成人及び小児患者における出血予防又は出血頻度抑制を目的とした定期投与を適応とする。 (1)

用法・用量

推奨用量としては，最初の 4 週間は 3 mg/kg を週 1 回，以後は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与する。 (2.1)

調製及び投与方法に関する重要事項については，処方情報全文を参照。 (2.2)

剤形・含量

注射剤：
- 単回使用バイアル中に 30 mg/mL (3)
- 単回使用バイアル中に 60 mg/0.4 mL (3)
- 単回使用バイアル中に 105 mg/0.7 mL (3)
- 単回使用バイアル中に 150 mg/mL (3)

禁忌

なし (4)

警告及び使用上の注意

- 凝固検査への干渉：HEMLIBRA は，活性化全凝固時間 (ACT)，活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)，及び aPTT を基本とした凝固検査法，すなわち aPTT を基本とした単因子一段法，aPTT を基本とした活性化 C 蛋白抵抗性 (APC-R) 試験，血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) インヒビター力価を測定する Bethesda 法(凝固アッセイをベースとする)等に干渉する。内因系経路による血液凝固に基づく臨床検査を使用しないこと。 (5.3, 7.2)

副作用

最も高頻度の副作用(発現率 10%以上) は，注射部位反応，頭痛及び関節痛である。 (6.1)

副作用であることが疑われた事象は，Genentech (1-888-835-2555)又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済みの患者向け表示については 17 を参照。

改訂：2017 年 11 月

処方情報全文：目次*

警告：血栓性微小血管症及び血栓塞栓症
1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 推奨用量
2.2 調製及び投与
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 HEMLIBRA と aPCC の投与に伴う血栓性微小血管症
5.2 HEMLIBRA と aPCC の投与に伴う血栓塞栓症
5.3 凝固検査への干渉
6 副作用
6.1 治験の経験
6.2 免疫原性
7 薬物相互作用
7.1 PCC，rFVIIa 又は FVIII の併用による過凝固
7.2 薬物－臨床検査相互作用
8 特定集団に対する投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.3 生殖可能な男女
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性，変異原性，生殖障害
14 臨床試験
16 包装/貯法及び取り扱い
17 患者カウンセリング情報

* 処方情報全文で省略されている項目は記載していない。

処方情報全文

警告：血栓性微小血管症及び血栓塞栓症

HEMLIBRA を定期投与した患者において，活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) を 24 時間あたり 100 U/kg を超える平均累積用量で 24 時間以上投与したとき，血栓性微小血管症と血栓性事象の症例が報告されている。aPCC を投与するときには血栓性微小血管症と血栓性事象が発現しないかどうか監視し，症状があらわれたときは aPCC の投与を中止し HEMLIBRA の投与を保留すること。

1 効能・効果

HEMLIBRA は，血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) の成人及び小児患者における出血予防又は出血頻度抑制を目的とした定期投与を適応とする。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

投与は皮下投与のみとすること。

推奨用量としては，最初の 4 週間は 3 mg/kg を週 1 回，以後は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下注射する。

投与を忘れた場合

予定日に HEMLIBRA を投与しなかった場合は，次回投与予定日よりも前に可及的速やかに投与し，その後は通常の週 1 回投与スケジュールを再開する。投与を忘れた分を埋め合わせるため 2 倍量を投与しないこと。

2.2 調製及び投与

HEMLIBRA は医療提供者の指導のもとで使用することが想定されている。皮下注射手技について適切な訓練を行った後，医療提供者が適当と判断すれば，患者が自己注射して差し支えない（又は，患者の介護者が投与して差し支えない）。7 歳未満の小児の自己投与は推奨されない。HEMLIBRA の調製及び投与方法の詳細は，HEMLIBRA の「使用説明書」に記載されている *[「使用説明書」を参照]*。

- HEMLIBRA を投与する前に，微粒子や変色がないかどうか目視検査すること。HEMLIBRA 皮下注は無色～微黄色液剤である。可視的微粒子を認める，又は変色している製剤は使用しないこと。
- HEMLIBRA 溶液をバイアルから抜き取り皮下注射するためには，シリンジ，トランスファーニードル及び注射針が必要である。
- バイアルの内容液を合わせるときの取り扱い方法については，HEMLIBRA の「使用説明書」を参照のこと。処方された用量を投与するためバイアルの内容液を合わせるときには，濃度が異なるバイアルを使用しないこと。
- 1 mL までの HEMLIBRA の投与には，1 mL シリンジを使用する。次の基準を満たす 1 mL シリンジを使用できる：ポリプロピレン又はポリカーボネート製透明シリンジ，Luer-Lok™ チップ付き，0.01 mL 目盛，滅菌済み，注射専用，単回使用，ラテックスフリー，発熱物質不含，米国内の市販品
- 1 mL を越え 2 mL までの HEMLIBRA の投与には，2 mL 又は 3 mL シリンジを使用する。次の基準を満たす 2 mL 又は 3 mL シリンジを使用できる：ポリプロピレン又はポリカーボネート製透明シリンジ，Luer-Lok™ チップ付き，0.1 mL 目盛，滅菌済み，注射専用，単回使用，ラテックスフリー，発熱物質不含，米国内の市販品

- トランスファーニードルは，次の基準を満たすものが使用できる：ステンレス製，Luer-Lok™コネクター付き，滅菌済み，18 ゲージ，長さ 1½ インチ，セミブラントチップ，単回使用，ラテックスフリー，発熱物質不含，米国内の市販品
- 注射針は，次の基準を満たすものが使用できる：ステンレス製，Luer-Lok™コネクター付き，滅菌済み，26 ゲージ，最大長½インチ，単回使用，ラテックスフリー，発熱物質不含，ニードルセーフティー機能付き，米国内の市販品
- 注射は毎回，解剖学的部位を変えて行うこと（上腕外側，大腿又は腹部四分円いずれか）。ほくろやあざ，瘢痕，皮膚に圧痛，挫傷，発赤，硬化がある領域，及び皮膚が正常でない領域に注射してはならない。上腕外側への投与は介護者又は医療提供者のみとすること。
- 単回使用バイアル内に残った未使用の HEMLIBRA は廃棄すること。

3 剤形・含量

HEMLIBRA は，単回使用バイアル入り無色～微黄色液剤として提供される。

注射剤：

- 30 mg/mL
- 60 mg/0.4 mL
- 105 mg/0.7 mL
- 150 mg/mL

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 HEMLIBRA と aPCC の投与に伴う血栓性微小血管症

臨床試験で HEMLIBRA を定期投与した患者において，活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) を 24 時間あたり 100 U/kg を越える平均累積用量で 24 時間以上投与したとき，血栓性微小血管症（TMA）の症例が報告されている。臨床試験において血栓性微小血管症が報告された患者は 1.6% (3/189)，aPCC が少なくとも 1 回投与された患者では 8.3% (3/36) であった。患者は血小板減少症，微小血管症性溶血性貧血及び急性腎障害で受診したが，ADAMTS13 活性の重度低下はみられなかった。

aPCC の投与を中止すると，1 週間以内に改善が認められた。1 例では，TMA 消失後に HEMLIBRA の投与が再開された。

HEMLIBRA を定期投与する患者に aPCC を投与しなければならない場合は，ベネフィットとリスクを考慮すること。aPCC を投与するときには，TMA が発現しないかどうか監視すること。TMA に一致する臨床症状又は臨床検査所見が認められた場合は，直ちに aPCC の投与を中止，HEMLIBRA の定期投与を中断し，臨床的必要性に応じて管理する。TMA が完全に消失した後で HEMLIBRA の定期投与を再開するかどうかについては，ベネフィットとリスクをケースバイケースで考慮すること。

5.2 HEMLIBRA と aPCC の投与に伴う血栓塞栓症

臨床試験で HEMLIBRA を定期投与した患者において，aPCC を 24 時間あたり 100 U/kg を越える平均累積用量で 24 時間以上投与したとき，血栓性事象が報告されている。臨床試験において血栓性事象が報告された患者は 1.1% (2/189)，aPCC が少なくとも 1 回投与された患者では 5.6% (2/36) であった。

血栓性事象のうち抗凝固療法が必要となったものはなく，aPCC 投与中止後 1 ヵ月以内に改善又は消失が認められた。1 例では，血栓性事象消失後に HEMLIBRA の投与が再開された。

HEMLIBRA を定期投与する患者に aPCC を投与しなければならない場合は，ベネフィットとリスクを考慮すること。aPCC を投与するときには，血栓塞栓症が発現しないかどうか監視すること。血栓塞栓症に一致する臨床症状，画像診断所見又は臨床検査所見が認められた場合は，直ちに aPCC の投与を中止， HEMLIBRA の定期投与を中断し，臨床的必要性に応じて管理する。血栓性事象が完全に消失した後で HEMLIBRA の定期投与を再開するかどうかについては，ベネフィットとリスクをケースバイケースで考慮すること。

5.3　凝固検査への干渉

HEMLIBRA は，内因系経路による血液凝固に基づいた臨床検査に影響を及ぼす。このような臨床検査には，活性化全凝固時間 (ACT)，活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)，及び aPTT を基本とした全ての検査 (血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) の凝固一段法による 活性測定等) が含まれる (表 1)。従って，HEMLIBRA 投与患者における HEMLIBRA 活性モニタリング，凝固因子補充療法や抗凝固療法の用量決定及び FVIII インヒビター力価の測定には，内因系経路による血液凝固に基づく検査結果を用いてはならない *[「薬物相互作用」 (7.2) を参照]*。HEMLIBRA により影響が生じる凝固検査及び影響が生じない凝固検査を表 1 に示す。

表 1　　HEMLIBRA により影響が生じる凝固検査及び影響が生じない凝固検査

HEMLIBRA により影響を受ける結果	HEMLIBRA により影響を受けない結果
活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) FVIII インヒビター力価を測定する Bethesda 法(凝固アッセイをベースとする) aPTT を基本とした単因子一段法 aPTT を基本とした活性化 C 蛋白抵抗性 (APC-R) 活性化全凝固時間 (ACT)	FVIII インヒビター力価を測定する Bethesda 法 (ウシ発色基質) トロンビン時間 (TT) プロトロンビン時間 (PT) を基本とした単因子一段法 発色単因子法 (FVIII 以外)* 免疫法 (ELISA，比濁試験など) 凝固因子の遺伝子検査 (第 V 因子の Leiden 突然変異，プロトロンビン 20210 遺伝子など)

* 発色 FVIII 活性測定法に関する重要な考察については，*「薬物相互作用」 (7.2)* を参照のこと。

6　副作用

次の重篤な副作用が，表示の別の項に記述されている。

- HEMLIBRA と aPCC の投与に伴う血栓性微小血管症 *[「警告及び使用上の注意」 (5.1) を参照]*
- HEMLIBRA と aPCC の投与に伴う血栓塞栓症 *[「警告及び使用上の注意」 (5.2) を参照]*

6.1　治験の経験

臨床試験が行われる条件はさまざまなので，ある医薬品の臨床試験でみられた副作用発現率を別の医薬品の臨床試験における副作用発現率と直接比較することはできず，臨床現場でみられる発現率を反映するとも限らないと思われる。

次の副作用は，無作為化試験 (HAVEN 1)，単独群試験 (HAVEN 2) 及び用量設定試験の併合データに基づいている。これらの試験では，計 189 例の男性血友病 A 患者に HEMLIBRA の定期投与が少なくとも 1 回施行された。94 例 (50%) が成人 (18 歳以上)，38 例 (20%) が青年 (12 歳から 18 歳未満)，55 例 (29%) が小児 (2 歳から 12 歳未満)，2 例 (1%) が乳児 (1 カ月から 2 歳未満) であった。安全性評価集団に含まれたこれら 189 例中，7 例 (4%) が FVIII インヒビター非保有例であった (用量設定試験)。これら試験全体での曝露期間中央値は 38 週 (0.8～177.2 週) であった。

最も報告が多かった副作用 (HEMLIBRA が少なくとも 1 回投与された患者の 10%以上で観察) は，注射部位反応，頭痛及び関節痛であった。

HEMLIBRA を定期投与した臨床試験において，4 例 (2.1%) で副作用のため投与が中止された。これらは血栓性微小血管症，皮膚壊死，表在性血栓性静脈炎及び注射部位反応であった。

HEMLIBRA が投与された患者において認められた副作用を表 2 に示す。

表 2　HEMLIBRA の臨床試験（併合データ）において 5%以上の患者で報告された副作用

器官分類	副作用	患者数 n (%) (N = 189)
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応*	35 (19%)
	発熱	13 (7%)
神経系障害	頭痛	28 (15%)
胃腸障害	下痢	12 (6%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	18 (10%)
	筋肉痛	9 (5%)

* 注射部位内出血，注射部位不快感，注射部位紅斑，注射部位血腫，注射部位硬結，注射部位疼痛，注射部位そう痒感，注射部位発疹，注射部位反応，注射部位腫脹，注射部位蕁麻疹及び注射部位熱感を含む。

臨床試験全体での aPCC の投与状況

aPCC の投与は 36 例に対して 125 件行われ，このうち 13 件 (10.4%) では 24 時間あたり 100 U/kg を越える平均累積用量の aPCC が 24 時間以上投与された。これら 13 件中 2 件で血栓性事象，13 件中 3 件で TMA が発現した (表 3)。それ以外の aPCC 投与と TMA 及び血栓性事象との関連性はなかった。

表 3　臨床試験全体での aPCC 投与状況*

aPCC 投与時間	aPCC の 24 時間あたり平均累積用量 (U/kg/24 時間)		
	< 50	50 – 100	> 100
< 24 時間	7	76	18
24 – 48 時間	0	6	3[b]
> 48 時間	1	4	10[a,a,a,b]

* 同じ患者に対する，36 時間無投与となるまでの全ての aPCC 投与 (理由を問わない) を，1 件の aPCC 投与と定義している。

[a] 血栓性微小血管症

[b] 血栓性事象

注射部位反応

注射部位反応 (ISR) は計 35 例(19%) で報告された。HEMLIBRA の臨床試験で観察された ISR は全て軽度から中等度と報告され，88%は治療を行わないまま消失した。報告が多かった ISR 症状は，注射部位紅斑 (7.4%)，注射部位そう痒感 (5.3%) 及び注射部位疼痛 (5.3%) であった。

6.2 免疫原性

他の蛋白製剤と同様，免疫原性の可能性がある。抗体産生が検出されるかどうかは，アッセイの感度と特異性に強く依存する。また，あるアッセイで認められる抗体陽性率は，アッセイ方法，試料の取り扱い，試料採取時期，併用薬，基礎疾患等いくつかの因子により影響を受ける可能性がある。このため，以下に記述する試験における emicizumab-kxwh 抗体発現率を，別の試験における抗体発現率や他の製剤に対する抗体発現率と比較することは，誤解につながる可能性がある。

HEMLIBRA の免疫原性は，酵素免疫測定法 (ELISA) 又は電気化学発光 (ECL) 法で評価された。HAVEN 1 と HAVEN 2 (n = 171) では，抗 emicizumab 抗体陽性例はなかった。用量設定試験では，4 例が抗 emicizumab 抗体陽性を示した (n = 18)。アッセイの制約のため，これら抗 emicizumab 抗体陽性率は実際よりも低い可能性がある。

7 薬物相互作用

7.1 PCC，rFVIIa 又は FVIII の併用による過凝固

臨床経験により，HEMLIBRA と aPCC の薬物相互作用が示唆されている*[「警告及び使用上の注意」 (5.1，5.2)を参照]*。

前臨床試験の結果から，rFVIIa 又は FVIII を HEMLIBRA と併用すると過凝固の可能性がある。

7.2 薬物－臨床検査相互作用

HEMLIBRA は，活性型血液凝固第 VIII 因子 (FVIIIa) の欠損により失われたテナーゼ補因子活性を代替する。内因系経路による血液凝固に基づく凝固検査 (aPTT)では全凝固時間が測定されるが，その時間には，FVIII がトロンビンにより活性化されて FVIIIa になるために必要な時間も含まれている。HEMLIBRA はトロンビンによる活性化を必要としないため，内因系経路に基づくこのような検査では得られる凝固時間が過剰に短縮する。内因系経路による凝固時間のこのような過剰な短縮は，aPTT を基本とした全ての単因子検査（凝固一段法による FVIII 活性測定など）に悪影響を及ぼす。しかしながら，発色法や免疫法による単因子検査は HEMLIBRA による影響を受けないため，投与中の凝固パラメータモニタリングに利用できる。発色法による FVIII 活性測定について特に以下で述べる。

発色法による FVIII 活性検査キットは，ヒト凝固蛋白でもウシ凝固蛋白でも製造できる。ヒト凝固因子を含む検査は HEMLIBRA に反応するが，HEMLIBRA の臨床的な止血作用を過大に推定する可能性がある。これに対し，ウシ凝固因子を含む検査は HEMLIBRA に非感受性であり (活性が測定されない)，内因性，外因性 FVIII 活性のモニタリングや抗 FVIII インヒビター測定に使用できる。

HEMLIBRA は FVIII インヒビター存在下でも活性を保持するため，FVIII の機能的阻害に関する凝固アッセイをベースとする Bethesda 法では偽陰性を生じる。その代わりに，ウシ由来蛋白を用いる発色 FVIII 活性検査法を用いる発色 Bethesda 法（HEMLIBRA 非感受性）が使用できる。

HEMLIBRA は半減期が長いため，凝固検査に生じる影響は最終投与から最長で 6 カ月間持続する *[「臨床薬理」 (12.3)を参照]*。

8 特定集団に対する投与

8.1 妊婦

リスクの概要

妊婦に対する HEMLIBRA 投与のデータは得られておらず，著明な先天異常と流産の薬物関連性リスクについての知見はない。Emicizumab-kxwh について，動物生殖試験は行われていない。HEMLIBRA を妊婦に投与したとき胎児に有害となる可能性があるかどうか，及び生殖能に影響を及ぼす可能性があるかどうかは不明である。妊娠中の

HEMLIBRA の投与は，母体に対して予想されるベネフィットが胎児に対するリスクを上回る場合のみとすること。

全ての妊娠において，先天異常，流産その他有害な転帰の背景リスクがある。適応となる集団における著明な先天異常と流産の推定背景リスクは不明である。米国一般人口において，臨床的に認知された妊娠における著明な先天異常と流産の推定背景リスクは，それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

8.2　授乳婦

リスクの概要

Emicizumab-kxwh がヒト母乳中に分泌されるかどうか，母乳を与えられた乳児に対する影響，及び母乳分泌に対する影響についての知見はない。ヒト IgG はヒト母乳中に分泌されることが知られている。母乳育児の発育面と健康面でのベネフィットは，母親に対する HEMLIBRA 投与の臨床的必要性，及び母乳が与えられた乳児に対して HEMLIBRA 又は母親の基礎疾患が悪影響を及ぼす可能性とともに考慮すること。

8.3　生殖可能な男女

避妊

妊娠可能な女性は，HEMLIBRA 投与中避妊すること。

8.4　小児への投与

小児患者における HEMLIBRA の安全性と有効性は確立されている。FVIII インヒビターを保有する小児血友病 A 患者に対する HEMLIBRA の使用は，無作為化試験 (HAVEN 1) 及び単独群試験 (HAVEN 2) で裏付けられている。HAVEN 1 は，年齢群として青年患者 (12 歳から 18 歳未満) 38 例を対象として行われた。HAVEN 2 は，年齢群として小児患者 (2 歳から 12 歳未満) 55 例及び乳児患者 (1 カ月から 2 歳未満) 2 例を対象として行われた。これら年齢群間で有効性の差は認められなかった*[「臨床試験」 (14) を参照]*。

一般に，HEMLIBRA が投与された小児患者における副作用は，FVIII インヒビターを保有する成人血友病 A 患者でみられた副作用の種類と差がなかった*[「副作用」 (6.1) を参照]*。

Emicizumab-kxwh の定常状態における血漿トラフ濃度は，体重に基づく同等用量において，成人患者と小児患者で同等であった *[「臨床薬理」 (12.3) を参照]*。

8.5　高齢者への投与

HEMLIBRA の臨床試験では 65 歳以上の患者数が十分でなかったため，それら患者が非高齢患者と異なる反応を示すかどうかは判定できなかった。

11　性状

Emicizumab-kxwh は，血液凝固第 IXa 因子と第 X 因子に結合する二重特異性抗体の構造を有するヒト化改変免疫グロブリン G4（IgG4）モノクローナル抗体である。
Emicizumab-kxwh の分子量は約 145.6 kDa で，遺伝子操作された哺乳類 (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞で製造される。Emicizumab-kxwh は FVIII と構造的関連性や配列相同性をもたないため，FVIII に対する直接的なインヒビターの発現を誘導又は増強することはない。

HEMLIBRA (emicizumab-kxwh) 注は，emicizumab-kxwh を 30 mg/mL，60 mg/0.4 mL，105 mg/0.7 mL 又は 150 mg/mL の濃度で含有し単回使用バイアルで供給される，無菌，保存剤不含，無色～微黄色の皮下注射用液剤である。

単回使用 30 mg バイアル 1 本は，emicizumab-kxwh 溶液 1 mL (30 mg)，L-アルギニン (26.1 mg)，L-ヒスチジン (3.1 mg) 及びポロクサマー188 (0.5 mg) を含有し，L-アスパラギン酸で pH が 6.0 に調整されている。

単回使用 60 mg バイアル 1 本は，emicizumab-kxwh 溶液 0.4 mL (60 mg)，L-アルギニン (10.5 mg)，L-ヒスチジン (1.2 mg) 及びポロクサマー188 (0.2 mg) を含有し，L-アスパラギン酸で pH が 6.0 に調整されている。

単回使用 105 mg バイアル 1 本は，emicizumab-kxwh 溶液 0.7 mL (105 mg)，L-アルギニン (18.3 mg)，L-ヒスチジン (2.2 mg) 及びポロクサマー188 (0.4 mg) を含有し，L-アスパラギン酸で pH が 6.0 に調整されている。

単回使用 150 mg バイアル 1 本は，emicizumab-kxwh 溶液 1 mL (150 mg)，L-アルギニン (26.1 mg)，L-ヒスチジン (3.1 mg) 及びポロクサマー188 (0.5 mg) を含有し，L-アスパラギン酸で pH が 6.0 に調整されている。

12　臨床薬理

12.1 作用機序

HEMLIBRA は，活性型血液凝固第 IX 因子及び血液凝固第 X 因子と結合することにより，活性型血液凝固第 VIII 因子の欠損により失われた効果的な止血に必要な機能を代替する。

12.3 薬物動態

Emicizumab-kxwh は，週 1 回皮下投与したとき，0.3 mg/kg (承認された推奨開始用量の 0.1 倍) から 3 mg/kg までの用量範囲にわたり用量比例性の薬物動態を示した。血友病 A 患者に最初の 4 週間にわたり 3 mg/kg を週 1 回反復皮下投与したとき，emicizumab-kxwh の平均 (± SD) 血漿中トラフ濃度は上昇し，5 週目に 54.6 ± 14.3 µg/mL に達した。その後，推奨用量 (1.5 mg/kg 週 1 回投与) で 50 µg/mL を越える血漿中トラフ濃度が持続し，定常状態における emicizumab-kxwh の平均 (± SD) 血漿中トラフ濃度は 52.8 ± 13.5 µg/mL であった。

吸収

皮下投与後の平均 (± SD) 吸収半減期は 1.7 ± 1 日であった。

1 mg/kg 皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティは 80.4%～93.1%で，腹部，上腕及び大腿への皮下投与後に認められた薬物動態プロファイルは差がなかった *[「用法・用量」 (2.2) を参照]*。

分布

みかけの分布容積平均値は，11.4 L (95%信頼区間 (CI) [10.6, 12.1]) であった。

排泄

みかけのクリアランス平均値 (95% CI) は 0.24 L/日 (0.22, 0.26)，みかけの消失半減期平均値 (± SD) は 27.8 ± 8.1 日であった。

特定集団

Emicizumab-kxwhの薬物動態は，年齢 (3～75歳)，人種 (白人：54%，アジア系：30.5%，黒人： 8.5%)，インヒビター保有・非保有 (インヒビター保有：92%)，軽度肝障害 [総ビリルビン： 正常値上限(ULN)×1～1.5以下と定義。アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST) の値は問わない] 及び中等度肝障害 (総ビリルビン：ULN×1.5～3以下と定義。ASTの値は問わない) による影響を受けない。

体重： emicizumab-kxwhのみかけのクリアランスと分布容積は，体重増加 (14.2 kg～131 kg) に伴い増加した。mg/kgベースで投与することにより， emicizumab-kxwhの曝露量は体重範囲にわたり同等となる。

薬物相互作用試験

HEMLIBRA について薬物相互作用試験は行われていない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，生殖障害

Emicizumab-kxwh のがん原性について調べる動物実験は行われていない。Emicizumab-kxwh の遺伝毒性について調べる in vitro 及び in vivo 試験は行われていない。

動物を用いた生殖試験は行われていないが，emicizumab-kxwh は，雌雄カニクイザルに 26 週まで皮下投与する一般毒性試験において 30 mg/kg/週の用量まで，及び 4 週間静脈内投与する一般毒性試験において 100 mg/kg/週の用量まで，雌雄カニクイザル生殖器の毒性学的変化をもたらさなかった。

14 臨床試験

FVIII インヒビター保有血友病 A 患者における HEMLIBRA 定期投与の有効性は，2 件の臨床試験で評価された [成人及び青年患者を対象とした試験 (HAVEN 1) 及び小児を対象とした試験 (HAVEN 2)]。

HAVEN 1

HAVEN 1 試験 (NCT02622321) は，バイパス製剤が出血時に投与された (出血時止血療法)，又は定期投与されたことがある，FVIII インヒビターを保有する血友病 A の成人及び青年男性患者 109 例 (年齢：12～75 歳，＞40 kg)を対象とした，無作為化，多施設共同，オープンラベル臨床試験である。患者に対し，最初の 4 週間は HEMLIBRA 3 mg/kg を週 1 回，以後は 1.5 mg/kg を週 1 回定期投与するか (A，C 及び D 群)，又は定期投与を施行しなかった (B 群)。HEMLIBRA の定期投与を 24 週間施行後に至適有効性に達しなかった場合 (臨床的に著明な自然出血が 2 回以上みられた場合)，3 mg/kg 週 1 回投与への用量増量が認められた。この試験中，2 例で維持用量が 3 mg/kg 週 1 回に増量された。

