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2部　（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.3 品質に関する概括資料

中外製薬株式会社

2.3.S 原薬

(1) 名称

一般的名称（JAN）

日本名：エミシズマブ（遺伝子組換え）

英名：Emicizumab (Genetical Recombination)

(2) 構造

アミノ酸448個の抗 FIXa-H 鎖1本，アミノ酸444個の抗 FX-H 鎖1本とアミノ酸214個の L 鎖2本からなる糖タンパク質

(3) 分子式及び分子量

1) 分子式

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

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

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

2) 分子量：145,637.02 （タンパク質部分，4本鎖）

(4) 化学名

［英 名］

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 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.

［日本名］

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である。

(5) 原薬の安定性

安定性試験の概略

	保存条件	保存形態	結果
長期保存試験	–50℃ で30カ月保存	エチレン・酢酸ビニル製バッグ	変化なし

2.3.P 製剤

(1) 製剤の組成

成分・含有量（1バイアル当たり）：ヘムライブラ皮下注30 mg

配合目的	規格	成分	1バイアル当たりの分量	処方濃度
有効成分	別紙規格	エミシズマブ（遺