バイパス製剤が出血時に投与された (出血時止血療法) ことがある 53 例が，過去 24 週間の出血率（9 回未満か 9 回以上か）により層別化され，HEMLIBRA 定期投与施行群 (A 群) と非施行群 (B 群) に 2：1 の比で無作為割付された。B 群に無作為割付された患者は，少なくとも 24 週間の定期投与非施行期間終了後，HEMLIBRA 定期投与に移行することができた。

バイパス製剤が定期投与されたことがある 49 例が，HEMLIBRA が定期投与される C 群に登録された。バイパス製剤が出血時に投与された (出血時止血療法) ことがあるが，登録前に非介入試験 (NIS) に参加しており A 群と B 群が締め切られるまでに HAVEN1 に登録できなかった 7 例が，HEMLIBRA が定期投与される D 群に登録された。

有効性は，凝固因子による治療(最低 24 週間又は中止日まで)を要した年間出血率 (ABR)を，バイパス製剤が出血時に投与されたことがあり HEMLIBRA 定期投与に無作為割り付けされた患者(A 群) と定期投与非施行例 (B 群) で比較することにより評価した。この試験では，全出血，自然出血，関節出血及び標的関節出血の回数減少と，患者報告症状及び身体機能に関する HEMLIBRA 週 1 回定期投与の有効性についても，A 群と B 群を無作為化比較し評価した。

この試験では，HEMLIBRA 週 1 回定期投与の有効性を，登録前に非介入試験に参加していた患者における過去のバイパス製剤の出血時の投与 (出血時止血療法) 及び定期投与 (それぞれ A 群及び C 群) とも比較し評価した。この比較には，非介入試験に参加した患者のみを含めた（両方の期間で出血データと投与データが同じ粒度で収集されたため）。

治療を要した出血，全出血，治療を要した自然出血，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出血率について，HEMLIBRA 定期投与の有効性を定期投与非施行群と比較した結果を表 4 に示す。

326 **表 4　HEMLIBRA 定期投与群と定期投与非施行群の年間出血率（12 歳**
327 **以上の患者）**

評価項目	HEMLIBRA 定期投与 (N = 35)	定期投与非施行 (N = 18)
治療を要した出血		
ABR (95% CI) [a]	2.9 (1.7, 5.0)	23.3 (12.3, 43.9)
減少率 (95% CI) p 値	87% (72.3%, 94.3%) < 0.0001	
出血が 0 回の患者 (%) (95% CI)	62.9 (44.9, 78.5)	5.6 (0.1, 27.3)
ABR 中央値 (IQR)	0 (0, 3.7)	18.8 (13.0, 35.1)
全出血		
ABR (95% CI) [a]	5.5 (3.6, 8.6)	28.3 (16.8, 47.8)
減少率 (95% CI) p 値	80% (62.5%, 89.8%) < 0.0001	
出血が 0 回の患者 (%) (95% CI)	37.1 (21.5, 55.1)	5.6 (0.1, 27.3)
治療を要した自然出血		
ABR (95% CI) [a]	1.3 (0.7, 2.2)	16.8 (9.9, 28.3)
減少率 (95% CI) p 値	92% (84.6%, 96.3%) < 0.0001	
出血が 0 回の患者 (%) (95% CI)	68.6 (50.7, 83.1)	11.1 (1.4, 34.7)
治療を要した関節出血		
ABR (95% CI) [a]	0.8 (0.3, 2.2)	6.7 (2.0, 22.4)
減少率 (95% CI) p 値	89% (48%, 97.5%) 0.0050	
出血が 0 回の患者 (%) (95% CI)	85.7 (69.7, 95.2)	50.0 (26.0, 74.0)
治療を要した標的関節出血		
ABR (95% CI) [a]	0.1 (0.03, 0.6)	3.0 (1.0, 9.1)
減少率 (95% CI) p 値	95% (77.3%, 99.1%) 0.0002	
出血が 0 回の患者 (%) (95% CI)	94.3 (80.8, 99.3)	50.0 (26.0, 74.0)

328 ABR = 年間出血率，CI = 信頼区間，IQR = 四分位範囲，25 パーセンタイル～75 パーセンタイル
329 [a] 負の二項回帰に基づく

330 患者内解析では，HEMLIBRA 定期投与は，登録前の非介入試験中に収集された過去の
331 バイパス製剤定期投与と比較して，治療を要した出血率を統計学的に有意に減少させた
332 (79%，p=0.0003) (表 5)。

表 5 HEMLIBRA 定期投与時と過去のバイパス製剤定期投与時の年間出血率の患者内比較

評価項目	HEMLIBRA 定期投与 (N = 24)	過去のバイパス製剤定期投与 (N = 24)
治療を要した出血		
ABR (95% CI)[a]	3.3 (1.3, 8.1)	15.7 (11.1, 22.3)
減少率 (95% CI) p 値	79% (51.4%, 91.1%) 0.0003	
出血が 0 回の患者 (%) (95% CI)	70.8 (48.9, 87.4)	12.5 (2.7, 32.4)
ABR 中央値 (IQR)	0 (0, 2.2)	12 (5.7, 24.2)

ABR = 年間出血率，CI = 信頼区間，IQR = 四分位範囲，25 パーセンタイル～75 パーセンタイル
[a] 負の二項回帰に基づく

この試験では，患者からの報告による血友病関連症状 (有痛性腫脹，関節痛の存在) と身体機能 (動かしたときの痛み，長距離歩行困難) が，成人版血友病関係 QOL (Haem-A-QoL) 質問票 (18 歳以上の患者用) の身体的健康スコアを用いて評価された。
HEMLIBRA 週 1 回定期投与群 (A 群) では，25 週目の評価における Haem-A-QoL の身体的健康サブスケールのスコアが，定期投与非施行群 (B 群) と比較して改善を示した (表 6)。この身体的健康スコア改善は，25 週目の Haem-A-QoL 総合スコアによりさらに裏付けられた。

Table 6 HEMLIBRA 定期投与群と定期投与非施行群の患者 (18 歳以上) の 25 週目における Haem-A-QoL 身体的健康スコアの変化

25 週目における Haem-A-QoL スコア	HEMLIBRA 定期投与 (N=25[a])	定期投与非施行 (N=14[a])
身体的健康スコア(範囲：0～100)[b]		
調整平均値[c]	32.6	54.2
調整平均値の差 (95% CI)	21.6 (7.9, 35.2)	
p 値	0.0029	

[a] Haem-A-QoL 質問票に回答した 18 歳以上の患者数.
[b] スコアは低い方が機能が良好であることを示す
[c] ベースライン及びベースライン×投与群交互作用について調整

HAVEN 2
HAVEN 2 試験 (NCT02795767) は，FVIII インヒビター保有血友病 A の小児男性患者（12 歳未満，又は 12～17 歳で体重 40 kg 未満）を対象とした，単独群，多施設共同，オープンラベル臨床試験である。患者に対し，最初の 4 週間は HEMLIBRA 3 mg/kg を週 1 回，以後は 1.5 mg/kg を週 1 回定期投与した。

この試験では，HEMLIBRA 週 1 回定期投与の有効性を評価した。これには，HEMLIBRA 週 1 回定期投与と，登録前に非介入試験 (NIS) に参加していた患者において過去に施行されたバイパス製剤の出血時の投与 (出血時止血療法) 及び定期投与を比較することによる有効性評価（患者内解析）も含めた。

中間解析時点で，HEMLIBRA の週 1 回定期投与が少なくとも 12 週にわたり施行されていた 12 歳未満の小児患者 23 例（6～12 歳未満：19 例，2～6 歳未満：4 例）において有効性を評価した。

年間出血率 (ABR) 及び出血が 0 回の患者の割合を，23 例について算出した (表 7)。これら患者の観察期間中央値は 38.1 週 (12.7～41.6 週) であった。

表 7 12 歳未満の小児患者に HEMLIBRA を定期投与したときの年間出血率 (中間解析)

評価項目	ABR[a] (95% CI) N = 23	ABR 中央値 (IQR) N = 23	出血 0 回の割合(%) (95% CI) N = 23
治療を要した出血	0.2 (0.1, 0.6)	0 (0, 0)	87 (66.4, 97.2)
全出血	2.9 (1.8, 4.9)	1.5 (0, 4.5)	34.8 (16.4, 57.3)
治療を要した自然出血	0.1 (0, 0.5)	0 (0, 0)	95.7 (78.1, 99.9)
治療を要した関節出血	0.1 (0, 0.5)	0 (0, 0)	95.7 (78.1, 99.9)
治療を要した標的関節出血	推定不能*	0 (0, 0)	100 (85.2, 100)

ABR = 年間出血率，CI = 信頼区間，IQR = 四分位範囲，25 パーセンタイル～75 パーセンタイル

*治療を要した標的関節出血の報告なし

[a] 負の二項回帰に基づく

患者内解析では，非介入試験に参加していた小児患者 13 例 の過去のバイパス製剤投与時 (12 例が定期投与，1 例が出血時止血療法) における ABR は 17.2 (95% CI [12.4, 23.8]) であった。HEMLIBRA の週 1 回定期投与により，治療を要した出血の ABR は負の二項回帰に基づき 0.2 (95% CI [0.1, 0.8]) となり，99%の出血率低下に相当した。HEMLIBRA 定期投与中，11 例 (84.6%) では治療を要した出血がゼロであった。

16 包装/貯法及び取り扱い

包装

HEMLIBRA (emicizumab-kxwh) 注は単回使用バイアルで提供される無菌，保存剤不含，無色～微黄色液剤で，含量は次の通りである。

含量	名目容量	濃度	包装数 (1 箱あたり)	キャップの色	NDC
30 mg	1 mL	30 mg/mL	バイアル 1 本	水色	50242-920-01
60 mg	0.4 mL	150 mg/mL	バイアル 1 本	紫	50242-921-01
105 mg	0.7 mL	150 mg/mL	バイアル 1 本	青緑	50242-922-01
150 mg	1 mL	150 mg/mL	バイアル 1 本	茶	50242-923-01

貯法及び取り扱い

- HEMLIBRA バイアルは遮光するため元の箱に入れたまま，2～8℃(36°F～46°F) の冷蔵庫で保存する。凍結させず，振り混ぜないこと。
- 必要に応じ，未開封の HEMLIBRA バイアルを投与前に冷蔵庫の外で保存してから冷蔵庫に戻しても差し支えない。冷蔵庫に入れていない状態の温度と合計時間は，それぞれ 30°C (86°F) 及び (30°C [86°F]未満の温度において) 7 日を超えないこと。
- いったんバイアルから吸引した HEMLIBRA は，直ちに使用するのでなければ廃棄すること。
- 使用しなかった HEMLIBRA は廃棄すること。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者向け表示（患者向け情報及び使用説明書）を読むよう，患者に指導すること。

バイパス製剤の使用

患者及び/又は介護者に対し，HEMLIBRA が血液凝固を促進することを説明し，HEMLIBRA の定期投与を開始する前日にバイパス製剤の定期投与を中止するよう指導する。HEMLIBRA の定期投与を開始する前に，バイパス製剤の使用について患者及び/又は介護者と話し合うこと *[「副作用」 (6.1)を参照]*。

HEMLIBRA と aPCC の使用に伴う血栓性微小血管症

患者及び/又は介護者に対し，HEMLIBRA の定期投与中に aPCC を投与すると血栓性微小血管症のリスクがあることを説明し，100 U/kg を超える累積用量の aPCC が必要な場合は医療提供者に相談するよう指導する。患者及び/又は介護者に対し，血栓性微小血管症の徴候又は症状が発現した場合は直ちに医師の診察を受けるよう指導すること *[「警告及び使用上の注意」 (5.1)を参照]*。

HEMLIBRA と aPCC の使用に伴う血栓塞栓症

患者及び/又は介護者に対し，HEMLIBRA の定期投与中に aPCC を投与すると血栓塞栓症のリスクがあることを説明し，100 U/kg を超える累積用量の aPCC が必要な場合は医療提供者に相談するよう指導する。患者及び/又は介護者に対し，血栓塞栓症の徴候又は症状が発現した場合は直ちに医師の診察を受けるよう指導すること *[「警告及び使用上の注意」 (5.2)を参照]*。

凝固検査への干渉

患者及び/又は介護者に対し，HEMLIBRA が血液凝固を測定するある種の検査に干渉し間違った値をもたらす場合があることを説明し，血液検査や医学的処置を受ける前にこの可能性について医療提供者に知らせるよう指導すること *[「警告及び使用上の注意」 (5.3)を参照]*。

注射手技の指導

HEMLIBRA は，医療提供者の指導のもとで使用することが想定されている。患者又は介護者が HEMLIBRA を皮下投与する必要がある場合は，注射手技を指導し自分で皮下注射できるかどうかを評価することにより，皮下投与が自宅で適切に行われるようにすること *[「使用説明書」を参照]*。

患者に対し，FDA 承認済みの患者向け表示にある，鋭利物の適切な廃棄に関する推奨事項に従うよう指導すること。

HEMLIBRA® [emicizumab-kxwh]

製造者：
Genentech, Inc.
ロシュグループ企業
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No. 1048

HEMLIBRA® は中外製薬株式会社 (東京，日本) の登録商標である。
©2017 Genentech, Inc. All rights reserved.

投薬ガイド
HEMLIBRA® (ヘムライブラ)
(emicizumab-kxwh)
皮下注射用

HEMLIBRA について知っておくべき最も重要な情報は何ですか?

HEMLIBRA は，血液を凝固しやすくします。HEMLIBRA の定期投与を開始する前日に，バイパス製剤の定期投与を中止してください。出血時のバイパス製剤投与をいつ，どれだけの用量で，どのようなスケジュールで行うべきかについては，医療提供者の指示に注意して従ってください。

HEMLIBRA は，aPCC (FEIBA®) と併用すると，以下のような重篤な副作用をもたらすことがあります。

- **血栓性微小血管症 (TMA)** これは血液が固まって細い血管を傷つける状態で，腎臓，脳その他の臓器に害を及ぼすことがあります。HEMLIBRA 投与中又は投与後に次の徴候や症状があらわれた場合は，ただちに医師の診察を受けてください。
  - 錯乱
  - 脱力
  - 腕や脚の腫れ
  - 皮膚や眼が黄色くなる
  - 胃痛（腹痛）や背中の痛み
  - 吐き気，嘔吐
  - 体調が悪い
  - 尿の減少
- **血液凝固 (血栓性事象)** 腕，脚，肺又は頭の血管で血液凝固が起きることがあります。HEMLIBRA 投与中又は投与後にこのような血液凝固の徴候や症状があらわれた場合は，ただちに医師の診察を受けてください。
  - 腕や脚の腫れ
  - 腕や脚の痛みや発赤
  - 息切れ
  - 胸の痛みや胸が締め付けられる感覚
  - 速い脈拍
  - 咳で血が出る
  - 気が遠くなる
  - 頭痛
  - 顔面のしびれ
  - 眼の痛み又は腫れ
  - 視覚障害

aPCC (FEIBA®) が必要な場合のうち，合計 100 U/kg を超える aPCC (FEIBA®) が必要と思う場合は，医療提供者に申し出てください。

副作用の詳細については，「**HEMLIBRA の投与で起きる可能性がある副作用にはどのようなものがありますか?**」を参照してください。

HEMLIBRA とは何ですか?

HEMLIBRA は，血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する血友病 A の成人及び小児患者さんにおいて，出血を予防し出血頻度を低下させることを目的とした定期投与に用いられる，処方箋薬です。

- 血友病 A は，血液凝固第 VIII 因子の欠損 (又は異常) のため血液が正常に凝固しない，先天性出血性疾患です。
- HEMLIBRA は，患者さんの血液凝固を助けるため血液凝固因子に結合する抗体医薬です。

HEMLIBRA を使用する前に，担当の医療提供者にあなたの医学的状態を全て伝えてください。これには以下が含まれます。

- 妊娠している，又は妊娠を計画している場合。HEMLIBRA が胎児に害を及ぼす可能性があるかどうかはわかっていません。妊娠が可能な女性患者さんは，HEMLIBRA 投与中避妊を行ってください。
- 母乳育児中である，又は母乳育児を計画している場合。HEMLIBRA が母乳中に移行するかどうかはわかっていません。

服用中の全ての薬を担当の医療提供者に伝えてください。これには，処方箋薬，市販薬，ビタミン剤，ハーブサプリメントが含まれます。新しい薬をもらうときに担当の医療提供者と薬剤師に見せられるよう，それらのリストをいつも持っていてください。

HEMLIBRA の投与はどのように行えばよいですか?

HEMLIBRA 投与液の準備と注射の方法，及び使用後の注射針とシリンジの適切な廃棄方法については，HEMLIBRA に添付されている詳細な「使用説明書」を参照してください。

- HEMLIBRA は，担当の医療提供者から処方された通り正しく使用してください。
- HEMLIBRA は，あなた又は介護者が皮下注射することにより投与します。
- あなたが初めて自分で注射する前に，担当の医療提供者からあなた又は介護者に，HEMLIBRA 投与液の準備，計量及び注射方法を説明するはずです。
- 医療提供者から注射方法を教わっていない限り，注射を試みないでください。

- 用量は，あなたの体重に基づいて処方されます。体重が変わった場合は医療提供者に申し出てください。
- 投与予定日にHEMLIBRAの投与を忘れた場合は，気付いたらすぐにその分を投与してください。忘れた分は，次回投与予定日よりも前に投与しなければなりません。その後は，通常の週1回の当与スケジュールを続けます。忘れた分を埋め合わせるため2回分を一度に投与しないでください。
- HEMLIBRAは，血液凝固を測定する検査に干渉し間違った値をもたらすことがあります。このことがあなたの医療にどのように影響する可能性があるかについては，担当の医療提供者にご相談ください。

HEMLIBRAの投与で起きる可能性がある副作用にはどのようなものがありますか?

- **「HEMLIBRAについて知っておくべき最も重要な情報は何ですか?」**を参照してください。

HEMLIBRAの副作用として最も多いものの例としては，以下があります。

- 注射部位の発赤，圧痛，熱感またはかゆみ
- 頭痛
- 関節痛

これらは，HEMLIBRAの投与で起きる可能性がある副作用の全てではありません。

主治医に連絡し，副作用に関する医学的助言を求めてください。副作用をFDA (1-800-FDA-1088) に報告しても差し支えありません。

HEMLIBRAはどのように保存すればよいですか?

- HEMLIBRAは，36°F～46°F (2°C～8°C) の冷蔵庫で保存してください。凍結させてはいけません。
- HEMLIBRAは，バイアルを光から保護するため元の箱に入れたまま保存してください。
- HEMLIBRAを振り混ぜてはいけません。
- 必要に応じ，未開封のHEMLIBRAバイアルを冷蔵庫の外で保存してから冷蔵庫に戻しても差し支えありません。冷蔵庫の外での保存は，86°F (30°C) 以下で7日以内としなければなりません。
- HEMLIBRAをバイアルからシリンジに吸引したら，直ちに使用しなければなりません。
- バイアルに残った，使用しなかったHEMLIBRAは廃棄してください。

HEMLIBRA及び全ての医薬品は，子供の手の届かない所に保存してください。

HEMLIBRAの安全かつ有効な使用に関する一般的な情報

医薬品は，投薬ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがあります。HEMLIBRAを，処方された疾患以外に使用しないでください。あなたと同じ症状がある人であっても，あなた以外にはHEMLIBRAを使用させないでください (その人にとっては有害となることがあります)。HEMLIBRAの医療従事者向け情報をお知りになりたい場合は，薬剤師又は主治医にお尋ねください。

HEMLIBRAにはどのような成分が含まれていますか?

有効成分：emicizumab

不活性成分：L-アルギニン，L-ヒスチジン，ポロクサマー188及びL-アスパラギン酸

製造者：Genentech, Inc.,ロシュグループ企業 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990
U.S. License No. 1048
HEMLIBRA® は中外製薬株式会社（東京，日本）の登録商標です。
©2017 Genentech, Inc. All rights reserved.
詳細はwww.HEMLIBRA.comをご参照いただくか，1-866-HEMLIBRAにお電話ください。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use HEMLIBRA safely and effectively. See full prescribing information for HEMLIBRA.

HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2017

WARNING: THROMBOTIC MICROANGIOPATHY and THROMBOEMBOLISM

See full prescribing information for complete boxed warning.

Cases of thrombotic microangiopathy and thrombotic events were reported when on average a cumulative amount of >100 U/kg/24 hours of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) was administered for 24 hours or more to patients receiving HEMLIBRA prophylaxis. Monitor for the development of thrombotic microangiopathy and thrombotic events if aPCC is administered. Discontinue aPCC and suspend dosing of HEMLIBRA if symptoms occur.

INDICATIONS AND USAGE

HEMLIBRA is a bispecific factor IXa- and factor X-directed antibody indicated for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adult and pediatric patients with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII inhibitors. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended dose is 3 mg/kg by subcutaneous injection once weekly for the first 4 weeks, followed by 1.5 mg/kg once weekly. (2.1)

See Full Prescribing Information for important preparation and administration instructions. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection:
- 30 mg/mL in a single-dose vial (3)
- 60 mg/0.4 mL in a single-dose vial (3)
- 105 mg/0.7 mL in a single-dose vial (3)
- 150 mg/mL in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Laboratory Coagulation Test Interference: HEMLIBRA interferes with activated clotting time (ACT), activated partial thromboplastin time (aPTT), and coagulation laboratory tests based on aPTT, including one-stage aPTT-based single-factor assays, aPTT-based Activated Protein C Resistance (APC-R), and Bethesda assays (clotting-based) for factor VIII (FVIII) inhibitor titers. Intrinsic pathway clotting-based laboratory tests should not be used. (5.3, 7.2)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥ 10%) are injection site reactions, headache, and arthralgia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: THROMBOTIC MICROANGIOPATHY and THROMBOEMBOLISM
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Thrombotic Microangiopathy Associated with HEMLIBRA and aPCC
5.2 Thromboembolism Associated with HEMLIBRA and aPCC
5.3 Laboratory Coagulation Test Interference
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Hypercoagulability with Concomitant Use of aPCC, rFVIIa, or FVIII
7.2 Drug-Laboratory Test Interactions
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: THROMBOTIC MICROANGIOPATHY AND THROMBOEMBOLISM

Cases of thrombotic microangiopathy and thrombotic events were reported when on average a cumulative amount of >100 U/kg/24 hours of activated prothrombin complex concentrate was administered for 24 hours or more to patients receiving HEMLIBRA prophylaxis. Monitor for the development of thrombotic microangiopathy and thrombotic events if aPCC is administered. Discontinue aPCC and suspend dosing of HEMLIBRA if symptoms occur.

1 INDICATIONS AND USAGE

HEMLIBRA is indicated for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adult and pediatric patients with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII inhibitors.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

For subcutaneous use only.

The recommended dose is 3 mg/kg by subcutaneous injection once weekly for the first 4 weeks, followed by 1.5 mg/kg once weekly.

Missed Dose

If a dose of HEMLIBRA is not administered on the scheduled day, administer as soon as possible before the day of the next scheduled dose, and then resume usual weekly dosing schedule. Do not double doses to make up for a missed dose.

2.2 Preparation and Administration

HEMLIBRA is intended for use under the guidance of a healthcare provider. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject, or the patient's caregiver may administer HEMLIBRA, if a healthcare provider determines that it is appropriate. Self-administration is not recommended for children aged less than 7 years old. The HEMLIBRA "Instructions for Use" contains more detailed instructions on the preparation and administration of HEMLIBRA *[see Instructions for Use]*.

- Visually inspect HEMLIBRA for particulate matter and discoloration before administration. HEMLIBRA for subcutaneous administration is a colorless to slightly yellow solution. Do not use if particulate matter is visible or product is discolored.
- A syringe, a transfer needle, and an injection needle are needed to withdraw HEMLIBRA solution from the vial and inject it subcutaneously.
- Refer to the HEMLIBRA "Instructions for Use" for handling instructions when combining vials. Do not use different HEMLIBRA vials of different concentrations when combining vials to administer prescribed dose.
- Administer doses of HEMLIBRA up to 1 mL with a 1 mL syringe. A 1 mL syringe fulfilling the following criteria may be used: Transparent polypropylene or polycarbonate syringe with Luer-Lok™ tip, graduation 0.01 mL, sterile, for injection only, single-use, latex-free and non-pyrogenic, commercially available in the US.
- Administer doses of HEMLIBRA greater than 1 mL and up to 2 mL with a 2 mL or 3 mL syringe. A 2 mL or 3 mL syringe fulfilling the following criteria may be used: Transparent polypropylene or polycarbonate syringe with Luer-Lok™ tip, graduation 0.1 mL, sterile, for injection only, single-use, latex-free, and non-pyrogenic, commercially available in the US.

- A transfer needle fulfilling the following criteria may be used: Stainless steel needle with Luer-Lok™ connection, sterile, 18 gauge, length 1½ inch, semi-blunted tip, single-use, latex-free, and non-pyrogenic, commercially available in the US.
- An injection needle fulfilling the following criteria may be used: Stainless steel with Luer-Lok™ connection, sterile, 26 gauge, maximal length ½ inch, single-use, latex-free and non-pyrogenic, including needle safety feature, commercially available in the US.
- Administer each injection at a different anatomic location (upper outer arms, thighs, or any quadrant of abdomen) than the previous injection. An injection should never be given into moles, scars, or areas where the skin is tender, bruised, red, hard, or not intact. Administration of HEMLIBRA in the upper outer arm should only be performed by a caregiver or healthcare provider.
- Discard any unused HEMLIBRA remaining in the single-dose vial.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

HEMLIBRA is available as a colorless to slightly yellow solution in single-dose vials.

Injection:

- 30 mg/mL
- 60 mg/0.4 mL
- 105 mg/0.7 mL
- 150 mg/mL

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thrombotic Microangiopathy Associated with HEMLIBRA and aPCC

Cases of thrombotic microangiopathy (TMA) were reported from clinical trials when on average a cumulative amount of >100 U/kg/24 hours of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) was administered for 24 hours or more to patients receiving HEMLIBRA prophylaxis. In clinical trials, thrombotic microangiopathy was reported in 1.6% of patients (3/189) and in 8.3% of patients (3/36) who received at least one dose of aPCC. Patients presented with thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and acute kidney injury, without severe deficiencies in ADAMTS13 activity.

Evidence of improvement was seen within one week following discontinuation of aPCC. One patient resumed HEMLIBRA following resolution of TMA.

Consider the benefits and risks if aPCC must be used in a patient receiving HEMLIBRA prophylaxis. Monitor for the development of TMA when administering aPCC. Immediately discontinue aPCC and interrupt HEMLIBRA prophylaxis if clinical symptoms and/or laboratory findings consistent with TMA occur, and manage as clinically indicated. Consider the benefits and risks of resuming HEMLIBRA prophylaxis following complete resolution of TMA on a case-by-case basis.

5.2 Thromboembolism Associated with HEMLIBRA and aPCC

Thrombotic events were reported from clinical trials when on average a cumulative amount of >100 U/kg/24 hours of aPCC was administered for 24 hours or more to patients receiving HEMLIBRA prophylaxis. In clinical trials, thrombotic events were reported in 1.1% of patients (2/189) and in 5.6% of patients (2/36) who received at least one dose of aPCC.

No thrombotic event required anticoagulation therapy. Evidence of improvement or resolution was seen within one month following discontinuation of aPCC. One patient resumed HEMLIBRA following resolution of thrombotic event.

Consider the benefits and risks if aPCC must be used in a patient receiving HEMLIBRA prophylaxis. Monitor for the development of thromboembolism when administering aPCC. Immediately discontinue aPCC and interrupt HEMLIBRA prophylaxis if clinical symptoms, imaging, or laboratory findings consistent with thromboembolism occur, and manage as clinically indicated. Consider the benefits and risks of resuming HEMLIBRA prophylaxis following complete resolution of thrombotic events on a case-by-case basis.

5.3 Laboratory Coagulation Test Interference

HEMLIBRA affects intrinsic pathway clotting-based laboratory tests, including activated clotting time (ACT), activated partial thromboplastin time (aPTT), and all assays based on aPTT, such as one-stage factor VIII (FVIII) activity (Table 1). Therefore, intrinsic pathway clotting-based laboratory test results in patients treated with HEMLIBRA should not be used to monitor HEMLIBRA activity, determine dosing for factor replacement or anti-coagulation, or measure FVIII inhibitor titers *[see Drug Interactions (7.2)]*. Laboratory tests affected and unaffected by HEMLIBRA are shown in Table 1.

Table 1 Coagulation Test Results Affected and Unaffected by HEMLIBRA

Results Affected by HEMLIBRA	Results Unaffected by HEMLIBRA
Activated partial thromboplastin time (aPTT) Bethesda assays (clotting-based) for FVIII inhibitor titers One-stage, aPTT-based, single-factor assays aPTT-based Activated Protein C Resistance (APC-R) Activated clotting time (ACT)	Bethesda assays (bovine chromogenic) for FVIII inhibitor titers Thrombin time (TT) One-stage, prothrombin time (PT)-based, single-factor assays Chromogenic-based single-factor assays other than FVIII* Immuno-based assays (i.e., ELISA, turbidimetric methods) Genetic tests of coagulation factors (e.g., Factor V Leiden, Prothrombin 20210)

*For important considerations regarding FVIII chromogenic activity assays, see *Drug Interactions (7.2)*

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Thrombotic Microangiopathy Associated with HEMLIBRA and aPCC *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Thromboembolism Associated with HEMLIBRA and aPCC *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The following adverse reactions are based on pooled data from a randomized trial (HAVEN 1), single-arm trial (HAVEN 2), and a dose-finding trial, in which a total of 189 male patients with hemophilia A received at least one dose of HEMLIBRA as routine prophylaxis. Ninety-four patients (50%) were adults (18 years and older), 38 (20%) were adolescents (12 years up to less than 18 years), 55 (29%) were children (2 years up to less than 12 years), and two (1%) were infants (1 month up to less than 2 years). Seven of the 189 patients (4%) included in the safety

population were patients without FVIII inhibitors from the dose-finding trial. The median duration of exposure across the studies was 38 weeks (0.8 to 177.2 weeks).

The most frequently reported adverse reactions observed in ≥ 10% of patients treated with at least one dose of HEMLIBRA were injection site reactions, headache, and arthralgia.

Four patients (2.1%) in the clinical trials receiving HEMLIBRA prophylaxis withdrew from treatment due to adverse reactions, which were thrombotic microangiopathy, skin necrosis and superficial thrombophlebitis, and injection site reaction.

Adverse reactions observed in patients who received HEMLIBRA are shown in Table 2.

Table 2 Adverse Reactions Reported in ≥ 5% of Patients from Pooled Clinical Trials with HEMLIBRA

Body System	Adverse Reaction	Number of Patients n (%) (N = 189)
General Disorders and Administration Site Conditions	Injection site reaction*	35 (19%)
	Pyrexia	13 (7%)
Nervous System Disorders	Headache	28 (15%)
Gastrointestinal Disorders	Diarrhea	12 (6%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	Arthralgia	18 (10%)
	Myalgia	9 (5%)

* Includes injection site bruising, injection site discomfort, injection site erythema, injection site hematoma, injection site induration, injection site pain, injection site pruritus, injection site rash, injection site reaction, injection site swelling, injection site urticarial, and injection site warmth.

Characterization of aPCC treatment in pooled clinical trials

There were 125 instances of aPCC treatment in 36 patients, of which 13 instances (10.4%) consisted of on average a cumulative amount of >100 U/kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more; two of the 13 were associated with thrombotic events and three of the 13 were associated with TMA (Table 3). No TMA or thrombotic events were associated with the remaining instances of aPCC treatment.

Table 3 Characterization of aPCC Treatment* in Pooled Clinical Trials

Duration of aPCC treatment	Average cumulative amount of aPCC over 24 hours (U/kg/24 hours)		
	< 50	50 – 100	> 100
< 24 hours	7	76	18
24 – 48 hours	0	6	3[b]
> 48 hours	1	4	10[a,a,a,b]

* An instance of aPCC treatment is defined as all doses of aPCC received by a patient, for any reason, until there was a 36-hour treatment-free break.

[a] Thrombotic microangiopathy

[b] Thrombotic event

Injection Site Reactions

In total, 35 patients (19%) reported injection site reactions (ISRs). All ISRs observed in HEMLIBRA clinical trials were reported as mild to moderate intensity and 88% resolved

without treatment. The commonly reported ISR symptoms were injection site erythema (7.4%), injection site pruritus (5.3%), and injection site pain (5.3%).

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medication, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to emicizumab-kxwh in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

The immunogenicity of HEMLIBRA was evaluated using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or an electrochemiluminescence (ECL) assay. No patients tested positive for anti-emicizumab antibodies in HAVEN 1 and HAVEN 2 (n = 171). Four patients tested positive for anti-emicizumab antibodies in the dose-finding trial (n = 18). The anti-emicizumab antibody positive rate may be under-reported due to the limitation of the assay.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Hypercoagulability with Concomitant Use of aPCC, rFVIIa, or FVIII

Clinical experience suggests that a drug interaction exists with HEMLIBRA and aPCC *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

There is a possibility for hypercoagulability with rFVIIa or FVIII with HEMLIBRA based on preclinical experiments.

7.2 Drug-Laboratory Test Interactions

HEMLIBRA restores the tenase cofactor activity of missing activated factor VIII (FVIIIa). Coagulation laboratory tests based on intrinsic clotting (i.e., aPTT) measure the total clotting time including time needed for activation of FVIII to FVIIIa by thrombin. Such intrinsic pathway-based tests will yield overly shortened clotting times with HEMLIBRA, which does not require activation by thrombin. The overly shortened intrinsic clotting time will then disturb all single-factor assays based on aPTT, such as the one-stage FVIII activity assay; however, single-factor assays utilizing chromogenic or immuno-based methods are unaffected by HEMLIBRA and may be used to monitor coagulation parameters during treatment, with specific considerations for FVIII chromogenic activity assays as described below.

Chromogenic FVIII activity tests may be manufactured with either human or bovine coagulation proteins. Assays containing human coagulation factors are responsive to HEMLIBRA but may overestimate the clinical hemostatic potential of HEMLIBRA. In contrast, assays containing bovine coagulation factors are insensitive to HEMLIBRA (no activity measured) and can be used to monitor endogenous or infused FVIII activity, or to measure anti-FVIII inhibitors.

HEMLIBRA remains active in the presence of inhibitors against FVIII, so it will produce a false-negative result in clotting-based Bethesda assays for functional inhibition of FVIII. Instead, a chromogenic Bethesda assay utilizing a bovine-based FVIII chromogenic test that is insensitive to HEMLIBRA may be used.

Due to the long half-life of HEMLIBRA, effects on coagulation assays may persist for up to 6 months after the last dose *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Women of childbearing potential should use contraception while receiving HEMLIBRA.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of HEMLIBRA have been established in pediatric patients. Use of HEMLIBRA in pediatric patients with hemophilia A with FVIII inhibitors is supported by a randomized trial (HAVEN 1) and a single-arm trial (HAVEN 2). HAVEN 1 included pediatric patients in the following age group: 38 adolescents (12 years to less than 18 years). HAVEN 2 included pediatric patients in the following age groups: 55 children (2 years up to less than 12 years) and two infants (1 month up to less than 2 years). No differences in efficacy were observed between the different age groups *[see Clinical Studies (14)]*.

In general, the adverse reactions in HEMLIBRA-treated pediatric patients were similar in type to those seen in adult patients with hemophilia A with FVIII inhibitors *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The steady-state plasma trough concentrations of emicizumab-kxwh were comparable in adult and pediatric patients at equivalent weight-based doses *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of HEMLIBRA did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients.

11 DESCRIPTION

Emicizumab-kxwh is a humanized monoclonal modified immunoglobulin G4 (IgG4) antibody with a bispecific antibody structure binding factor IXa and factor X. Emicizumab-kxwh has an approximate molecular weight of 145.6 kDa and is produced in genetically engineered mammalian (Chinese hamster ovary) cells. Emicizumab-kxwh has no structural relationship or

sequence homology to FVIII and, as such, does not induce or enhance the development of direct inhibitors to FVIII.

HEMLIBRA (emicizumab-kxwh) injection is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow solution for subcutaneous injection supplied in single-dose vials containing emicizumab-kxwh at 30 mg/mL, 60 mg/0.4 mL, 105 mg/0.7 mL, or 150 mg/mL.

Each single-dose 30 mg vial contains a 1 mL solution of emicizumab-kxwh (30 mg), L-arginine (26.1 mg), L-histidine (3.1 mg), and poloxamer 188 (0.5 mg), adjusted to pH 6.0 with L-aspartic acid.

Each single-dose 60 mg vial contains a 0.4 mL solution of emicizumab-kxwh (60 mg), L-arginine (10.5 mg), L-histidine (1.2 mg), and poloxamer 188 (0.2 mg), adjusted to pH 6.0 with L-aspartic acid.

Each single-dose 105 mg vial contains a 0.7 mL solution of emicizumab-kxwh (105 mg), L-arginine (18.3 mg), L-histidine (2.2 mg), and poloxamer 188 (0.4 mg), adjusted to pH 6.0 with L-aspartic acid.

Each single-dose 150 mg vial contains a 1 mL solution of emicizumab-kxwh (150 mg), L-arginine (26.1 mg), L-histidine (3.1 mg), and poloxamer 188 (0.5 mg), adjusted to pH 6.0 with L-aspartic acid.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

HEMLIBRA bridges activated factor IX and factor X to restore the function of missing activated factor VIII that is needed for effective hemostasis.

12.3 Pharmacokinetics

Emicizumab-kxwh exhibited dose-proportional pharmacokinetics over a dose range of 0.3 mg/kg (0.1 times approved recommended starting dosage) to 3 mg/kg once weekly following subcutaneous administration. Following multiple subcutaneous administrations of 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks in hemophilia A patients, mean (± SD) trough plasma concentrations of emicizumab-kxwh increased to achieve 54.6 ± 14.3 µg/mL at Week 5. Trough plasma concentrations above 50 µg/mL were sustained thereafter with the recommended weekly dosage of 1.5 mg/kg; the mean (± SD) trough plasma concentrations of emicizumab-kxwh at steady-state was 52.8 ± 13.5 µg/mL.

Absorption

Following subcutaneous administration, the mean (± SD) absorption half-life was 1.7 ± 1 day.

The absolute bioavailability following subcutaneous administration of 1 mg/kg was between 80.4% and 93.1%. Similar pharmacokinetic profiles were observed following subcutaneous administration in the abdomen, upper arm, and thigh *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Distribution

The mean apparent volume of distribution was 11.4 L (95% confidence interval (CI) [10.6, 12.1]).

Elimination

The mean apparent clearance (95% CI) was 0.24 L/day (0.22, 0.26) and the mean elimination apparent half-life (± SD) was 27.8 ± 8.1 days.

Specific Populations

The pharmacokinetics of emicizumab-kxwh are not influenced by age (3 years to 75 years), race (White 54%, Asian 30.5% and Black 8.5%), inhibitor status (inhibitor present, 92%), mild

hepatic impairment (defined as total bilirubin 1x to ≤ 1.5x the upper limit of normal (ULN) and any aspartate transaminase (AST) level) and moderate hepatic impairment (defined as total bilirubin 1.5x to ≤ 3x the ULN and any AST level).

Body weight: The apparent clearance and volume of distribution of emicizumab-kxwh increased with increasing body weight (14.2 kg to 131 kg). Dosing in mg/kg provides similar emicizumab-kxwh exposure across body weight range.

Drug Interaction Studies

No drug-drug interaction studies have been conducted with HEMLIBRA.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Studies in animals investigating the carcinogenic effects of emicizumab-kxwh have not been conducted. In vitro and in vivo testing of emicizumab-kxwh for genotoxicity was not conducted.

Animal fertility studies have not been conducted; however, emicizumab-kxwh did not cause any toxicological changes in the reproductive organs of male or female cynomolgus monkeys at doses of up to 30 mg/kg/week in subcutaneous general toxicity studies of up to 26-week duration and at doses of up to 100 mg/kg/week in a 4-week intravenous general toxicity study.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of HEMLIBRA for routine prophylaxis in patients with hemophilia A with FVIII inhibitors was evaluated in two clinical trials [an adult and adolescent study (HAVEN 1) and a pediatric study (HAVEN 2)].

HAVEN 1

The HAVEN 1 study (NCT02622321) was a randomized, multicenter, open-label, clinical trial in 109 adult and adolescent males (aged 12 to 75 years and > 40 kg) with hemophilia A with FVIII inhibitors who previously received either episodic (on-demand) or prophylactic treatment with bypassing agents. Patients received weekly HEMLIBRA prophylaxis (Arms A, C, and D), 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks followed by 1.5 mg/kg once weekly thereafter, or no prophylaxis (Arm B). Dose up-titration to 3 mg/kg once weekly was allowed after 24 weeks on HEMLIBRA prophylaxis in case of suboptimal efficacy (i.e., ≥ 2 spontaneous and clinically significant bleeds). During the study, two patients underwent up-titration of their maintenance dose to 3 mg/kg once weekly.

Fifty-three patients previously treated with episodic (on-demand) bypassing agents were randomized in a 2:1 ratio to receive HEMLIBRA prophylaxis (Arm A) or no prophylaxis (Arm B), with stratification by prior 24-week bleed rate (< 9 or ≥ 9). Patients randomized to Arm B could switch to HEMLIBRA prophylaxis after completing at least 24 weeks without prophylaxis.

Forty-nine patients previously treated with prophylactic bypassing agents were enrolled into Arm C to receive HEMLIBRA prophylaxis. Seven patients previously treated with episodic (on-demand) bypassing agents who had participated in a non-interventional study (NIS) prior to enrollment, but were unable to enroll into HAVEN 1 prior to the closure of Arms A and B, were enrolled into Arm D to receive HEMLIBRA prophylaxis.

Efficacy was evaluated based on the annualized bleeding rate (ABR) requiring treatment with coagulation factors (minimum of 24 weeks or date of discontinuation) among patients previously treated with episodic bypassing agents who were randomized to HEMLIBRA prophylaxis (Arm A) compared with those receiving no prophylaxis (Arm B). The trial also evaluated the randomized comparison of Arms A and B for the efficacy of weekly HEMLIBRA prophylaxis in

reducing the number of all bleeds, spontaneous bleeds, joint bleeds, and target joint bleeds, as well as patient-reported symptoms and physical functioning.

The study also evaluated the efficacy of weekly HEMLIBRA prophylaxis compared with previous episodic (on-demand) and prophylactic bypassing agents in patients who had participated in the NIS prior to enrollment (Arms A and C, respectively). Only patients from the NIS were included in this comparison, because bleed and treatment data were collected with the same level of granularity in both periods.

The efficacy results of HEMLIBRA prophylaxis compared with no prophylaxis in bleed rate for treated bleeds, all bleeds, treated spontaneous bleeds, treated joint bleeds and treated target joint bleeds are shown in Table 4.

334 **Table 4 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis Arm versus No**
335 **Prophylaxis Arm in Patients ≥ 12 Years of Age**

Endpoint	HEMLIBRA Prophylaxis (N = 35)	No Prophylaxis (N = 18)
Treated Bleeds		
ABR (95% CI) [a]	2.9 (1.7, 5.0)	23.3 (12.3, 43.9)
% reduction (95% CI) p-value	87% (72.3%, 94.3%) < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	62.9 (44.9, 78.5)	5.6 (0.1, 27.3)
Median ABR (IQR)	0 (0, 3.7)	18.8 (13.0, 35.1)
All Bleeds		
ABR (95% CI) [a]	5.5 (3.6, 8.6)	28.3 (16.8, 47.8)
% reduction (95% CI) p-value	80% (62.5%, 89.8%) < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	37.1 (21.5, 55.1)	5.6 (0.1, 27.3)
Treated Spontaneous Bleeds		
ABR (95% CI) [a]	1.3 (0.7, 2.2)	16.8 (9.9, 28.3)
% reduction (95% CI) p-value	92% (84.6%, 96.3%) < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	68.6 (50.7, 83.1)	11.1 (1.4, 34.7)
Treated Joint Bleeds		
ABR (95% CI) [a]	0.8 (0.3, 2.2)	6.7 (2.0, 22.4)
% reduction (95% CI) p-value	89% (48%, 97.5%) 0.0050	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	85.7 (69.7, 95.2)	50.0 (26.0, 74.0)
Treated Target Joint Bleeds		
ABR (95% CI) [a]	0.1 (0.03, 0.6)	3.0 (1.0, 9.1)
% reduction (95% CI) p-value	95% (77.3%, 99.1%) 0.0002	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	94.3 (80.8, 99.3)	50.0 (26.0, 74.0)

336 ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th
337 percentile
338 [a] Based on negative binomial regression.

339 In the intra-patient analysis, HEMLIBRA prophylaxis resulted in a statistically significant
340 (p=0.0003) reduction (79%) in bleed rate for treated bleeds compared with previous bypassing
341 agent prophylaxis collected in the NIS prior to enrollment (Table 5).

Table 5 Intra-Patient Comparison of Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis versus Previous Bypassing Agent Prophylaxis

Endpoint	HEMLIBRA Prophylaxis (N = 24)	Previous Bypassing Agent Prophylaxis (N = 24)
Treated Bleeds		
ABR (95% CI) [a]	3.3 (1.3, 8.1)	15.7 (11.1, 22.3)
% reduction (95% CI) p-value	79% (51.4%, 91.1%) 0.0003	
% patients with zero bleeds (95% CI)	70.8 (48.9, 87.4)	12.5 (2.7, 32.4)
Median ABR (IQR)	0 (0, 2.2)	12 (5.7, 24.2)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile

[a] Based on negative binomial regression.

The study evaluated patient-reported hemophilia-related symptoms (painful swellings and presence of joint pain) and physical functioning (pain with movement and difficulty walking far) using the Physical Health Score of the Haemophilia-specific Quality of Life (Haem-A-QoL) questionnaire for patients aged ≥ 18 years. The weekly HEMLIBRA prophylaxis arm (Arm A) showed an improvement compared with the no prophylaxis arm (Arm B) in the Haem-A-QoL Physical Health Subscale score at the Week 25 assessment (Table 6). The improvement in the Physical Health Score was further supported by the Total Score as measured by the Haem-A-QoL at Week 25.

Table 6 Change in Haem-A-QoL Physical Health Score in Patients (≥18 Years of Age) with No Prophylaxis versus HEMLIBRA Prophylaxis at Week 25

Haem-A-QoL Scores at week 25	HEMLIBRA Prophylaxis (N=25[a])	No Prophylaxis (N=14[a])
Physical Health Score (Score range 0 to 100)[b]		
Adjusted mean [c]	32.6	54.2
Difference in adjusted means (95% CI)	21.6 (7.9, 35.2)	
p-value	0.0029	

[a] Number of patients ≥ 18 years who completed the Haem-A-QoL questionnaire.

[b] Lower scores are reflective of better functioning.

[c] Adjusted for baseline, and baseline by treatment group interaction.

HAVEN 2

The HAVEN 2 study (NCT02795767) was a single-arm, multicenter, open-label, clinical study in pediatric males (age < 12 years, or 12 – 17 years who weigh < 40 kg) with hemophilia A with FVIII inhibitors. Patients received HEMLIBRA prophylaxis at 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks followed by 1.5 mg/kg once weekly thereafter.

The study evaluated the efficacy of weekly HEMLIBRA prophylaxis, including the efficacy of weekly HEMLIBRA prophylaxis compared with previous episodic (on-demand) and prophylactic bypassing agent treatment in patients who had participated in a non-interventional study (NIS) prior to enrollment (intra-patient analysis).

At the time of the interim analysis, efficacy was evaluated in 23 pediatric patients who were < 12 years old and had been receiving weekly HEMLIBRA prophylaxis for at least 12 weeks, including 19 patients age 6 to < 12 years and 4 patients age 2 to < 6 years.

Annualized bleed rate (ABR) and percent of patients with zero bleeds were calculated for 23 patients (Table 7). The median observation time for these patients was 38.1 weeks (12.7 – 41.6 weeks).

Table 7 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis in Pediatric Patients < 12 Years of Age (Interim Analysis)

Endpoint	ABR[a] (95% CI) N = 23	Median ABR (IQR) N = 23	% Zero Bleeds (95% CI) N = 23
Treated Bleeds	0.2 (0.1, 0.6)	0 (0, 0)	87 (66.4, 97.2)
All Bleeds	2.9 (1.8, 4.9)	1.5 (0, 4.5)	34.8 (16.4, 57.3)
Treated Spontaneous Bleeds	0.1 (0, 0.5)	0 (0, 0)	95.7 (78.1, 99.9)
Treated Joint Bleeds	0.1 (0, 0.5)	0 (0, 0)	95.7 (78.1, 99.9)
Treated Target Joint Bleeds	Not Estimable*	0 (0, 0)	100 (85.2, 100)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile

* No treated target joint bleeds reported

[a] Based on negative binomial regression

In the intra-patient analysis, 13 pediatric patients who had participated in the NIS had an ABR of 17.2 (95% CI [12.4, 23.8]) on previous bypassing agent treatment (prophylactic treatment in 12 patients and on-demand treatment for one patient). Weekly HEMLIBRA prophylaxis resulted in an ABR for treated bleeds of 0.2 (95% CI [0.1, 0.8]) based on negative binomial regression, corresponding to a 99% reduction in bleed rate. On HEMLIBRA prophylaxis, 11 patients (84.6%) had zero treated bleeds.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

HEMLIBRA (emicizumab-kxwh) injection is available as a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow solution in single-dose vials in the following dosage strengths:

Strength	Nominal Volume	Concentration	Package Size (per carton)	Cap Color	NDC
30 mg	1 mL	30 mg/mL	1 vial	Sky Blue	50242-920-01
60 mg	0.4 mL	150 mg/mL	1 vial	Purple	50242-921-01
105 mg	0.7 mL	150 mg/mL	1 vial	Turquoise	50242-922-01
150 mg	1 mL	150 mg/mL	1 vial	Brown	50242-923-01

Storage and Handling

- Store HEMLIBRA vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.
- Prior to administration, if needed, unopened vials of HEMLIBRA may be stored out of and then returned to refrigeration. The temperature and total combined time out of refrigeration should not exceed 30°C (86°F) and 7 days (at a temperature below 30°C [86°F]), respectively.
- Once removed from the vial, discard HEMLIBRA if not used immediately.
- Discard any unused HEMLIBRA.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Use of Bypassing Agents

Inform the patient and/or caregiver that HEMLIBRA increases coagulation potential. Advise the patient and/or caregiver to discontinue prophylactic use of bypassing agents the day before starting HEMLIBRA prophylaxis. Discuss the use of bypassing agents with the patient and/or caregiver prior to starting HEMLIBRA prophylaxis *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Thrombotic Microangiopathy Associated with HEMLIBRA and aPCC

Inform the patient and/or caregiver of the potential risk of thrombotic microangiopathy if aPCC is administered while receiving HEMLIBRA prophylaxis. Instruct the patient and/or caregiver to consult their healthcare provider if aPCC is required in cumulative doses exceeding 100 U/kg. Advise the patient and/or caregiver to seek immediate medical attention if any signs or symptoms of thrombotic microangiopathy occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Thromboembolism Associated with HEMLIBRA and aPCC

Inform the patient and/or caregiver of the potential risk of thromboembolism if aPCC is administered while receiving HEMLIBRA prophylaxis. Instruct the patient and/or caregiver to consult their healthcare provider if aPCC is required in cumulative doses exceeding 100 U/kg. Advise the patient and/or caregiver to seek immediate medical attention if any signs or symptoms of thromboembolism occur *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Laboratory Coagulation Test Interference

Inform the patient and/or caregiver that HEMLIBRA interferes with some laboratory tests that measure blood clotting and may cause a false reading. Advise the patient and/or caregiver that they should notify any healthcare provider about this possibility prior to any blood tests or medical procedures *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Instruction on Injection Technique

HEMLIBRA is intended for use under the guidance of a healthcare provider. If a patient or caregiver is to administer subcutaneous HEMLIBRA, instruct him/her in injection techniques and assess his/her ability to inject subcutaneously to ensure proper administration of subcutaneous HEMLIBRA and the suitability for home use *[see Instructions for Use]*.

Advise the patient to follow the recommendations in the FDA-approved patient labeling regarding proper sharps disposal.

HEMLIBRA® [emicizumab-kxwh]

Manufactured by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No. 1048

HEMLIBRA® is a registered trademark of Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan
©2017 Genentech, Inc. All rights reserved.

Medication Guide
HEMLIBRA® (hem-lee-bruh)
(emicizumab-kxwh)
injection, for subcutaneous use

What is the most important information I should know about HEMLIBRA?

HEMLIBRA increases the potential for your blood to clot. Discontinue prophylactic use of bypassing agents the day before starting HEMLIBRA prophylaxis. Carefully follow your healthcare provider's instructions regarding when to use an on-demand bypassing agent, and the dose and schedule you should use.

HEMLIBRA may cause the following serious side effects when used with aPCC (FEIBA®), including:

- **Thrombotic microangiopathy (TMA).** This is a condition involving blood clots and injury to small blood vessels that may cause harm to your kidneys, brain, and other organs. Get medical help right away if you have any of the following signs or symptoms during or after treatment with HEMLIBRA:
  - confusion
  - weakness
  - swelling of arms and legs
  - yellowing of skin and eyes
  - stomach (abdomen) or back pain
  - nausea or vomiting
  - feeling sick
  - decreased urination
- **Blood clots (thrombotic events).** Blood clots may form in blood vessels in your arm, leg, lung, or head. Get medical help right away if you have any of these signs or symptoms of blood clots during or after treatment with HEMLIBRA:
  - swelling in arms or legs
  - pain or redness in your arms or legs
  - shortness of breath
  - chest pain or tightness
  - fast heart rate
  - cough up blood
  - feel faint
  - headache
  - numbness in your face
  - eye pain or swelling
  - trouble seeing

If aPCC (FEIBA®) is needed, talk to your healthcare provider in case you feel you need more than 100 U/kg of aPCC (FEIBA®) total.

See **"What are the possible side effects of HEMLIBRA?"** for more information about side effects.

What is HEMLIBRA?

HEMLIBRA is a prescription medicine used for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adults and children with hemophilia A with factor VIII inhibitors.

- Hemophilia A is a bleeding condition people can be born with where a missing or faulty blood clotting factor (factor VIII) prevents blood from clotting normally.
- HEMLIBRA is a therapeutic antibody that bridges clotting factors to help your blood clot.

Before using HEMLIBRA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if HEMLIBRA may harm your unborn baby. Females who are able to become pregnant should use birth control (contraception) during treatment with HEMLIBRA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if HEMLIBRA passes into your breast milk.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use HEMLIBRA?

See the detailed "Instructions for Use" that comes with your HEMLIBRA for information on how to prepare and inject a dose of HEMLIBRA, and how to properly throw away (dispose of) used needles and syringes.

- Use HEMLIBRA exactly as prescribed by your healthcare provider.
- HEMLIBRA is given as an injection under your skin (subcutaneous injection) by you or a caregiver.
- Your healthcare provider should show you or your caregiver how to prepare, measure, and inject your dose of HEMLIBRA before you inject yourself for the first time.
- Do not attempt to inject yourself or another person unless you have been taught how to do so by a healthcare provider.
- Your healthcare provider will prescribe your dose based on your weight. If your weight changes, tell your healthcare provider.
- If you miss a dose of HEMLIBRA on your scheduled day, you should give the dose as soon as you remember. You must give the missed dose before the next scheduled dosing day and then continue with your normal weekly dosing schedule. Do not double your dose to make up for a missed dose.
- HEMLIBRA may interfere with laboratory tests that measure how well your blood is clotting and may cause a false reading. Talk to your healthcare provider about how this may affect your care.

What are the possible side effects of HEMLIBRA?

- See "**What is the most important information I should know about HEMLIBRA?**"

The most common side effects of HEMLIBRA include:

- redness, tenderness, warmth, or itching at the site of injection
- headache
- joint pain

These are not all of the possible side effects of HEMLIBRA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store HEMLIBRA?

- Store HEMLIBRA in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Do not freeze.
- Store HEMLIBRA in the original carton to protect the vials from light.
- Do not shake HEMLIBRA.
- If needed, unopened vials of HEMLIBRA can be stored out of the refrigerator and then returned to the refrigerator. HEMLIBRA should not be stored out of the refrigerator for more than 7 days at 86°F (30°C) or below.
- After HEMLIBRA is transferred from the vial to the syringe, HEMLIBRA should be used right away.
- Throw away (dispose of) any unused HEMLIBRA left in the vial.

Keep HEMLIBRA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of HEMLIBRA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use HEMLIBRA for a condition for which it was not prescribed. Do not give HEMLIBRA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about HEMLIBRA that is written for health professionals.

What are the ingredients in HEMLIBRA?

Active ingredient: emicizumab

Inactive ingredients: L-arginine, L-histidine, poloxamer 188, and L-aspartic acid.

Manufactured by: Genentech, Inc., A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990
U.S. License No. 1048

HEMLIBRA® is a registered trademark of Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan
©2017 Genentech, Inc. All rights reserved.

For more information, go to www.HEMLIBRA.com or call 1-866-HEMLIBRA.

HEMLIBRA (emicizumab RO5534262)
Core Data Sheet Version [redacted]

CORE DATA SHEET [redacted]

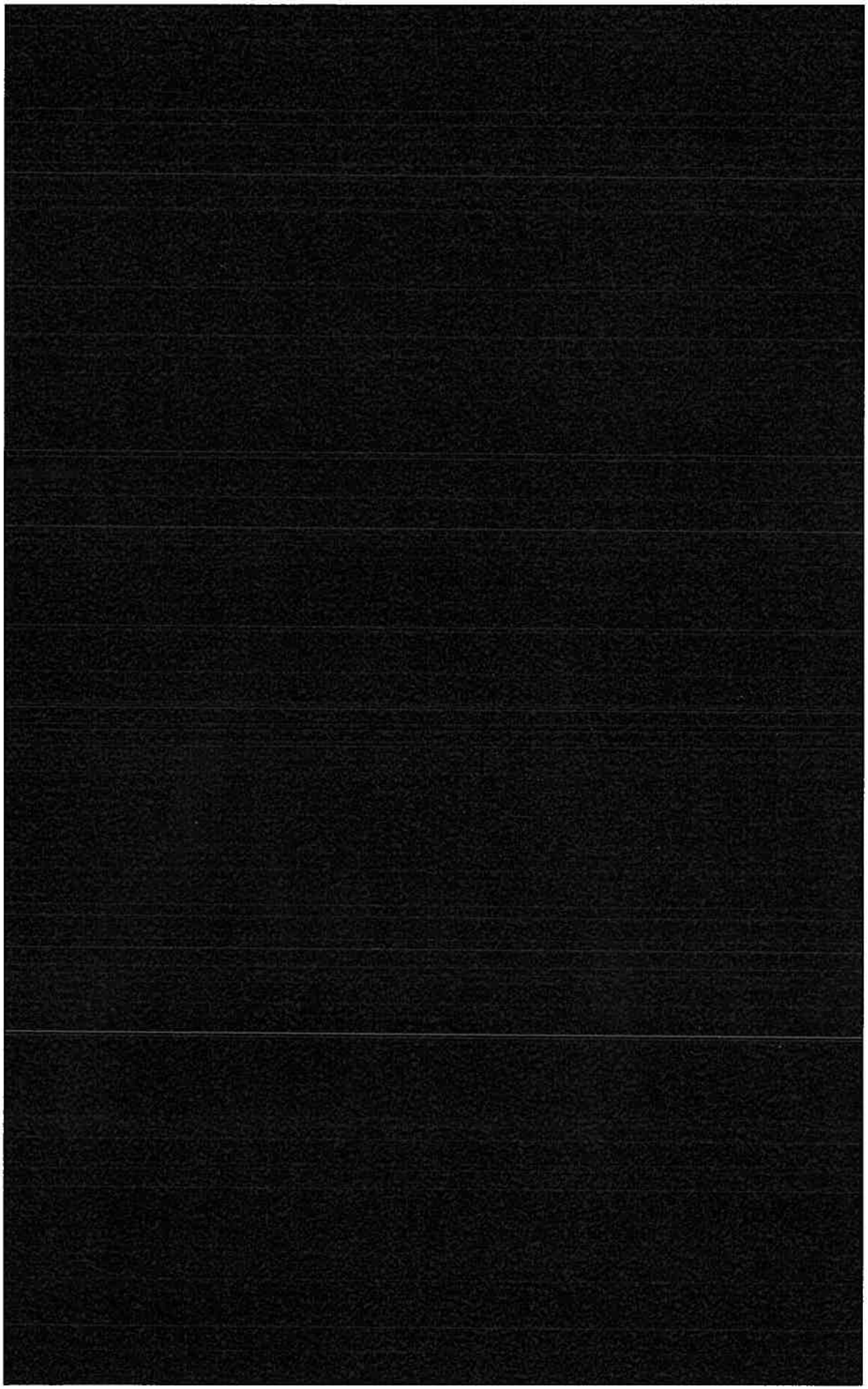
[redacted]

HEMLIBRA™

INN: emicizumab

Information as set forth in this label only applies to HEMLIBRA™.

[redacted]



36ページ～59ページまでマスク（略記）

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
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

［インヒビターを保有する先天性血友病 A］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照すること
（情報公表時に追記）

中外製薬株式会社

目次

頁

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
会社名	中外製薬株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	バクスアルタ株式会社	一般財団法人化学及血清療法研究所
承認年月日	—	1mg、2mg、5mg：2014年7月30日 8mg：2014年8月15日	2014年12月8日	2014年7月4日
再審査年月日 再評価年月日	—	—	再審査結果公表年月日： 1991年3月6日	—
規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品[注1)] 注1）注意－医師等の処方箋により使用すること	生物由来製品 処方箋医薬品[注)] 注)注意-医師等の処方箋により使用すること	特定生物由来製品 処方箋医薬品[注1)] 注1)注意-医師等の処方箋により使用すること	特定生物由来製品、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
冒頭（血液製剤類としての注意事項）	—	本剤の製造工程においてはウイルスの不活化及び除去を目的とした精製を施す等、感染症に対する安全対策を講じているが、製造工程中にBHK細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）等の動物由来の原料を使用している。本剤は血液製剤と代替性がある医薬品（血液製剤代替医薬品）であるため、血友病、先天性第VII因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症の治療においては血液製剤と同様に、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（【組成･性状】、【使用上の注意】2.重要な基本的注意 (1)患者への説明、【有効成分に関する理化学的知見】及び【取扱い上の注意】記録の保存の項参照）	本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）	本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化･除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
有効成分に関する理化学的知見	一般名：エミシズマブ（遺伝子組換え） Emicizumab（Genetical Recombination）（JAN）	有効成分エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え）は、ヒト第VII因子の遺伝子を導入したBHK細胞株の培養により分泌されたエプタコグ　アルファ（遺伝子組換え）を回収、精製、活性化したものである。製造工程に用いる動物由来の原料は、ウイルス試験、又はウイルスの不活化及び除去を目的とした工程を施したものである。また、製造（培養）工程に用いる細胞株は、ウイルスに関する細胞株適格性試験に適合している。さらに製造（精製）工程においてウイルスの不活化及び除去を目的として界面活性剤処理及びクロマトグラフィーによる精製等を施している。なお、これらの精製工程については、モデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験を実施し適格性を確認している。 一般名：エプタコグ　アルファ(活性型)(遺伝子組換え)[命名法：JAN] Eptacog Alfa（Activated）（Genetical Recombination）［命名法：JAN］	本剤中には主としてビタミンK依存性因子群（プロトロンビン、VII、IX、X因子）が含まれるほか、活性型凝固因子としてXIIa、IXa、Xa、VIIa、及びトロンビンも含まれる。これらの活性型凝固因子のうち Xa 及びトロンビンの含有量は発色性合成ペプチド基質を用いた測定から微量である。しかし、本剤の有する諸性質には、含有される因子が複雑に関係しており、その成分を単離して作用機序を解明することは困難である。	

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
有効成分に関する理化学的知見（続）	構造：448個のアミノ酸残基からなる抗活性型血液凝固第IX因子のH鎖1本、444個のアミノ酸残基からなる抗血液凝固第X因子のH鎖1本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質 分子式：$C_{6434}H_{9940}N_{1724}O_{2047}S_{45}$ 分子量：約148,000	構造式:406個のアミノ酸からなる糖たん白質 性　状：本品は無色の液である。 分子式：$C_{1982}H_{3054}N_{560}O_{618}S_{28}$ 分子量：45,513.22		

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
剤型・含量	注射剤（バイアル） 無色～微黄色の液 1バイアル中： エミシズマブ（遺伝子組換え）注2) 30mg、60mg、90mg、105mg、150mg 添加物： 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（ポロクサマー188） 0.5mg/mL L-アスパラギン酸　適量 注2) 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。	本剤は薬剤バイアルと専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液) プレフィルドシリンジからなる。 本剤は白色の粉末または塊で、専用溶解用液及び水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。 1バイアル中 エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え） 1.1mg 注)、2.1mg 注)、5.2mg 注)、8.3mg 注) 添加物 グリシルグリシン 1.45mg、2.77mg、6.86mg、10.96mg L-メチオニン 0.55mg、1.05mg、2.60mg、4.15mg 精製白糖 11.0mg、21.0mg、52.0mg、83.0mg D-マンニトール 27.5mg、52.5mg、130.0mg、207.5mg ポリソルベート80 0.08mg、0.15mg、0.36mg、0.58mg	ガラスバイアル入りの白色乾燥粉末製剤であって、添付の溶剤に溶かすとき、液はほとんど無色澄明な液剤となる。 1バイアル中 有効成分 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 500単位注2)、1000単位注2) 添加物 クエン酸ナトリウム　40mg、80mg 塩化ナトリウム　80mg、160mg 塩酸　適量 水酸化ナトリウム　適量 注2）単位はファイバ単位を意味する。1ファイバ単位とは、高力価の第VIII 因子インヒビター標準血漿のAPTT を、空試験値の50%短縮するファイバ活性をいう。 本剤の溶解液1mL 中に人血液凝固因子抗体迂回活性複合体として50単位を含有する。	

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
剤型・含量（続）		塩化カルシウム水和物 1.62mg、3.09mg、7.64mg、12.20mg 塩化ナトリウム 2.57mg、4.91mg、12.17mg、19.42mg 塩酸　適量 水酸化ナトリウム　適量 注）有効成分1mgは50KIUに相当する。 専用溶解用液（1シリンジ中） L-ヒスチジン 1.74mg、3.26mg、8.01mg、12.54mg 塩酸　適量 水酸化ナトリウム　適量 注射用水　適量 全量　1.1mL、2.1mL、5.2mL、8.1mL 本剤は製造(培養)工程において、BHK 細胞株(仔ハムスター腎細胞由来)、ウシ胎仔血清、ウシ新生仔血清、ブタ膵臓由来トリプシン及びブタ皮由来ゼラチンを使用している。また、製造(精製)工程において、マウス由来ハイブリドーマ細胞株又はチャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて製造したモノクローナル抗体を使用している。	溶剤 日局 注射用水　10mL、20mL	本剤は、白色又は淡黄色の凍結乾燥製剤であり、添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色で澄明又はわずかに白濁した液剤となる。 pH：5.4～5.9 浸透圧比：約１（生理食塩液に対する比） １バイアル中の組成は下記のとおりである。 有効成分 活性化人血液凝固第Ⅶ因子1.56mg 人血液凝固第Ⅹ因子15.6mg 添加物 人血清アルブミン52mg 人アンチトロンビンⅢ 2.6国際単位 クエン酸ナトリウム水和物7.54mg 塩化ナトリウム15.08mg 精製白糖78mg

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第Ｘ因子加活性化第 VII 因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
				ポリソルベート80 0.13mg pH 調節剤適量 添付溶剤 日本薬局方注射用水 2.5mL 注）注射液吸引時の損失を考慮し、１バイアルから活性化人血液凝固第Ⅶ因子として1.5mg、人血液凝固第Ｘ因子として15mg を注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。添付の溶剤（日本薬局方注射用水）2.5mL で溶解したとき、活性化人血液凝固第Ⅶ因子は0.6mg/mL、人血液凝固第Ｘ因子は6.0mg/mL となる。 本剤の有効成分である活性化人血液凝固第Ⅶ因子及び人血液凝固第Ｘ因子、添加物の人血清アルブミン及び人アンチトロンビンⅢは、ヒトの血液（採取国：日本、採血方法：献血）

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
				を原材料としている。 本剤は製造工程において、マウスハイブリドーマ細胞株由来のモノクローナル抗体及びブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
効能・効果	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	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制 後天性血友病患者の出血抑制 先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制
効能・効果に関連する使用上の注意	—	◇グランツマン血小板無力症 血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。	—	—

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
用法・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、以降は1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。	本剤は製剤に添付された専用溶解用液を全量用いて溶解し、2～5分かけて静脈内に注射する。 血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制 初回投与量は90μg/kg（4.5KIU/kg）とする。その後は1回投与量として60～120μg/kg（3～6KIU/kg）を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。 なお、軽度から中等度の出血に対しては270μg/kg（13.5KIU/kg）を単回投与することができる。	本品1瓶を添付の溶剤で溶解し、緩徐に静注又は点滴静注する（1分間に体重1kg 当たり、2単位をこえる注射速度はさけること）。出血時に投与する場合、通常体重1kg 当たり50～100単位を8～12時間間隔で投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。 ただし、原則として1日最大投与量は体重1kg 当たり200単位をこえないこととする。 定期的に投与する場合、通常体重1kg 当たり70～100単位を1日おきに投与する。	本剤１バイアルを添付の日本薬局方注射用水2.5mL で溶解する。活性化人血液凝固第Ⅶ因子として、体重１kg 当たり症状に応じて１回60～120μg を２～６分かけて緩徐に静脈内に注射する。追加投与は、８時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重１kg 当たり180μg を超えないこととする。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
用法・用量（続）		後天性血友病患者の出血抑制 初回投与量は90μg/kg（4.5KIU/kg）とする。その後は1回投与量として60～120μg/kg（3～6KIU/kg）を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。 先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制 15～30μg/kg（0.75～1.5KIU/kg）を止血が得られるまで4～6時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制 80～120μg/kg（4.0～6.0KIU/kg）を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5時間ごとに投与する。		

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
用法・用量に関連する使用上の注意	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。	◇血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病 1)270μg/kg（13.5KIU/kg）単回投与後も治療が必要と判断される場合は、本剤の追加投与の使用経験は限られているため、慎重に投与すること。 2)本剤の投与に際しては、国内外の最新のガイドラインも参照すること。 ◇グランツマン血小板無力症 血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グランツマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。	本剤の使用にあたっては、患者の出血症状及び治療歴等を総合的に判断して使用すること。 なお、本剤の出血時投与による効果が認められない場合は、他剤への切り替えを検討すること。 本剤の出血時投与後、定期的な投与を開始する場合は、直近の投与から1日以上の間隔をおくことを目安とする。	(1)出血頻度の低減を目的とした定期的な投与は避けること。 (2)本剤１バイアルを添付の日本薬局方注射用水2.5mL で溶解して、活性化人血液凝固第Ⅶ因子として0.6mg/mL の濃度とした後、必要量を投与すること。 (3)初回投与から36時間以内の本剤投与は追加投与として取り扱うこと。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
用法・用量に関連する使用上の注意（続）				(4)追加投与は1回とし、十分な効果が得られない場合には、血液凝固第X因子の蓄積を考慮した上で、他の対処方法も考慮すること。 (5)追加投与の後、次に本剤を投与するまでの間隔は、48時間以上あけること。
警告	1.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ヵ月間は、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ため（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）。］	—	—	—

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
警告（続）	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。 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。			
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	—	(1) 血液凝固因子インヒビターを有していない患者 ［凝固亢進のおそれがある。］ (2) DICを生じている患者 ［血栓形成を加速するおそれがある。］	—
原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)	—	(1) 敗血症(特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症)患者 ［エンドトキシン血症に伴う DIC 誘発の危険性を否定できないため］ (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	心筋梗塞、急性血栓症・塞栓症の患者（冠動脈疾患、急性血栓症・塞栓症又はこれらの疑いのある患者で頭蓋内出血等生命に危険のおよぶ出血の場合にのみ使用すること。） ［血栓形成を助長するおそれがある。］	—

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	—	(1) 大手術後、挫滅創、播種性血管内凝固症候群（DIC）、進行性アテローム硬化症、肝疾患のある患者、冠動脈疾患の既往歴のある患者、高齢者及び新生児 ［これらの患者では組織因子が循環血中に正常とされる範囲を超えて発現していること、あるいは凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。］	(1) 血小板数が少ない患者においては、慎重に投与すること。 ［本剤の効力発現は正常な血小板数に依存することが知られており、十分な効果が得られないおそれがある。］	(1)DIC患者及びDICを起こしやすいとされている患者（大手術後、重症の肝疾患、溶血性貧血等） 播種性血管内凝固症候群（DIC）の悪化又はDIC誘発のおそれがある。
		(2) マウス、ハムスター又はウシたん白質に対する過敏症があると思われる患者	(2) DICを起こし易いことが知られている大手術後、重症の肝胆疾患、溶血性貧血等の患者［DICを起こすおそれがある。］	(2)溶血性・失血性貧血等の患者 ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。
			(3) IgA欠損症の患者［抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。］	(3)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染し

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
			(4) 溶血性・失血性貧血の患者［ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。］ (5) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者［ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。］ (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	た場合には、持続性の貧血を起こすことがある。 (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意 重要な基本的注意		(1) 患者への説明 本剤の血友病、先天性第 VII 因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症患者への使用に際しては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造工程において感染症を防止するための安全対策が講じられていること、動物由来の原料を製造工程に使用していることから感染症伝播の危険性を完全には排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。	［患者への説明］ 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。	［患者への説明］ 本剤の使用にあたっては、疾病の治療での本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者及び家族に対して説明し、理解を得るよう努めること。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意 重要な基本的注意（続）	(1) 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[注3)]。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（「相互作用」の項参照）、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) 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ヵ月間は、バイパス止血製剤による定期輸注は行わないこと。 2) 本剤投与中にバイパス止血製剤を投与する場合は、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の投与は避け、活性型血液凝固第 VII 因子（エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤を投与	(2) 本剤と他の血液凝固因子製剤との相互作用が生じるリスクについては不明であるため、併用は避けること。	(1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNAについてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、10^5IU/mL以下であることを確認した健康人血漿を用いている。 また、製造工程では、ウイルス不活化を目的とした2段階蒸気加熱処理（60°C、510～520分、19kPa加圧及び80°C、60～70分、37.5kPa加圧）及びウイルス除去膜によるろ過処理（ナノフィルトレーション）を施している。	(1)本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1抗体、抗 HIV-2抗体及び抗 HTLV- I 抗体陰性で、かつ ALT（GPT）値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV、HAV 及びヒトパルボウイルス B19について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の S/D 処理及びウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃、96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。 1)血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程におい

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
	すること。さらに、以下の事項にも注意すること。 ①活性型血液凝固第VII因子（エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤については、在宅自己注射を行う場合がある。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			て異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
	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。 3)本剤投与中止後6ヵ月間は、上記2)と同じ対応を行うこと。			

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意重要な基本的注意（続）		(3) 血友病患者における注意 1) 在宅治療は、軽度～中等度の出血の場合に可能であるが、患者が定期的に診察を受けている医師と密接な関係が得られている場合のみ行うこと。 2) 在宅治療は24時間以上は行わないこと。出血が制御されなかった場合は、医師の治療を受けること。 3) 手術時における本剤の有効性は、国内では証明されていない。	本剤は、上記のような安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 2) 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては完全に否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 3) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。	(2)ショック、アナフィラキシーを起こす可能性を否定できないので、観察を十分に行うこと。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意 重要な基本的注意（続）	(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。 (3)在宅自己注射における注意 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。 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。 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。 注3）申請時の予定解析対象期間後に報告された血栓性微小血管症1例を含む追加解析結果に基づき記載した。	(4)先天性第 VII 因子欠乏症患者における注意 1)本剤の投与は先天性第 VII 因子欠	(2) 患者血漿中のインヒビター力価測定を行い、インヒビターの存在を確認したのち投与すること。 (3) 本剤の投与前及び投与後の血液凝固検査としてAPTT、PTT、TEG等いずれかの試験を行うこと。また、DICの徴候が見られることがあるので、血小板数、PT、フィブリノゲン、FDP等の検査で異常が認められた場合、投与を中止すること。 (4) DIC及び心筋梗塞等を誘発することがあるので、1回に体重1kg当たり100単位をこえる投与や、1日に体	(3)マウスたん白質に対して過敏症の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。また、同たん白質に対する抗体を産生する可能性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。 (4)過凝固症状を起こす可能性を否定できないので、観察を十分に行うこと。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意 重要な基本的注意（続）		乏症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。 2)原則として本剤の投与前と投与後にプロトロンビン時間を測定すること。また、第 VII 因子凝固活性も測定することが望ましい。 3)外国において、本剤を投与した第 VII 因子欠乏症患者に第 VII 因子に対する抗体やインヒビターが産生したとの報告がある。本剤を投与してもプロトロンビン時間の短縮及び第 VII 因子凝固活性の上昇がみられない場合、あるいは十分な止血効果が得られない場合には第 VII 因子に対するインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。 4)本剤投与により血栓症が起こることがあるため、血栓症のリスクがある患者には注意して投与すること。また、本剤を追加投与する際には、プロトロンビン時間の測定結果などを踏まえ、慎重に対応すること。 (5)グランツマン血小板無力症患者における注意 本剤の投与はグランツマン血小板無力症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。	重1kg当たり200単位をこえる場合には特に注意すること。 (5) 間隔を置いての投与で、軽症短期間のアレルギー症状からショック・アナフィラキシーに至るまでのあらゆるアレルギー反応を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。 (6) 第IX因子に対するインヒビターを保有する患者に投与する場合には、DIC、アレルギー及びショック・アナフィラキシーを誘発するおそれがあるとの報告があるので十分に注意すること。	(5)本剤と他の血液凝固因子製剤を併用する場合は、血栓形成等の相互作用が生じる可能性を否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。 (6)重度の出血に対して使用する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意重要な基本的注意（続）			(7) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行え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。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。	(7) 手術時における本剤の使用経験はないので、使用する場合は、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意重要な基本的注意（続）				(8) 在宅自己注射は、軽度又は中等度の出血を対象とする。在宅自己注射は、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際は、使用方法等の患者教育を十分に実施し、在宅にて適切に治療ができることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤により発現する可能性のある副作用等について十分説明すること。自己注射後、異常が認められた場合や止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。自己注射の継続が困難な場合は、医療機関において医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エミシズマブ（遺伝子組換え）</td><td>エプタコグ アルファ（活性型）
（遺伝子組換え）</td><td>乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体</td><td>乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>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</td><td>ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ
ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ
ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ
ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ</td><td>ファイバ静注用500
ファイバ静注用1000</td><td>バイクロット配合静注用</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
相互作用</td><td>併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>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ヵ月間は、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ヵ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</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>［併用注意］(併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状</th><th>機序</th></tr>
<tr><td>抗線溶剤
トラネキサム酸
アミノカプロン酸
等</td><td>口腔等、線溶系活性が強い部位での手術に併用するような場合、凝固系がより亢進されるおそれがある。</td><td>抗線溶剤はプラスミンによるフィブリン分解の阻害等、線溶系の活性を阻害することにより止血作用を発現する。一方、本剤は外因系の凝固能を活性化させる。</td></tr>
</table></td><td>併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗線溶剤
アプロチニン
トラネキサム酸
ε-アミノカプロン酸
等</td><td>血栓形成傾向があらわれるおそれがある。</td><td>本剤の凝固活性とこれらの薬剤の抗プラスミン作用が微小血栓の寿命を比較的長期化させるため。</td></tr>
<tr><td>濃縮血小板</td><td>血栓形成傾向があらわれるおそれがある。</td><td>血小板凝集活性を亢進させるとの報告がある。</td></tr>
</table></td><td>［併用注意］（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗線溶剤
アプロチニン
トラネキサム酸
ε-アミノカプロン酸
等</td><td>血栓形成傾向があらわれるおそれがある。</td><td>本剤の凝固活性とこれらの薬剤の抗プラスミン作用が微小血栓の寿命を比較的長期化させるため。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
	血液凝固第X因子加活性化第 VII 因子製剤又は血液凝固第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（「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照）。 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。			

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意副作用	血友病A患者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、安全性評価の対象となった141例中34例（24.1%）に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応21例（14.9%）であった。（申請時）	◇血友病患者 国内で承認時までに実施された臨床試験においては、総症例11例中、本剤との関連性が疑われる副作用は認められなかった。 製造販売後に実施された使用成績調査において、インヒビターを保有する先天性血友病患者145例中27例(18.6%)に53件の副作用が認められ、その主なものは、嘔気(4件)、LDH増加、フィブリンDダイマー増加及びプロトロンビン活性上昇(各3件)であった。また、後天性血友病患者132例中19例(14.4%)に36件の副作用が認められ、その主なものはDIC、ALT増加、LDH増加(各3件)であった。手術時の使用に関する特定使用成績調査においては、インヒビターを保有する先天性血友病患者31例中2例(6.5%)に2件(血小板数減少、血栓性静脈炎)、後天性血友病患者6例中1例(16.7%)に2件(肝機能障害、ALT増加)の副作用が認められた。(再審査終了時)	再審査期間終了までに実施された試験及び調査において、本剤を出血時投与された65例中4例（6.2%）に副作用が認められた。（再審査終了時） 国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が定期投与された17例（日本人1例を含む）中6例（35.3%）に6件、出血時投与された19例（日本人1例を含む）中3例（15.8%）に22件の副作用が認められた。（用法・用量追加時）	国内で承認時までに実施されたインヒビターを保有する先天性血友病患者を対象とした臨床試験において、総投与例55例のうち、6例（10.9%）に9件の副作用が発生し、5%以上の副作用は、TAT 増加（3例）であった。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意 副作用（続）	(1)重大な副作用 1)血栓塞栓症（1.4%）：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し、適切な処置を行うこと。	◇先天性第VII因子欠乏症患者 国内で製造販売後に実施された使用成績調査において、第VII因子欠乏症患者13例に本剤が投与されたが、本剤との関連性が疑われる副作用は認められなかった。手術時の使用に関する特定使用成績調査においては、17例中3例(17.6%)に8件の副作用が認められ、その主なものは臨床検査値異常であった。(使用成績調査及び特定使用成績調査終了時) なお、海外6カ国における緊急使用プログラム（32例）において、本剤と関連性が疑われる副作用は4例4件（抗第VII因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧）であった。 (1) 重大な副作用 1）血栓塞栓症（頻度不明）：動脈血栓塞栓症（心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等）、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等）が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	(1) 重大な副作用 1）ショック・アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。	(1)重大な副作用（類薬） 以下の1)～3)は、活性化第Ⅶ因子を含有する製剤の添付文書に記載されている重大な副作用情報である。 1)血栓塞栓症（頻度不明） 動脈血栓塞栓症（心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等）、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等）が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意副作用（続）	2）血栓性微小血管症（1.4%）：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。	2）播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）：播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	2）DIC（頻度不明）：DICを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。 3）血栓塞栓症（頻度不明）：血栓塞栓症（心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症等）を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。	2)播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明) DICがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 3)ショック、アナフィラキシー(頻度不明) ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エミシズマブ（遺伝子組換え）</th><th>エプタコグ アルファ（活性型）
（遺伝子組換え）</th><th>乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体</th><th>乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>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</td><td>ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ
ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ
ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ
ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ</td><td>ファイバ静注用500
ファイバ静注用1000</td><td>バイクロット配合静注用</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
副作用（続）</td><td>（2）その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>毛髪成長異常</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>注射部位反応</td><td>疲労</td></tr>
</table></td><td>（2）その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>アレルギー反応、発疹、そう痒感</td></tr>
<tr><td>心血管系</td><td>血圧変動</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嘔吐</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>頭痛、発熱、疼痛、浮腫、プロトロンビン時間短縮</td></tr>
</table></td><td>（2）その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%未満</th><th>1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症[注4)]</td><td>アレルギー反応、発熱、発疹</td><td></td><td>顔面紅潮、蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>浮動性めまい、頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST(GOT)、ALT(GPT)、LDHの上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>低血圧</td><td></td><td>心筋梗塞</td></tr>
<tr><td>投与部位</td><td></td><td></td><td>血管痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>悪寒、腰痛</td></tr>
</table>
注4）症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>（2）その他の副作用[注1)]
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1%～5%未満</th></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹痛</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>TAT増加</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発熱、頭痛、血中カリウム減少、口腔ヘルペス</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
高齢者への投与</td><td>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、高齢者への270μg/kg 単回投与における安全性は確立していない（使用経験がない）。</td><td>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td></tr>
</table>

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。］ (2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。本剤の乳汁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。］	(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］ (2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。［母乳への移行等のデータがない。］	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。 ［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。］	本剤は妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること（本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある）。
使用上の注意 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	—	低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意 臨床検査結果に及ぼす影響	—	—	（1）本剤は第VIIIあるいは第IX因子インヒビター患者のPT、PTT、APTT、全血凝固時間（WBCT）、TEGのr値（k値）を短縮する。 （2）血小板数、フィブリノゲン値の低下、FDPの上昇等DICの徴候がみられることがある。 （3）本剤は第VIIIあるいは第IX因子インヒビター患者への投与後に既往性反応が起こることがある。 （4）本剤の投与後に、受動伝達によると考えられる感染症抗体検査の陽転例が報告されているので、臨床診断は核酸増幅検査等を用いたウイルス感染症検査や臨床所見等に基づき総合的に行うこと。	—
使用上の注意 過量投与	—	本剤を過量投与した場合に血栓形成のおそれがある。過量投与が疑われる場合は適切な処置を行うこと。	—	本剤を過量投与した場合、血栓形成を誘発する可能性を否定できないため、過量投与が疑われる場合は適切な処置を行うこと。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意 適用上の注意	（1）投与経路： 皮下にのみ投与すること。	（1）調製方法 1）用時、添付の専用溶解用液の全量をバイアルに加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振とうしないこと。) 2）溶解後は、直ちに使用すること。	（1）投与経路 静脈内に投与すること。	(1)調製時 1)溶解の際は、添付の溶解液注入針を使用すること。 2)他の製剤と混合しないこと。 3)使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意 適用上の注意 （続）	（2）投与前： 室温に戻しておくこと。 （3）投与時： 1）開封後はできるだけ速やかに使用すること。使用後の残液は使用しないこと。 2）外観に異常を認めた場合には使用しないこと。 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。 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。	（2）投与時 他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。 （3）保存時（溶解後） 1）溶解後、25℃以下で保存し、6時間以内に使用すること。あるいは速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し、24時間以内に使用すること。（溶解後、凍結した場合は使用しないこと。） 2）細菌感染を防ぐため、溶解した液はバイアル中にて保存すること。	（2）調製時 1）添付の溶剤以外は使用しないこと。 2）他の製剤と混合しないこと。 3）使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 4）本剤及び添付溶剤のバイアルキャップを外した後ゴム栓を消毒し、必ずゴム栓中央部分に添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を刺し、溶解すること。 5）溶解した液を注射器に移す場合、添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を用いること。 （3）投与時 1）注入速度は1分間につき2単位/kgをこえないこと。 2）溶解時に沈殿の認められるものを投与しないこと。 3）一度溶解したものは1時間以内に使用すること。 4）本剤は血液凝固因子インヒビターを有する患者以外には投与しないこと。	(2)投与時 1)一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。 2)溶解時に沈殿が認められるものは使用しないこと。 (3)在宅自己注射時 1)子ども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。 2)使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。 3)患者が家庭で保存する場合、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で６ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。 4)光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意 適用上の注意 （続）	（4）薬剤交付時（在宅自己注射） 1)患者が家庭で保存する場合は、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温（30℃以下）で保存する場合は、室温保存期間の累積として7日以内に使用すること。 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。 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。 （5）その他 1)異なる濃度の本剤を混注しないこと。 2)他の製剤と本剤を混注しないこと。	（4）その他 溶解後、完全に溶けなかったり液が無色澄明にならない場合は使用しないこと。	（4）在宅自己注射 1）子ども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。 2)使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。	

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブン HI 静注用1mg シリンジ ノボセブン HI 静注用2mg シリンジ ノボセブン HI 静注用5mg シリンジ ノボセブン HI 静注用8mg シリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意 その他の注意	(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。 (2)血液凝固第VIII因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験（*in vitro*）において、本剤と活性型血液凝固第VII因子（エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤の併用により、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤との併用時の顕著な作用に比べると弱いものの、トロンビン生成の促進が認められた。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。	(1)カニクイザルの心血管系モデルを用いた試験において、遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子を併用投与した場合、それぞれを単独で投与したときよりも低用量で過度の薬理作用による血栓及び死亡が認められた。本剤と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子製剤は併用しないこと。 (2)グランツマン血小板無力症における注意 本剤を持続注入した症例で、血栓症（肺塞栓を伴う深部静脈血栓症及び尿管血腫）が報告されていることから、持続注入による投与は行わないこと。	—	—

一般的名称	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
販売名	ヘムライブラ皮下注30mg ヘムライブラ皮下注60mg ヘムライブラ皮下注90mg ヘムライブラ皮下注105mg ヘムライブラ皮下注150mg	ノボセブンHI静注用1mgシリンジ ノボセブンHI静注用2mgシリンジ ノボセブンHI静注用5mgシリンジ ノボセブンHI静注用8mgシリンジ	ファイバ静注用500 ファイバ静注用1000	バイクロット配合静注用
使用上の注意その他の注意（続）	(3)臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が141例中4例（2.8%）に報告されている。いずれの患者においても、本剤の有効性及び安全性に影響はなかった。			
取扱い上の注意	記録の保存 本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。	記録の保存 本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血友病、先天性第VII因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症患者に投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。	記録の保存 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。	記録の保存 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。
添付文書の作成年月日	—	2017年11月改訂（第3版）	2016年12月改訂（第3版）	2015年4月改訂(第2版)

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
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

［インヒビターを保有する先天性血友病 A］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

添付文書（案）は審査段階のものであるため，最新の添付文書を参照すること（情報公表時に追記）

中外製薬株式会社

目次

頁
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠 3
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由 3
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 5
1.8.1.3 参考文献 7
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠 9
添付文書（案） 14

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定根拠

1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1.1 効能・効果

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

1.8.1.1.2 効能・効果の設定根拠

先天性血友病 A は，血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の先天的欠損又は機能不全に起因する生涯にわたる出血性疾患である。本剤の効能・効果は，FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A の成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）の成績，インヒビターを保有する血友病 A の小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29992試験）の中間集計結果並びに血友病 A 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験）の Part C 及びその継続投与試験である国内第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験）の成績に基づき設定した。

BH29884試験，BH29992試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の結果から，インヒビターを保有する血友病 A 患者に本剤を定期投与することにより，臨床的に意味のある顕著なベネフィットが得られることが確認された。本剤の出血抑制効果に関しては，成人，青年及び小児において類似した結果が得られ，日本人と全体集団で結果に大きな差異は認められなかった。

(1) BH29884試験

BH29884試験は，ランダム化，多施設共同，非盲検，国際共同第 III 相臨床試験であり，インヒビターを保有する12歳以上の先天性血友病 A 患者を対象とした。本試験登録前にバイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者を2:1の比で本剤定期投与群（A 群），対照群として本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）の2群にランダムに割り付けた。また，本試験登録前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた患者を，別途設けた投与群（C 群）に登録し，本剤を定期投与した。本試験では，主要評価項目及びすべての副次的評価項目を達成した。有効性の結果を以下に要約する。

- 主要評価項目である本剤定期投与群（A 群35例）及び本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群18例）の負の2項回帰モデルにより推定された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であり，本剤定期投与により統計学的に有意で臨床的に意味のある出血率の低下（87%）が認められた（$P < 0.0001$）（表 2.7.3.2.1.2.1-1）。
- 出血に関連するすべての副次的評価項目も達成され，本剤定期投与（A 群）により，本剤定期投与非実施（$B_{control}$ 群）と比較し，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（自然出血），治療を要した関節出血及び治療を要した標的関節出血について，統計学的に有意で臨床的に意味のある出血率の低下が認められた（表 2.7.3.2.1.2.1-1）。
- 副次的評価項目である本試験での本剤定期投与時（C 群）と C 群登録前の非介入試験期間中のバイパス製剤定期輸注時（C_{NIS} 群）での患者内比較（24例）では，治療を要した出血の年間出血率は本剤定期投与により79%低下した（C_{NIS} 群：15.7，C 群：3.3，$P = 0.0003$）（表 2.7.3.2.1.2.1-3）。

本試験の結果から，本剤の安全性プロファイルは忍容可能であった。血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症に関しては，本剤と aPCC の併用投与を可能な限り避けることで回避可能である

と考えられ，臨床使用において安全性に明らかな懸念はないと判断した（1.8.1.2.2参照）。

(2) BH29992試験

BH29992試験は単群，多施設共同，非盲検，国際共同第 III 相臨床試験であり，インヒビターを保有する先天性血友病 A 小児患者（12歳未満又は体重が40 kg 未満の12～17歳）を対象とした。BH29992試験の中間集計結果は，BH29884試験と類似しており，インヒビターを保有する血友病 A 小児患者に対する本剤定期投与の顕著なベネフィットが確認された。有効性の結果を以下に要約する。

- インヒビターを保有する血友病 A 小児患者に本剤を定期投与することにより，出血抑制効果が認められた（表 2.7.3.2.2.2-1）。
  - 治療を要した出血が認められなかった患者は，本剤の定期投与を受けた12歳未満の19例（投与期間が12週以上の患者は10例）の内18例（94.7%）であった。
  - 全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血）が認められなかった患者は，同19例中12例（63.2%）であった。
  - 同19例の内，全出血が認められなかった12例を除いた残りの7例で計14回の出血が認められたが，これらは関節出血や筋肉出血ではなかった。
- 本剤定期投与により，非介入試験期間と比較し，臨床的に意味のある年間出血率の低下が認められた。
  - 非介入試験に参加し，12週間以上の投与を受けた12歳未満の患者を解析対象とした患者内比較では，非介入試験期間中のバイパス製剤の投与（出血時止血療法1例，定期輸注7例）に対する本剤定期投与による治療を要した出血の年間出血率の低下率は100%であった（1例は非介入試験及び本試験期間中ともに出血なし）。

本試験では，本剤の忍容性は良好であった（1.8.1.2.2参照）。

なお，本試験では，はじめに2歳以上の患者を登録したため，本試験のデータカットオフ時点では2歳未満のデータは含まれていない。

(3) ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

ACE001JP 試験 Part C は非盲検，多施設共同，個体間用量漸増反復投与試験であり，0.3，1及び3 mg/kg/週群の3つの投与群を設けた。本試験には12歳以上60歳未満の日本人のインヒビター保有/非保有の重症先天性血友病 A 患者を登録した。

ACE001JP 試験 Part C では12週間の投与期間の完了後，適格患者は継続投与試験である ACE002JP 試験に登録できることとし，ACE001JP 試験 Part C で投与された用量を継続するか，効果が不十分な場合は1段階高い用量に増量した。また，0.3 mg/kg/週から1 mg/kg/週に増量後も効果が不十分な場合は，更に3 mg/kg/週へ増量した。

ACE001JP 試験 Part C に登録された18例（0.3，1及び3 mg/kg/週群で各6例）の内，16例（0.3，1及び3 mg/kg/週群でそれぞれ6，5及び5例）が ACE002JP 試験に登録された。本16例の観察期間は121週（2.32年）以上であった。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で示された出血抑制効果は，第 III 相臨床試験で検証され，長期投与時の効果の持続性が確認された。

- 本剤投与前と比較し，治療を要した出血の年間出血率における低下が，インヒビターの有無や投与前の治療に係らず，18例すべての患者で認められた（1例は投与前及び投与後ともに出血なし）。
- ACE001JP 試験 Part C の継続投与試験である ACE002JP 試験を含めた期間の年間出血率は，ACE001JP 試験 Part C の投与開始後12週間の年間出血率と概ね類似しており，長期投与時の効果の持続性が確認された。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，3 mg/kg/週までの長期投与時の本剤の良好な忍容性が確認された（1.8.1.2.2参照）。

これらの試験の成績により，効能・効果を「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」と設定した。

1.8.1.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤の臨床試験での有効性は定期投与療法における出血抑制効果に限られ，出血時の止血効果は確立していない。一方，同種・同効薬[1)-3)]においては，類似した効能・効果にて出血時の止血効果を有していることから，適正使用の注意喚起を目的として，効能・効果に関連する使用上の注意を設定した。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法・用量

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，以降は1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 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。

1.8.1.2.2 用法・用量の設定根拠

本剤の推奨用法・用量は，成人，青年及び小児のいずれの年齢層の患者に対しても，3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）するものである。以下にその設定根拠を示す。

(1) 第 I 相及び第 I/II 相臨床試験での薬物動態，有効性及び安全性に関する用量-反応関係

エミシズマブの薬物動態，有効性及び安全性に関する用量-反応関係は，日本人及び白人の健康成人男性を対象とした国内第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B），12歳以上の日本人のインヒビター保有及び非保有重症血友病 A 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験 Part C），並びに ACE001JP 試験 Part C からの継続投与試験である国内第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験）において検討された。

ACE001JP 試験 Part A 及び Part B，並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，エミシズマブは0.01～3 mg/kg の用量範囲で線形の薬物動態を示した。単回皮下投与時の C_{max} 及び AUC_{inf}，並びに反復皮下投与時の $C_{trough,ss}$ は，用量比例的に増加した（2.7.2.3.1.3参照）。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，治療を要した出血に基づく年間出血率を指標に，本剤0.3～3 mg/kg を週1回反復皮下投与した際の出血抑制効果が探索的に検討された。ACE001JP 試験 Part C を含めたデータカットオフ時点までの本剤投与開始後の治療を要した出血に基づく年間出血率の中央値は，0.3，1及び3 mg/kg/週投与時でそれぞれ1.27（0.3 mg/kg/週群の6例），0.68（1 mg/kg/週群の6例及び増量例3例）及び0.00（3 mg/kg/週群の6例及び増量例3例）であり，高用量になるにつれて低くなる傾向が認められた（2.7.3.2.3.2参照）。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，3 mg/kg/週までの用量範囲において忍容性が確認された。1及び3 mg/kg/週群の注射部位反応の発現頻度（それぞれ6例中3例及び6例中4例）は0.3 mg/kg/週群（6例中1例）より高い傾向が認められ，本剤の投与中止に至った注射部位反応（1 mg/kg/週群）も存在したものの，いずれの注射部位反応も重症度は軽度であった。その他，有害事象の発現頻度が用量依存的に増加する傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.1.4及び

2.7.4.2.1.6.4参照）。

以上より，本剤は3 mg/kg/週までの用量範囲において，線形の薬物動態，用量依存的な年間出血率の低下，及び許容可能な安全性プロファイルを示した。

(2) 第 III 相臨床試験の用法・用量の設定根拠

インヒビター保有血友病 A 成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）及びインヒビター保有血友病 A 小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29992試験）の用法・用量は，ACE001JP 試験 Part A 及び Part B，並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の2014年11月22日カットオフ時点までのデータを用いて実施されたモデリング&シミュレーションの結果に基づいて設定した（詳細は5.3.5.3-2を参照）。

その結果，45 μg/mL 以上の血漿中エミシズマブ濃度存在下において，治療を要する出血に基づく年間出血率が50%以上の患者でゼロになると予測されたことから，45 μg/mL を第 III 相臨床試験の用法・用量設定のための目標有効濃度とした。また，本剤を3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）することにより，速やかに血漿中エミシズマブ濃度が上昇し，$C_{trough,ss}$ の中央値が45 μg/mL 以上に達すると予測された。以上の予測に基づき，当該用法・用量を成人/青年患者を対象とした第 III 相臨床試験（BH29884試験）の用法・用量に設定した。

成人/青年と小児では血友病 A の病態が類似しており，血液凝固系は生後6カ月までに成熟する[4)]ことから，小児患者における目標有効濃度は成人/青年患者と同様に45 μg/mL とした。また，体重換算用量で投与することで，成人/青年と小児で同程度の曝露量が得られる可能性が示唆されたことから，小児患者を対象とした第 III 相臨床試験（BH29992試験）は成人/青年患者と同様の用法・用量で開始した。

(3) 第 III 相臨床試験での有効性，安全性，薬物動態及び曝露量-反応関係

BH29884試験及び BH29992試験では，前述のモデリング&シミュレーションの結果に基づき，本剤を3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）した。

1) 有効性の結果

BH29884試験において主要評価項目である本剤定期投与群（A 群）及び定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）の凝固因子製剤による治療を要した出血の年間出血率の負の2項回帰モデルに基づく推定値はそれぞれ2.9及び23.3であり，本剤定期投与により統計学的に有意で臨床的に意味のある出血率の低下（87%）が認められた（$P < 0.0001$）。また，治療を要した出血が認められなかった患者は，$B_{control}$ 群では18例中1例（5.6%）であったのに対し，A 群では35例中22例（62.9%）であった。

BH29992試験においては，本剤の定期投与を受けた12歳未満の小児患者19例の内，18例（94.7%）では治療を要した出血は認められなかった。

これらの試験の結果から，設定した用法・用量にて臨床的に意味のある顕著なベネフィットが得られることが示された。

2) 安全性の結果

BH29884試験におけるランダムに割り付けた群間での有害事象の発現頻度は，A 群及び $B_{control}$ 群でそれぞれ85.3%（29/34例）及び50.0%（9/18例）であり，$B_{control}$ 群に比べて A 群で高かった。これは，$B_{control}$ 群の観察期間（中央値：24.14週，最大値：26.0週，以下同様）に比べて，A 群の観察期間（29.29週，48.9週）が長かったこと（5.3.5.1-1 Table 18），本比較は非盲検で実施されていること，$B_{control}$ 群で治験薬が投与されなかったため，有害事象の中で発現頻度の高かった注射部位反応が A 群のみで発現したことが影響したと考えられた。

また，BH29884試験で本剤を投与された全患者での有害事象の発現頻度は70.9%（73/103例）であり，上記の A 群の発現頻度と大きな違いはなかった。副作用の発現頻度は22.3%（23/103例）であった。注射部位反応は14.6%（15/103例）に認められた。注射部位反応はいずれも重症度がグレード1～2であり，ほとんどの事象は無治療で回復した。死亡例はデータカットオフ時点で認められなかったが，データカットオフ後1例報告された。本患者は重篤な直腸出血の治療のためにバイパス製剤を併用した後に重篤な血栓性微小血管症を発現し，直腸出血により死亡した。死亡時の血栓性微小血管症の転帰は軽快であった。重篤な有害事象は8.7%（9/103例）に認められ，重篤な副作用は3.9%（4/103例）であった。投与中止に至った有害事象は1.9%（2/103例）に認められた。本試験にて，血栓性微小血管症が3例（上記，データカットオフ後に報告された1例を含む），血栓塞栓性事象が2例に認められたが，いずれも本剤投与下で出血時止血療法として24時間以内に100 U/kg を超える aPCC が投与されており，本剤の単独使用時には事象は認められていない。また，血栓性微小血管症を発現した1例及び血栓塞栓性事象を発現した1例では，事象が回復した後，本剤の投与を再開したが，それ以降同様の事象は発現していない。

BH29992試験において，有害事象の発現頻度は70.0%（14/20例）であり，この内，副作用の発現頻度は15.0%（3/20例）であった。死亡に至った有害事象，投与中止に至った有害事象，血栓性微小血管症，血栓塞栓性事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は15.0%（3/20例）であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も治験薬の用量調整又は休薬を行わず，回復した。

これらの結果から，設定した用法・用量の安全性は年齢を問わず血友病 A 患者に対して忍容可能であった。血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症に関しては，本剤と aPCC の併用投与を可能な限り避けることで回避可能であると考えられ，臨床使用において安全性に明らかな懸念はないと判断した。

3) 薬物動態及び曝露量-反応関係の結果

薬物動態評価の結果，事前に予測されていたように，成人/青年患者及び小児患者のいずれにおいても $C_{trough,ss}$ の中央値が45 μg/mL 以上に達し，成人/青年患者と小児患者の血漿中エミシズマブ濃度推移は類似していた（2.7.2.3.2.4参照）。また，成人/青年及び小児のいずれにおいても，日本人患者と外国人患者の血漿中エミシズマブ濃度推移は類似していた（2.7.2.3.2.5参照）。母集団薬物動態解析では，体重換算用量で投与する場合は体重の違いによる血漿中エミシズマブ濃度推移への影響が限定的であると予測されたことから，体重換算用量で投与することの適切性が示された。他の共変量に基づく用量調整は不要であると考えられた（2.7.2.3.4.3参照）。

曝露量-有効性解析では，治療を要した出血に基づく年間出血率は50%以上の患者でゼロであり，エミシズマブの曝露量と年間出血率との間に顕著な関連性は認められなかったことから，多くの患者においてエミシズマブが有する最大又は最大に近い出血抑制効果が得られていることが示唆された（2.7.2.3.7.3参照）。

曝露量-安全性解析では，エミシズマブの曝露量と注射部位反応，血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症の発現との間に明確な関連性は認められず，より低い用量を投与することのメリットを示唆するような知見は得られなかった（2.7.2.3.8.3参照）。

以上より，成人，青年及び小児のいずれの年齢層の患者に対しても，3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）するものを本剤の推奨用法・用量とすることは，妥当であると考えられた。

1.8.1.3 参考文献

1) ノボノルディスクファーマ株式会社. ノボセブン HI 静注用1 mg シリンジ／ノボセブン HI 静

注用2 mg シリンジ／ノボセブン HI 静注用5 mg シリンジ／ノボセブン HI 静注用8 mg シリンジ添付文書. 2014年8月作成（第1版）.

2） バクスアルタ株式会社. ファイバ静注用500／ファイバ静注用1000 添付文書. 2016年12月改訂（第3版）.

3） 一般財団法人化学及血清療法研究所. バイクロット配合静注用 添付文書. 2015年4月改訂（第2版）.

4） Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987;70:165-72.

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 1.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ヵ月間は、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ため（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）。］ 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。 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使用における危険性を含む）を十分説明し、同意を得てから本剤を投与すること。	1～3.国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）にて出血時における活性型プロトロンビン複合体製剤を併用した症例のうち，4例において血栓塞栓症もしくは血栓性微小血管症が報告されていることから，当該事象について想定しうるリスク要因を考慮し設定した。
【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	医薬品の一般的な注意として設定した。
【使用上の注意】 **1.重要な基本的注意** (1)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[注3)]。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（「相互作用」の項参照）、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)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ヵ月間は、バイパス止血製剤による定期輸注は行わないこと。 2)本剤投与中にバイパス止血製剤を投与する場合は、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤の投与は避け、活性型血液凝固第VII因子（エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤を投与すること。さらに、以下の事項にも注意すること。 ①活性型血液凝固第VII因子（エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤については、在宅自己注射を行う場合がある。投与の必要性の判断方法、用量等をあらか	(1)非臨床試験にて活性型プロトロンビン複合体製剤併用時に顕著なトロンビン生成の促進が認められた。また，国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）にて出血時における活性型プロトロンビン複合体製剤を併用した症例のうち，5例において血栓塞栓症もしくは血栓性微小血管症が報告されていることから設定した。

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。 3)本剤投与中止後6ヵ月間は、上記2)と同じ対応を行うこと。 (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。 (3)在宅自己注射における注意 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。 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。 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。 注3）申請時の予定解析対象期間後に報告された血栓性微小血管症1例を含む追加解析結果に基づき記載した。	(2)本薬存在下ではAPTT及びAPTTの測定原理に基づく検査値に影響を及ぼすことから設定した。 (3)本剤は自己投与が行われることが予測されることから，類薬を参考に設定した。
2.相互作用 **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 / 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ヵ月間は、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 / 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	非臨床試験及び国際共同第III相臨床試験（BH29884試験）結果より想定される作用機序に基づき設定した。

	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ヵ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（「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照）。	（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。	
血液凝固第X因子加活性化第 VII 因子製剤		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。	
3.副作用 血友病A患者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、安全性評価の対象となった141例中34例（24.1%）に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応21例（14.9%）であった。（申請時） **(1)重大な副作用** **1)血栓塞栓症**（1.4%）：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し、適切な処置を行うこと。 **2)血栓性微小血管症**（1.4%）：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。			国内外で実施した本剤の臨床試験における副作用発現に基づき設定した。

<table>
<tr>
<td>(2)その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td></td><td>5%以上</td><td>5%未満</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>毛髪成長異常</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>注射部位反応</td><td>疲労</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4.高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td>
<td>本剤の臨床試験における高齢者（65歳以上）の使用経験は限られている。また，一般に高齢者では，生理機能が低下していることが多いことから，高齢者への投与にあたっての一般的な注意として，薬発第607号（平成9年4月25日付）に基づき設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び投与終了後最低一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。］
(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。本薬の乳汁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。］</td>
<td>薬発第607号（平成9年4月25日付）に基づき設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>6.小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］</td>
<td>小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29992試験）及び薬発第607号（平成9年4月25日付）に基づき設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>7.適用上の注意
(1)投与経路：
皮下にのみ投与すること。
(2)投与前：</td>
<td>本剤投与時の注意事項として，類薬を参考に設定した。また，自己注射が行われることが予測されるこ</td>
</tr>
</table>

室温に戻しておくこと。 (3)**投与時**： 1)開封後はできるだけ速やかに使用すること。使用後の残液は使用しないこと。 2)外観に異常を認めた場合には使用しないこと。 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。 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。 (4)**薬剤交付時（在宅自己注射）** 1)患者が家庭で保存する場合は、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温（30℃以下）で保存する場合は、室温保存期間の累積として7日以内に使用すること。 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。 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。 (5)**その他** 1)異なる濃度の本剤を混注しないこと。 2)他の製剤と本剤を混注しないこと。	とから，自己注射の際の注意事項を含めた。
8.その他の注意 (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。 (2)血液凝固第VIII因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験（*in vitro*）において、本剤と活性型血液凝固第VII因子（エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤の併用により、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤との併用時の顕著な作用に比べると弱いものの、トロンビン生成の促進が認められた。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。 (3)臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が141例中4例（2.8%）に報告されている。いずれの患者においても、本剤の有効性及び安全性に影響はなかった。	(1)マウス及びラットへの交差反応性を示さず，がん原性試験が実施できなかったことから設定した。 (2)トロンビン生成試験（*in vitro*）の結果より設定した。 (3)国内外で実施した本剤の臨床試験における抗薬物抗体の評価に基づき設定した。

****年**月作成（第*版）

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

規制区分：生物由来製品
　　処方箋医薬品[注1)]
貯　　法：遮光、2~8℃保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

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
HEMLIBRA®
エミシズマブ（遺伝子組換え）注

	30 mg	60 mg	90 mg
承認番号	*****AMX*****	*****AMX*****	*****AMX*****
薬価収載			
販売開始			
国際誕生			

	105 mg	150 mg
承認番号	*****AMX*****	*****AMX*****
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

【警告】
1.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ヵ月間は、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ため（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）。]
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。
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。

【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

【組成・性状】
1バイアル中

販売名		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
内容量		1.0 mL	0.4 mL	0.6 mL	0.7 mL	1.0 mL
成分・含有量	有効成分	エミシズマブ（遺伝子組換え）[注2)]				
		30 mg	60 mg	90 mg	105 mg	150 mg
	添加物	L-アルギニン 26.1 mg/mL、L-ヒスチジン 3.1 mg/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（ポロクサマー188）0.5 mg/mL 、L-アスパラギン酸 適量				
性状		無色～微黄色の液				
剤形		注射剤（バイアル）				
pH		5.5～6.5				
浸透圧比		約1.0	約1.2			

注2）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。

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

【用法・用量】
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、以降は1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
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。

【使用上の注意】
1.重要な基本的注意
(1)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[注3)]。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（「相互作用」の項参照）、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)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ヵ月間は、バイパス止血製剤による定期輸注は行わないこと。
2) 本剤投与中にバイパス止血製剤を投与する場合は、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤の投与は避け、活性型血液凝固第VII因子（エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤を投与すること。さらに、以下の事項にも注意すること。
①活性型血液凝固第VII因子（エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤については、在宅自己注射を行う場合がある。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

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

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。

3)本剤投与中止後6ヵ月間は、上記2)と同じ対応を行うこと。

(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。

(3)在宅自己注射における注意

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。

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。

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。

注3）申請時の予定解析対象期間後に報告された血栓性微小血管症1例を含む追加解析結果に基づき記載した。

2.相互作用

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	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ヵ月間は、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ヵ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（「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照）。	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[1]。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		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。

3.副作用

血友病A患者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、安全性評価の対象となった141例中34例（24.1%）に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応21例（14.9%）であった。（申請時）

(1)重大な副作用

1)血栓塞栓症（1.4%）：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し、適切な処置を行うこと。

2)血栓性微小血管症（1.4%）：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。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
消化器		悪心
皮膚		毛髪成長異常
その他	注射部位反応	疲労

4.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。］

(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。本剤の乳汁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。］

6.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

7.適用上の注意

(1)投与経路：

皮下にのみ投与すること。

(2)投与前：

室温に戻しておくこと。

(3)投与時：

1)開封後はできるだけ速やかに使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

2)外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

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。

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。

(4)薬剤交付時（在宅自己注射）

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

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。

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。

(5)その他

1)異なる濃度の本剤を混注しないこと。

2)他の製剤と本剤を混注しないこと。

8.その他の注意

(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。

(2)血液凝固第VIII因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験（*in vitro*）において、本剤と活性型血液凝固第VII因子（エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤の併用により、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤との併用時の顕著な作用に比べると弱いものの、トロンビン生成の促進が認められた[1]。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[1]。

(3)臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が141例中4例（2.8%）に報告されている。いずれの患者においても、本剤の有効性及び安全性に影響はなかった。

【薬物動態】

1.血漿中濃度

(1)単回投与[2]

日本人の健康成人男性に本剤0.01、0.1、0.3又は1 mg/kg※（各6例）を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	AUC_{inf} (day•μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
0.01	0.0675 ± 0.0120	14.1 (5.00–28.0)	算出せず	算出せず
0.1	0.655 ± 0.0837	12.0 (7.00–14.1)	30.2 ± 9.28	28.3 ± 4.77
0.3	1.72 ± 0.377	10.1 (7.00–11.1)	86.5 ± 17.9	30.3 ± 4.12
1	5.92 ± 1.24	10.1 (4.00–14.2)	266 ± 50.0	29.0 ± 3.26

各6例、平均値 ± 標準偏差［T_{max}のみ中央値（範囲）］

(2)反復投与[3),4)]

12歳以上のインヒビター保有血友病A患者103例に本剤を3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後1.5 mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した際、投与開始4週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達し、その後50 μg/mLをやや上回る平均値を維持した。また、同一の用法・用量で本剤を投与した12歳未満（体重40 kg未満の12～17歳を含む）のインヒビター保有血友病A患者20例においても、血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は同様であった。

2.吸収[5)]

日本人の健康成人男性に本剤1 mg/kg※を腹部、上腕部又は大腿部（各12例）に単回皮下投与した際、C_{max}及びAUC_{inf}を基に推定された腹部に対する上腕部及び大腿部の相対的バイオアベイラビリティは、82.3%～116.8%の範囲であった。また、腹部、上腕部及び大腿部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、80.4%～93.1%の範囲であった。

※承認された用法・用量は、「1回3 mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する」である。

【臨床成績】

1.インヒビター保有血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（BH29884試験）[3)]

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

	A 群：本剤定期投与群 (35例)	B 群：本剤定期投与非実施群(18例)
年間出血率の中央値（範囲）	0.0（0.00, 33.72）	18.8（0.00, 77.80）
年間出血率 ［95%信頼区間］※	2.9［1.69, 5.02］	23.3［12.33, 43.89］
群間比（A 群/B 群） ［95%信頼区間］、P 値※	0.13 ［0.057, 0.277］、<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二項回帰モデル

また、副次的評価項目である、本試験登録前にバイパス止血製剤の定期輸注を受けていた患者に、A群と同様の用法・用量で本剤を定期的に投与する群（C群）の24例における、治療を要した出血の年間出血率［95%信頼区間］は、バイパス止血製剤の定期輸注時には15.7［11.08，22.29］であったのに対し、本剤の定期投与時には3.3［1.33，8.08］であった。

2.インヒビター保有血友病Aの小児患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（BH29992試験）[4)]

12歳未満のインヒビター保有血友病A患者19例に本剤を3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後1.5 mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した。投与期間の中央値（範囲）は12.0週（7.0～14.0週）で、12週以上の患者は10例であった。治療を要した出血が認められなかった患者は19例中18例（94.7%）であった。

【薬効薬理】

1.本剤は、プラズモン共鳴法による*in vitro*タンパク質結合測定系において活性型血液凝固第IX因子及び血液凝固第X因子に結合し[6)]、合成発色基質法による*in vitro*酵素反応測定系において活性型血液凝固第IX因子による血液凝固第X因子の活性化を促進した[7)]。

2.本剤は、インヒビター含有血液凝固第VIII因子欠乏血漿及びインヒビター非含有血液凝固第VIII因子欠乏血漿のいずれにおいても、*in vitro*添加によりAPTTの短縮及びトロンビン生成の増加を示し、血液凝固反応を促進した[7),8)]。

3.抗血液凝固第VIII因子抗体を投与することにより血友病Aを誘発させたサルにおいて、本剤投与による出血傾向抑制作用及び止血作用が認められた[8),9)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エミシズマブ（遺伝子組換え）
Emicizumab (Genetical Recombination)(JAN)

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

分子式：$C_{6434}H_{9940}N_{1724}O_{2047}S_{45}$

分子量：約148,000

【取扱い上の注意】

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

【包　　装】

ヘムライブラ皮下注30 mg　：1.0 mL×1バイアル
ヘムライブラ皮下注60 mg　：0.4 mL×1バイアル
ヘムライブラ皮下注90 mg　：0.6 mL×1バイアル
ヘムライブラ皮下注105 mg　：0.7 mL×1バイアル
ヘムライブラ皮下注150 mg　：1.0 mL×1バイアル

【主要文献】

1) 社内資料：トロンビン生成におけるFVIII製剤及びバイパス製剤の作用に対する影響
2) Uchida N, et al. Blood 2016;127(13):1633-41.
3) 社内資料：国際共同第III相臨床試験（BH29884試験）
4) 社内資料：国際共同第III相臨床試験（BH29992試験）
5) 社内資料：国内バイオアベイラビリティ試験（JP29574試験）
6) Kitazawa T, et al. Thromb Haemost 2017;117:1348-57.
7) Sampei Z, et al. PLoS One 2013;8(2):e57479.
8) Muto A, et al. J Thromb Haemost 2014;12(2):206-13
9) Muto A, et al. Blood 2014;124(20):3165-71.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https：//www.chugai-pharm.co.jp/

製造販売元　中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ登録商標

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
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

[インヒビターを保有する先天性血友病 A]

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

中外製薬株式会社

目次

頁

1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 JAN 3
1.9.2 INN 3

別添 1 平成 28 年 11 月 15 日付薬生薬審発 1115 第 3 号 4
別添 2 WHO Drug Information, Vol.30, No.1, 2016, Recommended INN List75 7

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成28年11月15日付薬生薬審発1115第3号により以下のように通知された。

JAN : （日本名） エミシズマブ（遺伝子組換え）
（英 名） Emicizumab (Genetical Recombination)

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol.30, No.1, 2016, Recommended INN List 75 の111-113頁に以下のように収載された。

r-INN : emicizumab

薬生薬審発１１１５第３号
平成２８年１１月１５日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　28-1-B5

JAN（日本名）：エミシズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Emicizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASRNIE RQLAWYQQKP GQAPELLIYQ
ASRKESGVPD RFSGSRYGTD FTLTISSLQP EDIATYYCQQ YSDPPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

抗 FIXa-H 鎖

QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYDIQWVRQA PGKGLEWVSS
ISPSGQSTYY RREVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARRT
GREYGGGWYF DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSQKE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNRYT QKSLSLSP

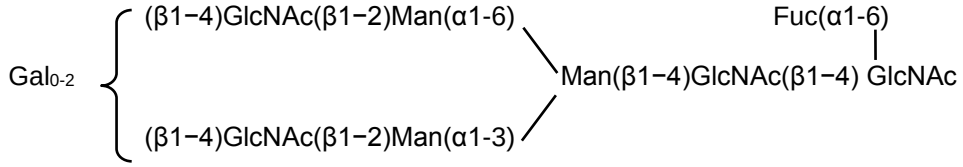
抗 FX-H 鎖

QVQLVQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT DNNMDWVRQA PGQGLEWMGD
INTRSGGSIY NEEFQDRVIM TVDKSTDTAY MELSSLRSED TATYHCARRK
SYGYYLDEWG EGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD
GSFFLYSKLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQESL SLSP

抗 FIXa-H 鎖 Q1，抗 FX-H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；抗 FIXa-H 鎖 N300，抗 FX-H 鎖 N296：糖鎖結合

L 鎖 C214 – 抗 FIXa-H 鎖 C137，L 鎖 C214 – 抗 FX-H 鎖 C133，抗 FIXa-H 鎖 C229 – 抗 FX-H 鎖 C225，抗 FIXa-H 鎖 C232 – 抗 FX-H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6434}H_{9940}N_{1724}O_{2047}S_{45}$（タンパク質部分，4 本鎖）

抗 FX-H 鎖：$C_{2164}H_{3334}N_{572}O_{690}S_{18}$

抗 FIXa-H 鎖：$C_{2204}H_{3386}N_{588}O_{679}S_{15}$

L 鎖：$C_{1033}H_{1614}N_{282}O_{339}S_{6}$

エミシズマブは，遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり，ラット抗ヒト活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）抗体及びマウス抗ヒト血液凝固第 X 因子（FX）抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなる．抗 FIXa-H 鎖の 202，231，299，359，412，438 と 448 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Gln，Pro，Tyr，Lys，Lys，Arg と Pro に置換され，C 末端の Gly と Lys は除去されている．また，抗 FX-H 鎖の 198，227，295，408，438 と 444 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Gln，Pro，Tyr，Lys，Glu と Pro に置換されており，C 末端の Gly と Lys は除去されている．エミシズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．エミシズマブは，448 個のアミノ酸残基からなる抗 FIXa-H 鎖（γ4 鎖）1 本，444 個のアミノ酸残基からなる抗 FX-H 鎖（γ4 鎖）1 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Emicizumab is a recombinant bispecific humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human blood coagulation factor IXa (FIXa) antibody and mouse anti-human blood coagulation factor X (FX) antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions. In the anti-FIXa H-chain, the amino acid residues at position 202, 231, 299, 359, 412, 438 and 448 are substituted by Gln, Pro, Tyr, Lys, Lys, Arg and Pro, respectively, and Gly and Lys at the C-terminal are deleted. In the anti-FX H-chain, the amino acid residues at position 198, 227, 295, 408, 438 and 444 are substituted by Gln, Pro, Tyr, Lys, Glu and Pro, respectively, and Gly and Lys at the C-terminal are deleted. Emicizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Emicizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of an anti-FIXa H-chain (γ4-chain) consisting of 448 amino acid residues, an anti-FX H-chain (γ4-chain) consisting of 444 amino acid residues and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

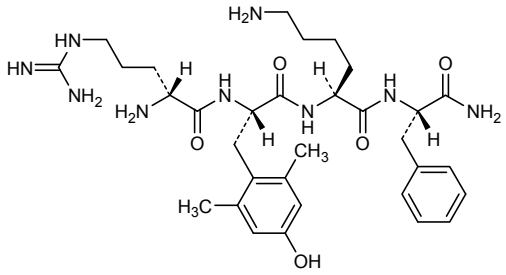
WHO Drug Information Vol. 30, No. 1, 2016 **Recommended INN: List 75**

elamipretidum
elamipretide — D-arginyl-2,6-dimethyl-L-tyrosyl-L-lysyl-L-phenylalaninamide

élamiprétide — D-arginyl-2,6-diméthyl-L-tyrosyl-L-lysyl-L-phénylalaninamide

elamipretida — D-arginil-2,6-dimetil-L-tirosil-L-lisil-L-fenilalaninamida

$C_{32}H_{49}N_9O_5$



emicizumabum #
emicizumab — immunoglobulin G4-kappa, bispecific, anti-[*Homo sapiens* F9a (activated coagulation factor F9, activated coagulation factor IX) and anti-[*Homo sapiens* F10 (coagulation factor 10, coagulation factor X)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-448) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (1-123)), IGHG4*01 (CH1 K100>Q (202) (124-221), hinge S10>P (231) (222-233), CH2 F84.3>Y (299) (234-343), CH3 E12>K (359), R88>K (412), H115>R (438), L125>P (448) (344-448), CHS>del) (124-448)], (137-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')];
gamma4 heavy chain (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (75.50%) -(IGHD)-IGHJ6*03 Q120>E (111"), T123>L (114") (1"-119")), IGHG4*01 (CH1 A100>Q (198") (120"-217"), hinge S10>P (227") (218"-229"), CH2 F84.3>Y (295"), (230"-339"), CH3 R88>K (408), K119>E (438), L125>P (444) (340"-444"), CHS>del) (120"-444")], (133"-214"')-disulfide with kappa light chain (1"'-214"') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1"'-107"') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108"'-214"')]; dimer (229-225":232-228")-bisdisulfide

émicizumab

immunoglobuline G4-kappa, bispécifique, anti-[*Homo sapiens* F9a (facteur de coagulation F9 activé, facteur de coagulation IX activé) et anti-[*Homo sapiens* F10 (facteur de coagulation 10, facteur de coagulation X)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 (1-448) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (1-123)), IGHG4*01 (CH1 K100>Q (202) (124-221), S10>P (231) (222-233), CH2 F84.3>Y (299) (234-343), CH3 E12>K (359), R88>K (412), H115>R (438), L125>P (448) (344-448), CHS>del) (124-448)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')];
chaîne lourde gamma4 (1-444) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (75.50%) -(IGHD)-IGHJ6*03 Q120>E (111''), T123>L (114'') (1''-119'')), IGHG4*01 (CH1 A100>Q (198'') (120''-217''), charnière S10>P (227'') (218''-229''), CH2 F84.3>Y (295''), (230''-339''), CH3 R88>K (408), K119>E (438), L125>P (444) (340''-444''), CHS>del) (120''-444'')], (133''-214''')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'''-214''') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'''-214''')]; dimère (229-225'':232-228'')-bisdisulfure

emicizumab

inmunoglobulina G4-kappa, biespecífica, anti-[*Homo sapiens* F9a (factor de coagulación F9 activado, factor de coagulación IX activado) y anti-[*Homo sapiens* F10 (factor de coagulación 10, factor de coagulación X)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-448) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (1-123)), IGHG4*01 (CH1 K100>Q (202) (124-221), S10>P (231) (222-233), CH2 F84.3>Y (299) (234-343), CH3 E12>K (359), R88>K (412), H115>R (438), L125>P (448) (344-448), CHS>del) (124-448)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')];
cadena pesada gamma4 (1-444) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (75.50%) -(IGHD)-IGHJ6*03 Q120>E (111''), T123>L (114'') (1''-119'')), IGHG4*01 (CH1 A100>Q (198'') (120''-217''),bisagra S10>P (227'') (218''-229''), CH2 F84.3>Y (295''), (230''-339''), CH3 R88>K (408), K119>E (438), L125>P (444) (340''-444''), CHS>del) (120''-444'')], (133''-214''')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'''-214''') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'''-214''')]; dímero (229-225'':232-228'')-bisdisulfuro

Heavy chain anti-F9a/ Chaîne lourde anti-F9a/ Cadena pesada anti-F9a

```
QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYDIQWVRQA PGKGLEWVSS  50
ISPSGQSTYY RREVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARRT 100
GREYGGGWYF DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSQKE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNRYT QKSLSLSP   448
```

Heavy chain anti-F10/ Chaîne lourde anti-F10/ Cadena pesada anti-F10

```
QVQLVQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT DNNMDWVRQA PGQGLEWMGD  50
INTRSGGSIY NEEFQDRVIM TVDKSTDTAY MELSSLRSED TATYHCARRK 100
SYGYYLDEWG EGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQESL SLSP        444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASRNIE RQLAWYQQKP GQAPELLIYQ  50
ASRKESGVPD RFSGSRYGTD FTLTISSLQP EDIATYYCQQ YSDPPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	150-206	264-324	370-428
	22"-96"	146"-202"	260"-320"	366"-424"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	137-214'	133"-214'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	229-225"	232-228"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
300, 296"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenario complejos fucosilados

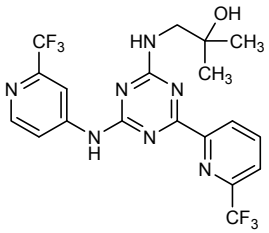
enasidenibum

enasidenib — 2-methyl-1-[(4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol

énasidénib — 2-méthyl-1-[(4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(trifluorométhyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol

enasidenib — 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol

$C_{19}H_{17}F_6N_7O$



enerisantum

enerisant — [1-(4-{3-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)methanone

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
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

[インヒビターを保有する先天性血友病A]

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

目次

頁
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3
1.10.2 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ 7

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	エミシズマブは，遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり，ラット抗ヒト活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）抗体及びマウス抗ヒト血液凝固第 X 因子（FX）抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなる。抗 FIXa-H 鎖の202，231，299，359，412，438と448番目のアミノ酸残基はそれぞれ Gln，Pro，Tyr，Lys，Lys，Arg と Pro に置換され，C 末端の Gly と Lys は除去されている。また，抗 FX-H 鎖の198，227，295，408，438と444番目のアミノ酸残基はそれぞれ Gln，Pro，Tyr，Lys，Glu と Pro に置換されており，C末端の Gly と Lys は除去されている。エミシズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エミシズマブは，448個のアミノ酸残基からなる抗 FIXa-H 鎖（γ4鎖）1本，444個のアミノ酸残基からなる抗 FX-H 鎖（γ4鎖）1本及び214個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。 別名 エミシズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤
構造式	別紙のとおり
効能・効果	血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法・用量	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，以降は1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：エミシズマブ（遺伝子組換え） 製剤：ヘムライブラ皮下注30 mg，同注60 mg，同注90 mg，同注105 mg 及び同注150 mg（1バイアル中 エミシズマブ（遺伝子組換え）30 mg，60 mg，90 mg，105 mg 及び150 mg，含有）

毒性

【急性】

動物種	概略の致死量 [a]（mg/kg/週）	
	皮下	静脈内
カニクイザル♂・♀	>30	>100

[a] 反復投与毒性試験の結果から評価した

【亜急性及び慢性】

動物種	投与期間（回復期間）	投与経路	投与量（mg/kg/週）	無毒性量（mg/kg/週）	主な所見
カニクイザル	13週間（13週間）	皮下	1, 6, 30	30	・1 mg/kg/週以上：APTT の短縮 [a] ・6 mg/kg/週以上：投与部位反応 [b]
カニクイザル	26週間（13週間）	皮下	1, 6, 30	30	・1 mg/kg/週以上：投与部位反応 [b]
カニクイザル	4週間（4週間）	静脈内	10, 30, 100	100	・10 mg/kg/週以上：APTT の短縮 [a]

APTT＝ 活性化部分トロンボプラスチン時間
[a] 薬理作用による影響（回復性あり；無毒性量の判断基準から除外した）
[b] タンパク質製剤の皮下投与による影響（回復性あり；無毒性量の判断基準から除外した）

副作用

副作用・臨床検査値異常発現率*　34/141例 ＝24.1%
*上記発現率は，臨床試験結果（先天性血友病 A 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験及びインヒビターを保有する先天性血友病 A 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験）より算出した。

副作用・臨床検査値異常の種類	例数	
注射部位反応	21	
毛髪成長異常	3	
疲労	2	
血栓塞栓症	2	
血栓性微小血管症	2	
悪心	2	等

会社

中外製薬株式会社　原体：製造，製剤：製造

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASRNIE RQLAWYQQKP GQAPELLIYQ
ASRKESGVPD RFSGSRYGTD FTLTISSLQP EDIATYYCQQ YSDPPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

抗 FIXa-H 鎖

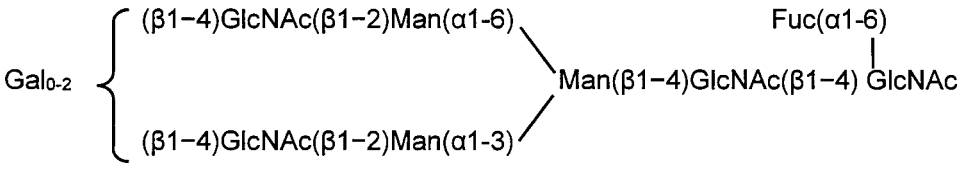
QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYDIQWVRQA PGKGLEWVSS
ISPSGQSTYY RREVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARRT
GREYGGGWYF DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSQKE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNRYT QKSLSLSP

抗 FX-H 鎖

QVQLVQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT DNNMDWVRQA PGQGLEWMGD
INTRSGGSIY NEEFQDRVIM TVDKSTDTAY MELSSLRSED TATYHCARRK
SYGYYLDEWG EGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD
GSFFLYSKLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQESL SLSP

抗 FIXa-H 鎖 Q1，抗 FX-H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；抗 FIXa-H 鎖 N300，抗 FX-H 鎖 N296：糖鎖結合
L 鎖 C214 - 抗 FIXa-H 鎖 C137，L 鎖 C214 - 抗 FX-H 鎖 C133，抗 FIXa-H 鎖 C229 - 抗 FX-H 鎖 C225，抗 FIXa-H 鎖 C232 - 抗 FX-H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：


Gal0-2
(β1−4)GlcNAc(β1−2)Man(α1-6)
(β1−4)GlcNAc(β1−2)Man(α1-3)
Man(β1−4)GlcNAc(β1−4) GlcNAc
Fuc(α1-6)

1.10.2 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	エミシズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ヘムライブラ皮下注30 mg，同注60 mg，同注90 mg，同注105 mg 及び同注150 mg
申請者：	中外製薬株式会社
効能・効果：	血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法・用量：	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，以降は1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。
生物由来原材料の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原材料	☐人由来細胞・組織、☐人由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）[redacted]株
生物由来原料の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式2参照
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	別紙様式2参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式2参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式2参照

別紙様式２－１

使用した生物由来原料又は材料の名称	チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）[redacted]株
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐人血液由来成分、 ☐人細胞組織、☐人尿由来成分、☐人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☐反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、☐動物由来成分、☐その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐製剤有効成分、☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原料又は材料（　　）、☐製剤添加物、☐その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	MCB 及び WCB の宿主細胞である CHO 細胞[redacted]株は，ICH Q5A に従い MCB 及び WCB について試験を実施し問題がないことを確認している（別表1及び別表2参照）。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添2参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）動物種及び使用部位も記載する。
注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別表1 MCB [redacted] の特性解析試験及び純度試験の試験結果

試験項目		判定基準	MCB [redacted]
[redacted]		[redacted]	適合
無菌試験		検出せず	適合
マイコプラズマ否定試験	培養法	検出せず	適合
	指示細胞を用いたDNA染色法	検出せず	
外来性ウイルス試験 (*in vitro*)		検出せず	適合
外来性ウイルス試験 (*in vivo*)		検出せず	適合
[redacted]試験 (*in vitro*)		検出せず	適合
[redacted]抗体産生[redacted]試験		検出せず	適合
ハムスター抗体産生 (HAP) 試験		検出せず	適合
透過型電子顕微鏡観察 (TEM)		A及びC型レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めない	適合
[redacted]		検出せず	適合
逆転写酵素活性		検出せず	検出せず

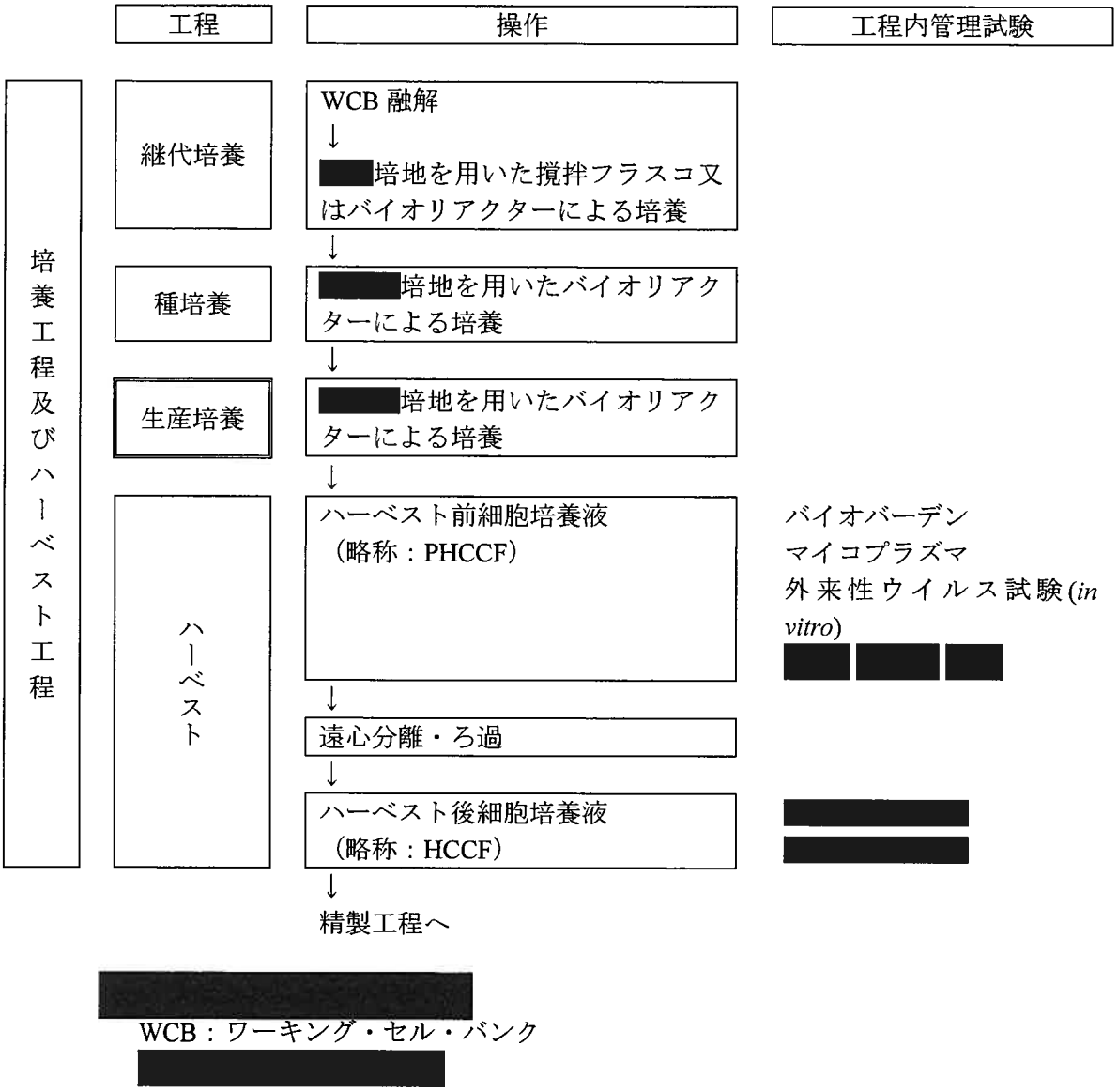
[redacted]

別表2 WCB の調製時の試験

試験項目		判定基準
無菌試験		検出せず
マイコプラズマ否定試験	培養法	検出せず
	指示細胞を用いた DNA 染色法	検出せず
外来性ウイルス試験 (*in vitro*)		検出せず
外来性ウイルス試験 (*in vivo*)		検出せず
特性解析（細胞株）		[redacted]

別添1

製造工程フローチャート（1）（培養工程及びハーベスト工程）



[redacted]

WCB：ワーキング・セル・バンク

[redacted]

製造工程フローチャート（2）（精製工程）



下線：ウイルス不活化及び除去に寄与する工程

別添2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

(1) ウイルスクリアランス試験による工程評価

エミシズマブ精製工程の以下の[redacted]の[redacted]工程，[redacted]及びウイルス除去[redacted]工程のスケールダウンモデルにてウイルスクリアランス試験を実施した。

[redacted]：[redacted]
[redacted]：[redacted]（ウイルス不活化）
[redacted]：[redacted]
[redacted]：ウイルス除去[redacted]

表1に示すように，[redacted]，[redacted]及びウイルス除去[redacted]の3つの工程で X-MuLV, MMV 及び SV40の高い除去能が確認された。更に，[redacted]では X-MuLV の高い不活化能力が確認された。各単位操作の試験において得られたクリアランス指数から，精製工程全体の総クリアランス指数（LRV）を算出した。その結果，X-MuLV では [redacted]の総クリアランス指数（LRV）が得られ，また，MMV と SV40では，[redacted]，[redacted]及びウイルス除去[redacted]から，それぞれ [redacted]，[redacted]の総クリアランス指数（LRV）が得られた。

(2) レトロウイルス様粒子によるリスク評価

ハーベスト前細胞培養液（PHCCF）に含まれるレトロウイルス様粒子数によりリスク評価を行った。患者の治療に必要なエミシズマブの最大投与量は[redacted]と想定され，PHCCF に換算すると[redacted]以下となる。PHCCF 中のレトロウイルス様粒子数の最大値は[redacted]であり，[redacted]回の投与でレトロウイルス様粒子が1個未満含まれると算出された。

表 1 エミシズマブ精製工程のウイルスクリアランス指数

Process Step	Clearance (LRV)		
	X-MuLV	MMV	SV40
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]-Virus [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Overall LRV-Supporting Acceptable Ranges	≥18.93	≥12.00	≥13.90

Abbreviation: NA=not applicable.

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
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

[インヒビターを保有する先天性血友病A]

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（エミシズマブ，中外）

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.1　一般情報					
3.2.S.1.1	中外製薬	名称	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	中外製薬	構造	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	中外製薬	一般特性	国内	社内資料	評価
3.2.S.2　製造					
3.2.S.2.1	中外製薬	製造業者	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2	中外製薬	製造方法及びプロセス・コントロール	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	中外製薬	原材料の管理	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	中外製薬 ロシュ	重要工程及び重要中間体の管理	国内 海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	中外製薬	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6	中外製薬	製造工程の開発の経緯	国内	社内資料	評価
3.2.S.3　特性					
3.2.S.3.1	中外製薬	構造その他の特性の解明	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2	中外製薬	不純物	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（エミシズマブ，中外）

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.4　原薬の管理					
3.2.S.4.1	中外製薬	規格及び試験方法	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	中外製薬	試験方法（分析方法）	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	中外製薬	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	中外製薬	ロット分析	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	中外製薬	規格及び試験方法の妥当性	国内	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質					
3.2.S.5	中外製薬	標準品又は標準物質	国内	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系					
3.2.S.6	中外製薬	容器及び施栓系	国内	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性					
3.2.S.7.1	中外製薬	安定性のまとめ及び結論	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	中外製薬	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	中外製薬	安定性データ	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ヘムライブラ皮下注30 mg, 60 mg, 90 mg, 105 mg及び150 mg）

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	中外製薬	製剤及び処方	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2	中外製薬	製剤開発の経緯	国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	中外製薬	製造者	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	中外製薬	製造処方	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	中外製薬	製造工程及びプロセス・コントロール	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	中外製薬	重要工程及び重要中間体の管理	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	中外製薬	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1	中外製薬	規格及び試験方法	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	—	—	—	—	—
3.2.P.4.3	—	—	—	—	—
3.2.P.4.4	—	—	—	—	—

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ヘムライブラ皮下注30 mg, 60 mg, 90 mg, 105 mg及び150 mg）

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.4.5	中外製薬	ヒト又は動物起源の添加剤	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	中外製薬	新規添加剤	国内	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理					
3.2.P.5.1	中外製薬	規格及び試験方法	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	中外製薬	試験方法（分析方法）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	中外製薬 ロシュ	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内 海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	中外製薬	ロット分析	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	中外製薬	不純物の特性	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	中外製薬	規格及び試験方法の妥当性	国内	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質					
3.2.P.6	中外製薬	標準品又は標準物質	国内	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系					
3.2.P.7	中外製薬	容器及び施栓系	国内	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性					
3.2.P.8.1	中外製薬	安定性のまとめ及び結論	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ヘムライブラ皮下注30 mg, 60 mg, 90 mg, 105 mg及び150 mg）

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.8.2	中外製薬	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	中外製薬	安定性データ	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.A.1	中外製薬	製造施設及び設備	国内	社内資料	評価
3.2.A.2	中外製薬	外来性感染性物質の安全性評価	国内	社内資料	評価
3.2.A.3	中外製薬	添加剤	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.R	中外製薬	各極の要求資料	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
該当資料なし	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	[redacted]	表面プラズモン共鳴による第IX 因子及び第X 因子に対するCH5534262の結合活性	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社，[redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-2	[redacted]	表面プラズモン共鳴によるCH5534262の第IX因子・X因子に対する抗原結合活性の解析	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社，[redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-3	[redacted]	活性化第IX因子による第X因子の活性化に対するCH5534262の効果	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社，[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.1.1-4	[redacted]	Study of the Effect of CH5534262 on the Activation of Factor X by Activated Factor IX in Cynomolgus Monkey, Mouse and Rat	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社，[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.1.1-5	[redacted]	血友病A血漿の活性化部分トロンボプラスチン時間に対するCH5534262の効果	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社，[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.1.1-6	[redacted]	血友病A血漿における活性化第XI因子惹起トロンビン生成に対するCH5534262の効果	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社，[redacted]（国内）	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1-7	[redacted]	FVIII中和カニクイザル血漿におけるトロンビン生成を指標としたCH5534262の薬理活性	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-8	[redacted]	血友病A血漿におけるトロンビン生成を指標としたFVIII製剤及びバイパス製剤の作用に対するCH5534262の影響	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-9	[redacted]	酵素アッセイを用いた第IX因子及び第X因子関連反応に対するCH5534262の影響	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-10	[redacted]	酵素アッセイを用いたカニクイザル第IX因子及び第X因子関連反応に対するCH5534262の影響	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-11	[redacted]	カニクイザル血友病A/穿刺出血モデルにおけるCH5534262の止血作用	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.1.1-12	[redacted]	Determination of CH5534262 in Cynomolgus Monkey Plasma (PHM[redacted]-0118)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.1.1-13	[redacted]	カニクイザル血友病A/穿刺出血モデルにおける開発bispecific抗体の評価　～10及び50 mg/kg皮下投与	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1-14	[redacted]	カニクイザル血友病A/穿刺出血モデルにおける開発bispecific抗体の薬効評価～穿刺後投与	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-15	[redacted]	Pharmacological Effect of a Bispecific Antibody (CH5534262) in a Cynomolgus Monkey Hemophilia A/Spontaneous Bleeding Model	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-16	[redacted]	カニクイザル血友病A/穿刺出血モデルにおける開発bispecific抗体の評価～200 mg/kg皮下投与	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-17	[redacted]	カニクイザル血友病Aにおける開発bispecific抗体の皮下投与部位出血の評価	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-18	[redacted]	カニクイザル血友病Aモデルにおける皮下剥離部出血に対する開発bispecific抗体の評価	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-19	[redacted]	カニクイザル静脈うっ血モデルにおける開発bispecific抗体の血栓形成への影響	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.1-20	[redacted]	カニクイザル血友病A/静脈うっ血モデルにおける開発bispecific抗体と既存薬併用の血栓形成への影響	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted]（国内）	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.2　副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	[redacted]	表面プラズモン共鳴によるFcγレセプターに対するCH5534262の結合活性	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社,[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.1.2-2	[redacted]	表面プラズモン共鳴によるFcRnに対するCH5534262（ACE910）の結合活性評価	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社,[redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.1.2-3	[redacted]	Assessment of binding activity of CH5534262 to complement protein C1q	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社,[redacted]（国内）	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3　安全性薬理試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	[redacted]	Validation of an Immunoassay for the Determination of CH5534262 in Cynomolgus Monkey Plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日- [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] （国内）	社内資料	評価
4.2.2.1-2	[redacted]	Validation of Immunoassays for the Analysis of Anti-CH5534262 Antibodies in Cynomolgus Monkey Plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日- [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] （国内）	社内資料	評価
4.2.2.1-3	[redacted]	Validation study for the determination method of Coagulation Factor IX in cynomolgus monkey plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日- [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] （国内）	社内資料	評価
4.2.2.1-4	[redacted]	Validation study for the determination method of Coagulation Factor X in cynomolgus monkey plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日- [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] （国内）	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.2　吸収						
4.2.2.2-1	[redacted]	Plasma Concentration of CH5534262 after Single Intravenous or Subcutaneous Administration of CH5534262 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.2-2 （4.2.3.2-4と同じ）	[redacted]	A 4-Week Intermittent Dose (Once Weekly, 5 Doses) Intravenous Administration Toxicity Study of CH5534262 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery period.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.2-3 （4.2.3.2-2と同じ）	[redacted]	A 13-Week Subcutaneous Intermittent Dose (Once Weekly, 14 Doses) Toxicity Study of CH5534262 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 13-Week Recovery Period	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社,[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.2-4 （4.2.3.2-3と同じ）	[redacted]	A 26-Week Intermittent Dose (Once Weekly, 27 Doses) Subcutaneous Administration Toxicity Study of CH5534262 in Mature Cynomolgus Monkeys Followed by a 13-Week Recovery Period	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（国内）	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.3　分布						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4　代謝						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5　排泄						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	[redacted]	A 4-Week Intermittent Dose (once weekly, 5 doses) Subcutaneous Administration Toxicity Study of CH5534262 in Cynomolgus Monkeys (Dose range-finding study)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日－[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted] (国内)	社内資料	参考
4.2.3.2-2	[redacted]	A 13-Week Subcutaneous Intermittent Dose (Once Weekly, 14 Doses) Toxicity Study of CH5534262 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 13-Week Recovery Period	[redacted]年[redacted]月[redacted]日－[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted] (国内)	社内資料	評価
4.2.3.2-3	[redacted]	A 26-Week Intermittent Dose (Once Weekly, 27 Doses) Subcutaneous Administration Toxicity Study of CH5534262 in Mature Cynomolgus Monkeys Followed by a 13-Week Recovery Period	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (国内)	社内資料	評価
4.2.3.2-4	[redacted]	A 4-Week Intermittent Dose (Once Weekly, 5 Doses) Intravenous Administration Toxicity Study of CH5534262 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery period.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (国内)	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4　がん原性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6　局所刺激性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4 依存性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.7　その他の試験						
4.2.3.7.7-1	[redacted]	Preliminary Study to Establish the Conditions for Immunohistochemical Reactivity of a Humanized Anti-Human Factor IX/X Monoclonal Antibody (CH5534262), a Human Bispecific Antibody, and its Parent Antibodies, Factor IX Monoclonal Antibody (CH5534261) and Factor X Monoclonal Antibody (CH5534263) in Control Materials and Selected Human and Cynomolgus Monkey Tissues	[redacted]年[redacted]月[redacted]日- [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] （海外）	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	[redacted]	A Tissue Cross-Reactivity Study of CH5534262 in Normal Human Tissues	[redacted]年[redacted]月[redacted]日- [redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] （海外）	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3	[redacted]	Whole blood cytokine assay for in vitro cytokine release from human blood cells after treatment with CH5534262	[redacted]年[redacted]月[redacted]日- [redacted]年[redacted]月[redacted]日	中外製薬株式会社, [redacted] （国内）	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, et al.	A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model.	Nat Med 2012;18(10):1570-4.	2.4 1) 2.6.1 4) 2.6.2 5)
4.3-2	Songsivilai S, Lachmann PJ.	Bispecific antibody: a tool for diagnosis and treatment of disease.	Clin Exp Immunol 1990;79(3):315-21.	2.4 2)
4.3-3	Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi T, et al.	Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity.	PLoS One 2013;8(2):e57479.	2.4 3) 2.6.1 5) 2.6.2 1)
4.3-4	Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, et al.	Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation.	J Thromb Haemost 2014;12(2):206-13.	2.4 4) 2.6.1 6) 2.6.2 2)
4.3-5	—	「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」の2015 年補遺版.	日本血栓止血学会 2015	2.4 5) 2.6.2 4)
4.3-6	Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, et al.	Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A.	Blood 2014;124(20):3165-71.	2.4 6) 2.6.1 7) 2.6.2 3)
4.3-7	Tabrizi MA, Roskos LK.	Preclinical and clinical safety of monoclonal antibodies.	Drug Discov Today 2007 Jul;12(13-14):540-7.	2.4 7) 2.6.6 1)
4.3-8	Catapano AL, Papadopoulos N.	The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway.	Atherosclerosis 2013 May;228(1):18-28.	2.4 8) 2.6.6 2)
4.3-9	Jolles S, Borte M, Nelson RP Jr, Rojavin M, Bexon M, Lawo JP, et al.	Long-term efficacy, safety, and tolerability of Hizentra® for treatment of primary immunodeficiency disease.	Clin Immunol 2014 Feb;150(2):161-9.	2.4 9) 2.6.6 3)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-10	Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, et al.	Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases.	J Clin Immunol 2014 Feb;34(2):204-11.	2.4 10) 2.6.6 4)
4.3-11	Maeder W, Lieby P, Sebald A, Spycher M, Pedrussio R, Bolli R.	Local tolerance and stability up to 24 months of a new 20% proline-stabilized polyclonal immunoglobulin for subcutaneous administration.	Biologicals 2011 Jan;39(1):43-9.	2.4 11) 2.6.6 5)
4.3-12	Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L.	Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease.	J Crohn's Colitis 2013 Nov;7(10):769-79.	2.4 12) 2.6.6 6)
4.3-13	Pentsuk N, van der Laan JW.	An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009;86:328-44.	2.4 13) 2.6.4 4) 2.6.6 27)
4.3-14	Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN.	Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis.	Obstet Gynecol 2007 May;109(5):1146-55.	2.4 14) 2.6.6 28)
4.3-15	—	簡易相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）結果要旨.	—	2.4 15) 2.6.6 43)
4.3-16	Davies B, Morris T.	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Pharm Res 1993;10:1093-5.	2.4 16) 2.6.4 1)
4.3-17	Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al.	Guidelines for the management of hemophilia.	Haemophilia 2013;19:e1-47.	2.6.1 1)
4.3-18	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al.	Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia.	N Engl J Med 2007;357:535 44.	2.6.1 2)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-19	Leissinger CA, Becton DL, Ewing NP, Valentino LA.	Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors.	Haemophilia 2007;13:249 55.	2.6.1 3)
4.3-20	Diness V, Bregengaard C, Erhardtsen E, Hedner U.	Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in a rabbit stasis model.	Thromb Res 1992;67(2):233-41.	2.6.2 6)
4.3-21	Mann KG, Nesheim ME, Church WR, Haley P, Krishnaswamy S.	Surface-dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes.	Blood 1990;76(1):1-16.	2.6.2 7)
4.3-22	Fay PJ, Anderson MT, Chavin SI, Marder VJ.	The size of human factor VIII heterodimers and the effects produced by thrombin.	Biochim Biophys Acta 1986;871(3):268-78.	2.6.2 8)
4.3-23	Fay PJ, Haidaris PJ, Smudzin TM.	Human factor VIIIa subunit structure. Reconstruction of factor VIIIa from the isolated A1/A3-C1-C2 dimer and A2 subunit.	J Biol Chem 1991;266(14):8957-62.	2.6.2 9)
4.3-24	Lenting PJ, Donath MJ, van Mourik JA, Mertens K.	Identification of a binding site for blood coagulation factor IXa on the light chain of human factor VIII.	J Biol Chem 1994;269(10):7150-5.	2.6.2 10)
4.3-25	Griffiths AE, Rydkin I, Fay PJ.	Factor VIIIa A2 subunit shows a high affinity interaction with factor IXa: contribution of A2 subunit residues 707-714 to the interaction with factor IXa.	J Biol Chem 2013;288:15057-64.	2.6.2 11)
4.3-26	Soeda T, Nogami K, Nishiya K, Takeyama M, Ogiwara K, Sakata Y, et al.	The factor VIIIa C2 domain (residues 2228-2240) interacts with the factor IXa Gla domain in the factor Xase complex.	J Biol Chem 2009;284:3379-88.	2.6.2 12)
4.3-27	Fay PJ, Koshibu K.	The A2 subunit of factor VIIIa modulates the active site of factor IXa.	J Biol Chem 1998;273(30):19049-54.	2.6.2 13)
4.3-28	Takeyama M, Wakabayashi H, Fay PJ.	Factor VIII light chain contains a binding site for factor X that contributes to the catalytic efficiency of factor Xase.	Biochemistry 2012;51:820-8.	2.6.2 14)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-29	Lapan KA, Fay PJ.	Localization of a factor X interactive site in the A1 subunit of factor VIIIa.	J Biol Chem 1997;272(4):2082-8.	2.6.2 15)
4.3-30	Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T.	IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions.	Frontiers in Immunology 2014;5:1-17.	2.6.2 16)
4.3-31	Dirks NL, Meibohm B.	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.	2.6.4 2)
4.3-32	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH.	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.	2.6.4 3)
4.3-33	Van de Perre P.	Transfer of antibody via mother's milk.	Vaccine 2003;21:3374-6.	2.6.4 5)
4.3-34	Obeck DK, Toft II JD, Dupuy HJ.	Severe polyarthritis in a rhesus monkey: suggested mycoplasma etiology.	Lab Anim Sci 1976;26:613-8.	2.6.6 7)
4.3-35	Lipman NS, Schelling SH, Otto G, Murphy JC.	Juvenile rheumatoid arthritis in a rhesus monkey (Macaca mulatta).	J Med Primatol 1991;20:82-8.	2.6.6 8)
4.3-36	Bywaters EGL.	Observations on chronic polyarthritis in monkeys.	J R Soc Med 1981;74:794-799.	2.6.6 9)
4.3-37	[redacted]	Difference of measurement reaction between the APTT reagents, Actin FSL and Actin, in the in vitro assay using cynomolgus monkey plasma treated with CH5534262 (Study No. TOX[redacted]-0055).	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. In-house report, [redacted].	2.6.6 10)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-38	Lawrie AS, Kitchen S, Efthymiou M, Mackie IJ, Machin SJ.	Determination of APTT factor sensitivity--the misguiding guideline.	Int J Lab Hematol 2014 Dec;35(6):652-7.	2.6.6 11)
4.3-39	Greaves P.	Endocrine glands: Histopathology of preclinical toxicity studies – interpretation and relevance in drug safety evaluation. 4th ed.	Academic Press; 2012. pp. 751-2.	2.6.6 12)
4.3-40	Haruyama E, Suda M, Ayukawa Y, Kamura K, Mizutamari M, Ooshima Y, et al.	Testicular development in cynomolgus monkeys.	Toxicol Pathol 2012 Aug;40(6):935-42.	2.6.6 13)
4.3-41	Mital P, Hinton BT, Dufour JM.	The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions.	Biol Reprod 2011 May; 84(5): 851-8.	2.6.6 14)
4.3-42	Cheng CY, Mruk DD.	The blood-testis barrier and its implications for male contraception.	Pharmacol Rev 2012;64:16-64.	2.6.6 15)
4.3-43	茶谷文雄.	医薬品の精巣毒性.	日薬理誌 2009;133:82-6.	2.6.6 16)
4.3-44	Thomas MJ, Thomas JA.	Toxic responses of the reproductive system. In: Klaassen CD editor. Casarett and Doull's Toxicology, The basic science of poisons. 6th ed.	New York: McGraw-Hill;2001. p689.	2.6.6 17)
4.3-45	Albassam MA, Lillie LE, Smith GS.	Asymptomatic polyarteritis in a cynomolgus monkey.	Lab Anim Sci 1993;43:628-9.	2.6.6 18)
4.3-46	Porter BF, Frost P, Hubbard GB.	Polyarteritis nodosa in a cynomolgus macaque (Macaca fascicularis).	Vet Pathol 2003;40:570-3.	2.6.6 19)
4.3-47	McCormack PL, Plosker GL.	Octocog alfa, plasma/albumin-free method.	Drugs 2005;65(18):2613-20, discussion 21-2.	2.6.6 20)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-48	Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al.	RAHF-PFM Clinical Study Group. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A.	Haemophilia 2004 Sep;10(5):428-37.	2.6.6 21)
4.3-49	Négrier C, Shapiro A, Berntorp E, Pabinger I, Tarantino M, Retzios A, et al.	Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients.	Thromb Haemost 2008 Aug;100(2):217-23.	2.6.6 22)
4.3-50	Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernández Navarro F, Warrier I, Schroth PC, et al.	rAHF-PFM Clinical Study Group. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients.	J Thromb Haemost 2008 Aug;6(8):1319-26.	2.6.6 23)
4.3-51	Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al.	Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management.	J Thromb Haemost 2012 Mar;10(3):359-67.	2.6.6 24)
4.3-52	Iorio A, Marcucci M, Cheng J, Oldenburg J, Schoenig-Diesing C, Matovinovic E, et al.	Patient data meta-analysis of Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) studies of haemophilia A patients treated with rAHF-PFM.	Haemophilia 2014 Nov;20(6):777-83.	2.6.6 25)
4.3-53	—	CAD review by FDA-CAC (SDN[redacted], dated [redacted]).	—	2.6.6 26)
4.3-54	Chung CH.	Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy.	The Oncologist 2008 Jun;13(6):725-32.	2.6.6 29)
4.3-55	Wing MG, Moreau T, Greenwood J, Smith RM, Hale G, Isaacs J, Waldmann H, Lachmann PJ, Compston A.	Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells.	J Clin Invest 1996;98:2819-26.	2.6.6 30)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-56	Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, Bouman-Thio E.	Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome.	Expert Rev Clin Immunol 2009;5: 499-521.	2.6.6 31)
4.3-57	Clatworthy MR, Sivaprakasam R, Butler AJ, Watson CJE.	Subcutaneous administration of alemtuzumab in simultaneous pancreas-kidney transplantation.	Transplantation 2007;84:1563-7.	2.6.6 32)
4.3-58	Morford LL, et al.	Preclinical safety evaluations supporting pediatric drug development with biopharmaceuticals: strategy, challenges, current practices.	Birth Defects Research (part B) 2011;92:359-80.	2.6.6 33)
4.3-59	Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, Arkin S, Bloom AL, Brackmann HH, et al.	Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A.	N Engl J Med 1990 Dec 27;323(26):1800-5.	2.6.6 34)
4.3-60	福井 弘, 森 和夫, 石川 正明, 柴田 昭, 高橋 芳右, 藤巻 道男ほか.	遺伝子組換えヒト第VIII因子製剤BAY w 6240の多施設共同による臨床的検討（長期投与試験）.	日本輸血学会雑誌 1991;37(5):593-604.	2.6.6 35)
4.3-61	Fukui H, Yoshioka A, Shima M, Tanaka I, Koshihara K, Fukutake K, et al.	Clinical evaluation of recombinant human factor VIII (BAY w 6240) in the treatment of hemophilia A.	Int J Hematol 1991 Oct;54(5):419-27.	2.6.6 36)
4.3-62	Yoshioka A, Shima M, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A. Kogenate FS Study Group.	Safety and efficacy of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (rFVIII-FS) in patients with haemophilia A: a long-term, multicentre clinical study in Japan.	Haemophilia 2001 May;7(3):242-9.	2.6.6 37)
4.3-63	Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, Manco-Johnson MJ, Lusher JM, Kellermann E, Gorina E, Larson PJ. International Kogenate-FS Study Group.	Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation.	Thromb Haemost 2005 Mar;93(3):457-67.	2.6.6 38)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-64	Shirahata A, Fukutake K, Takamatsu J, Shima M, Yoshioka A.	Pharmacokinetics, prophylactic effects, and safety of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 14-2222) in Japanese patients with hemophilia A.	Int J Hematol 2000 Jul;72(1):101-7.	2.6.6 39)
4.3-65	Giles AR, Tinlin S, Hoogendoorn H, Fournel MA, Ng P, Pancham N.	In vivo characterization of recombinant factor VIII in a canine model of hemophilia A (factor VIII deficiency).	Blood 1988 Jul;72(1):335-9.	2.6.6 40)
4.3-66	Revel-Vilk S.	The conundrum of neonatal coagulopathy.	Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:450-4.	2.6.6 41)
4.3-67	Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al.	Development of the human coagulation system in the full-term infant.	Blood 1987 Jul;70(1):165-72.	2.6.6 42)
4.3-68	WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 54.	Safety evaluation of certain food additives.	AMINO ACID AND RELATED SUBSTANCES. pp. 435-86. Prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).	2.6.6 44)
4.3-69	—	対象外物質評価書 アスパラギン	2012年10月．食品安全委員会.	2.6.6 45)
4.3-70	井村賢治，福井雄一，川原央好，八木誠，鎌田振吉，高木洋治ほか.	新生児用アミノ酸輸液の検討－各アミノ酸投与量の検討並びに新組成の提唱－.	日本小児外科学会雑誌 1987;23(5):826-42.	2.6.6 46)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-71	岡田正，鎌田振吉，藤野俊夫，松本陽一，窪田昭男.	小児用アミノ酸輸液PF-IVの臨床報告：有効性・安全性並びに至適用量の検討	JJPEN 1992;14(4):537-60.	2.6.6 47)
4.3-72	岡田正，鎌田振吉，大井龍司，遠藤昌夫，岩淵眞，美濃眞ほか.	小児用アミノ酸輸液PF-IVの臨床報告：多施設による比較試験	JJPEN 1992;14(4):561-94.	2.6.6 48)
4.3-73	岡田正，鎌田振吉，大井龍司，遠藤昌夫，岩淵眞，美濃眞ほか.	小児用アミノ酸輸液PF-IVの臨床報告：多施設による無対照試験.	JJPEN 1992;14(4):595-622.	2.6.6 49)
4.3-74	厚生労働省ホームページ，職場のあんぜんサイト	L–アスパラギン酸の変異原性試験結果.	—	2.6.6 50)
4.3-75	佐藤博，岩渕眞.	小児用成分栄養剤（ED-P）の多施設臨床試験成績.	JJPEN 1985;6(6):803-23.	2.6.6 51)
4.3-76	Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Akasawa A, Ito K, et al.	Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy.	Allergol Int 2015 Oct;64(4):364-70.	2.6.6 52)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	中外製薬株式会社	Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 (emicizumab) in Healthy Adult Male Volunteers	2015年4月27日-2015年10月4日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2-1（5.3.1.1-1と同じ）	中外製薬株式会社	Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 (emicizumab) in Healthy Adult Male Volunteers	2015年4月27日-2015年10月4日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	中外製薬株式会社	Validation of an immunoassay method for the measurement of ACE910 in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	[redacted]	Validation of an immunoassay method for the measurement of ACE910 in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	[redacted]	Validation of an Immunoassay Method for the Measurement of Emicizumab in Human Plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.1.4-4	中外製薬株式会社	Validation of immunoassay methods for detection of anti-ACE910 antibody in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-5	[redacted]	Validation of an ECL method for the detection of anti-ACE910 antibodies in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	[redacted]	Partial validation of the ECL method for the detection of anti-ACE910 antibodies in human plasma －[redacted]－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-7	[redacted]	Validation of an ELISA method for the detection of anti-ACE910 antibodies in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	[redacted]	Partial validation of the ELISA method for the detection of anti-ACE910 antibodies in human plasma －[redacted]－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-9	[redacted]	Validation of an Immunoassay Method for the Determination of Anti-Emicizumab Antibodies in Human Plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-10	[redacted]	Validation of a bioassay method for the detection of neutralizing anti-ACE910 antibodies in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-11	[redacted]	Partial validation of the bioassay method for the detection of neutralizing anti-ACE910 antibodies －[redacted]－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.1.4-12	[redacted]	Validation of an immunoassay method for the detection of anti-ACE910 IgE in human plasma （中間報告書）	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-13	[redacted]	Validation of an immunoassay method for the detection of anti-ACE910 IgE in human plasma （最終報告書）	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-14	中外製薬株式会社	Validation of an immunoassay method for the determination of Factor IX in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-15	中外製薬株式会社	Long term freezer storage stability of Factor IX in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-16	[redacted]	Validation of an immunoassay method for the measurement of human factor IX in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-17	[redacted]	Factor IX in citrate plasma by ELISA [redacted]) on [redacted]	[redacted]年[redacted]月-[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-18	中外製薬株式会社	Validation of an immunoassay method for the determination of Factor X in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-19	中外製薬株式会社	Long term freezer storage stability of Factor X in human plasma and solution	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.1.4-20	[redacted]	Validation of an immunoassay method for the measurement of human factor X in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-21	[redacted]	Partial validation of the immunoassay method for the measurement of human factor X in human plasma-dilution linearity-	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-22	[redacted]	Factor X in citrate plasma by ELISA ([redacted]) on [redacted]	[redacted]年[redacted]月-[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-23	中外製薬株式会社	Interference of ACE910 with human factor IX and X in human plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-24	[redacted]	第VIII因子インヒビター分析法（[redacted]法）のバリデーション試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-25	[redacted]	Factor VIII inhibitor in citrate plasma by [redacted] assay ([redacted]) on [redacted]	[redacted]年第[redacted]四半期	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-26	中外製薬株式会社	Long-term freezer storage stability of ACE910 in human plasma and stock solution	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	中外製薬株式会社	Phase I Study of ACE910 in Healthy Adults and Hemophilia A Patients	2012年8月17日-2015月4月17日	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.1-2（5.3.1.1-1と同じ）	中外製薬株式会社	Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 (emicizumab) in Healthy Adult Male Volunteers	2015年4月27日-2015年10月4日	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	中外製薬株式会社	Extension Study of the Phase I Study of ACE910 in Hemophilia A Patients	2013年7月24日-2016年9月30日	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.2-2	中外製薬株式会社	Evaluation of FVIII Inhibitors [redacted] in the Phase I Clinical Study and Phase I/II Extension Study of Emicizumab (ACE910)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.2-3（5.3.5.1-1と同じ）	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors	2015年11月18日-2016年10月25日	国内及び海外	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.3.2-4（5.3.5.2-1と同じ）	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors	2016年7月22日-2016年10月28日	国内及び海外	社内資料	評価	無
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1（5.3.3.5-1と同じ）	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	Population Pharmacokinetic Analysis, Exposure-Efficacy and Exposure-Safety Analyses of Emicizumab of Phase III Studies BH29884 and BH29992 and Phase I/II Studies ACE001JP Part C / ACE002JP in Hemophilia A Patients with Factor VIII Inhibitors	－	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1（5.3.3.5-1と同じ）	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	Population Pharmacokinetic Analysis, Exposure-Efficacy and Exposure-Safety Analyses of Emicizumab of Phase III Studies BH29884 and BH29992 and Phase I/II Studies ACE001JP Part C / ACE002JP in Hemophilia A Patients with Factor VIII Inhibitors	－	海外	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	Population Pharmacokinetic Analysis, Exposure-Efficacy and Exposure-Safety Analyses of Emicizumab of Phase III Studies BH29884 and BH29992 and Phase I/II Studies ACE001JP Part C / ACE002JP in Hemophilia A Patients with Factor VIII Inhibitors	－	海外	社内資料	評価	無
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK PD試験報告書							
5.3.4.1-1 （5.3.3.1-1 と同じ）	中外製薬株式会社	Phase I Study of ACE910 in Healthy Adults and Hemophilia A Patients	2012年8月17日- 2015月4月17日	国内	社内資料	評価	無
5.3.4.1-2 （5.3.1.1-1 と同じ）	中外製薬株式会社	Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 (emicizumab) in Healthy Adult Male Volunteers	2015年4月27日- 2015年10月4日	国内	社内資料	評価	無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK PD試験報告書							
5.3.4.2-1 （5.3.3.2-1 と同じ）	中外製薬株式会社	Extension Study of the Phase I Study of ACE910 in Hemophilia A Patients	2013年7月24日- 2016年9月30日	国内	社内資料	評価	無
5.3.4.2-2 （5.3.5.1-1 と同じ）	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors	2015年11月18日- 2016年10月25日	国内及び海外	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.4.2-3（5.3.5.2-1と同じ）	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors	2016年7月22日-2016年10月28日	国内及び海外	社内資料	評価	無
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors	2015年11月18日-2016年10月25日	国内及び海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors	2016年7月22日-2016年10月28日	国内及び海外	社内資料	評価	無
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	中外製薬株式会社	統合解析報告書	－	－	社内資料	評価	無
5.3.5.3-2	中外製薬株式会社	Integrated Pharmacokinetic Analysis Report 1	－	－	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.5.3-3	中外製薬株式会社	Integrated Pharmacokinetic Analysis Report 2	－	－	社内資料	評価	無
5.3.5.4　その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	A MULTICENTER, NON-INTERVENTIONAL STUDY EVALUATING BLEEDING INCIDENCE, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A UNDER STANDARD-OF-CARE TREATMENT	2015年5月26日-2016年9月2日	国内及び海外	社内資料	参考	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　症例一覧表							
5.3.7.1-1	－	症例一覧表（ACE001JP試験）	－	国内	社内資料	評価	－
5.3.7.1-2	－	症例一覧表（ACE002JP試験）	－	国内	社内資料	評価	－
5.3.7.1-3	－	症例一覧表（BH29884試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－
5.3.7.1-4	－	症例一覧表（BH29992試験）	－	国内及び海外	社内資料	評価	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.7.2　副作用一覧表							
5.3.7.2-1	—	副作用一覧表（JP29574試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-2	—	副作用一覧表（ACE001JP試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-3	—	副作用一覧表（ACE002JP試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-4	—	副作用一覧表（BH29884試験）	—	国内及び海外	社内資料	評価	—
5.3.7.2-5	—	副作用一覧表（BH29992試験）	—	国内及び海外	社内資料	評価	—
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1	—	重篤な有害事象一覧表（JP29574試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.3-2	—	重篤な有害事象一覧表（ACE001JP試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.3-3	—	重篤な有害事象一覧表（ACE002JP試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.3-4	—	重篤な有害事象一覧表（BH29884試験）	—	国内及び海外	社内資料	評価	—
5.3.7.3-5	—	重篤な有害事象一覧表（BH29992試験）	—	国内及び海外	社内資料	評価	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.7.4　臨床検査値異常一覧表							
5.3.7.4-1	—	臨床検査値異常一覧表（JP29574試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.4-2	—	臨床検査値異常一覧表（ACE001JP試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.4-3	—	臨床検査値異常一覧表（ACE002JP試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.4-4	—	臨床検査値異常一覧表（BH29884試験）	—	国内及び海外	社内資料	評価	—
5.3.7.4-5	—	臨床検査値異常一覧表（BH29992試験）	—	国内及び海外	社内資料	評価	—
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
5.3.7.5-1	—	臨床検査値変動図（JP29574試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.5-2	—	臨床検査値変動図（ACE001JP試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.5-3	—	臨床検査値変動図（ACE002JP試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.5-4	—	臨床検査値変動図（BH29884試験）	—	国内及び海外	社内資料	評価	—
5.3.7.5-5	—	臨床検査値変動図（BH29992試験）	—	国内及び海外	社内資料	評価	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	Data & Statistics.	[Accessed May 12, 2017] Available from: http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/data.html.	2.5 1)
5.4-2	National Institutes of Health (NIH). National Heart, Lung, and Blood Institute.	What Is Hemophilia?	[Accessed May 12, 2017] Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hemophilia/.	2.5 2)
5.4-3	Franchini M, Mannucci PM.	Hemophilia A in the third millennium.	Blood Rev 2013;27:179-84.	2.5 3)
5.4-4	Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al;	Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia.	Haemophilia 2013;19:e1-47.	2.5 4) 2.7.2 3)
5.4-5	World Federation of Hemophilia.	World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2015.	2016.	2.5 5)
5.4-6	藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 石黒精, 大平勝美, 岡本好司, 他.	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.	日血栓止血会誌 2013;24:619-39.	2.5 7)
5.4-7	Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al.	A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management.	J Thromb Haemost 2012;10:359-67.	2.5 8)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-8	Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, et al.	Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART).	J Thromb Haemost 2013;11:1119-27.	2.5 9)
5.4-9	Hermans C, Brackmann HH, Schinco P, Auerswald G.	The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates.	Crit Rev Oncol Hematol 2012;83:11-20.	2.5 10)
5.4-10	公益財団法人エイズ予防財団.	血液凝固異常症全国調査平成28年度報告書, 2017.	[Accessed May 12, 2017] Available from: http://api-net.jfap.or.jp/library/alliedEnt/02/images/h28_research/h28_research.pdf.	2.5 11)
5.4-11	Astermark J.	When to start and when to stop primary prophylaxis in patients with severe haemophilia.	Haemophilia 2003;9 Suppl 1:32-7.	2.5 12)
5.4-12	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al.	Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia.	N Engl J Med 2007;357:535-44.	2.5 13)
5.4-13	Fischer K, Ljung R.	Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016.	Blood Cells Mol Dis 2017;S1079-9796(16)30282-0.	2.5 14)
5.4-14	Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, et al; The Recombinate Study Group.	A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A.	Blood 1994:83;2428-35.	2.5 15)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-15	Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, et al.	Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom.	Blood 2011;117:6367-70.	2.5 16)
5.4-16	Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, et al.	Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project.	Thromb Haemost 2015;113:968-75.	2.5 17)
5.4-17	Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M.	Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review.	Crit Rev Oncol Hematol 2012;81:82-93.	2.5 18)
5.4-18	Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al.	A Randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A.	N Engl J Med 2016;374:2054-64.	2.5 19)
5.4-19	Vepsäläinen K, Lassila R, Arola M, Huttunen P, Koskinen S, Ljung R, et al.	Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: a nationwide multicentre study in Finland.	Haemophilia 2016;22:721-9.	2.5 20)
5.4-20	酒井道生, 瀧正志, 家子正裕, 井田孔明, 大平勝美, 勝沼俊雄, 他.	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. 日血栓止血会誌.	[Accessed May 12, 2017] Available from: http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/03_inhibitor_H1_A.pdf.	2.5 21)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-21	ノボノルディスクファーマ株式会社.	ノボセブンHI静注用1 mgシリンジ／ノボセブンHI静注用2 mgシリンジ／ノボセブンHI静注用5 mgシリンジ／ノボセブンHI静注用8 mgシリンジ添付文書. 2014年8月作成（第1版）.	－	2.5 22)
5.4-22	バクスアルタ株式会社.	ファイバ静注用500／ファイバ静注用1000 添付文書. 2016年12月改訂（第3版）.	－	2.5 23) 2.7.2 4)
5.4-23	Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al.	Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors.	N Engl J Med 2011;365:1684-92.	2.5 24)
5.4-24	Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al.	Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors.	J Thromb Haemost 2007;5:1904-13.	2.5 25)
5.4-25	Hay CR, DiMichele DM.	The principal results of the international immune tolerance study: a randomized dose comparison.	Blood 2012;119:1335-44.	2.5 26)
5.4-26	Santagostino E, Morfini M, Auerswald GK, Benson GM, Salek SZ, Lambert T, et al.	Paediatric haemophilia with inhibitors: existing management options, treatment gaps and unmet needs.	Haemophilia 2009;15:983-9.	2.5 27)
5.4-27	Davies B, Morris T.	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Pharm Res 1993;10:1093-5.	2.5 28) 2.7.2 5)
5.4-28	Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, Rose RH, Chetty M.	Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2013;52:83-124.	2.5 29) 2.7.2 8)
5.4-29	Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A, et al.	Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens.	Thromb Haemost 2017 Apr 28. doi: 10.1160/TH17-01-0030.	2.5 30) 2.7.2 9)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-30	バイエル薬品株式会社.	コージネイトFSバイオセット注250／コージネイトFSバイオセット注500／コージネイトFSバイオセット注1000 添付文書. 2016年5月改訂（第12版）.	—	2.5 31) 2.7.2 12)
5.4-31	バクスアルタ株式会社.	アドベイト静注用250／アドベイト静注用500／アドベイト静注用1000／アドベイト静注用1500／アドベイト静注用2000 添付文書. 2016年4月改訂（第2版）.	—	2.5 32) 2.7.2 12)
5.4-32	Carcao M, Avila M, Aledort L, Leissinger C.	Prophylaxis practices in children and adults with hemophilia A or B and inhibitors [abstract PO270-MON].	J Thromb Haemost 2015;13 Suppl 2:360.	2.5 33)
5.4-33	Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al.	Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors.	Haemophilia 2014;20:65-72.	2.5 34)
5.4-34	Shafer F, Smith L, Vendetti N, Rendo P, Carr M.	Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy.	Haemophilia 2014;20:349-53.	2.5 35)
5.4-35	Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; for the subcommittee on factor VIII, factor IX and rare coagulation disorders.	Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH.	J Thromb Haemost 2014;12:1935-9.	2.5 36) 2.7.3 1)
5.4-36	Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al.	Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A.	Blood 2014;123:317-25.	2.5 37)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-37	Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, et al.	Results from a large multinational clinical trial (guardian™1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy.	Haemophilia 2013;19:691-7.	2.5 38)
5.4-38	Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al.	Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B.	N Engl J Med 2013;369:2313-23.	2.5 39)
5.4-39	Valentino LA.	Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy.	J Thromb Haemost 2010;8:1895-902.	2.5 40)
5.4-40	World Federation of Hemophilia.	Guidelines for the management of hemophilia 2nd ed. 2012.	[Accessed May 12, 2017] Available from: http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf.	2.5 41)
5.4-41	Gomez K, Klamroth R, Mahlangu J, Mancuso ME, Mingot ME, Ozelo MC.	Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia.	Blood Transfus 2014;12 Suppl 1:s319-29.	2.5 42)
5.4-42	Brown TM, Lee WC, Joshi AV, Pashos CL.	Health-related quality of life and productivity impact in haemophilia patients with inhibitors.	Haemophilia. 2009;15:911-7.	2.5 43)
5.4-43	Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy MD, Beasley BN, Burckart GJ, Filie JD, et al.	Extrapoloation of adult data and other data in pediatric drug-development programs.	Pediatrics 2011;128:e1242-9.	2.5 47)
5.4-44	DiMichele DM, Lacroix-Desmazes S, Peyvandi F, Srivastava A, Rosendaal FR.	Design of clinical trials for new products in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH.	J Thromb Haemost 2015;13:876-9.	2.5 48)
5.4-45	Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al.	Development of the human coagulation system in the full-term infant.	Blood 1987;70:165-72.	2.5 49) 2.7.2 10)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-46	Pentsuk N, van der Laan JW.	An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009;86:328-44.	2.5 50)
5.4-47	Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, Mannino M, Schmitt G, Guérard M, et al.	Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partner: update.	Clin Trans Med 2016;5:23.	2.5 51) 2.7.4 4)
5.4-48	Van de Perre P.	Transfer of antibody via mother's milk.	Vaccine 2003;21:3374-6.	2.5 52)
5.4-49	Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M.	Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders: a laboratory manual. 2nd ed.	Montréal: World Federation of Hemophilia; 2010.	2.7.2 1)
5.4-50	Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al.	Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations.	AAPS J 2014;16:658-73.	2.7.2 2) 2.7.4 2)
5.4-51	Dirks NL, Meibohm B.	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.	2.7.2 6)
5.4-52	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH.	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.	2.7.2 7)
5.4-53	Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, et al.	Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries.	Haemophilia 2002;8 Suppl 2:47-54.	2.7.3 2)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-54	von Mackensen S, Bullinger M; Haemo-QoL Group.	Development and testing of an instrument to assess the quality of life of children with haemophilia in Europe (Haemo-QoL).	Haemophilia 2004;10 Suppl 1:17-25.	2.7.3 3)
5.4-55	Pollak E, Mühlan H, von Mackensen S, Bullinger M; Haemo-QoL Group.	The Haemo-QoL Index: developing a short measure for health-related quality of life assessment in children and adolescents with haemophilia.	Haemophilia 2006;12:384-92.	2.7.3 4)
5.4-56	Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al.	Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L).	Qual Life Res 2011;20:1727-36.	2.7.3 5)
5.4-57	Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, et al.	Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study.	Qual Life Res 2013;22:1717-27.	2.7.3 6)
5.4-58	von Mackensen S, Riva S, Khair K, Yee TT, Rocino A, Escuriola C, et al.	Development of an inhibitor-specific questionnaire for the Assessment of health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors (Inhib-QoL).	Value in Health 2013;16:PHS63.	2.7.3 7)
5.4-59	Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R.	Clinical review: Prothrombin complex concentrates - evaluation of safety and thrombogenicity.	Critical Care 2011;15:201.	2.7.4 3)

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）	品質に関する文書	
	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）
	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
	3.3	参考文献
第4部（モジュール4）	非臨床試験報告書	
	4.2.1.3	安全性薬理試験
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2.3	分布
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.5	排泄
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	4.2.3.1	単回投与毒性試験
	4.2.3.3	遺伝毒性試験
	4.2.3.4	がん原性試験
	4.2.3.5	生殖発生毒性試験
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第5部（モジュール5）	臨床試験報告書	
	5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
	5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
	5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書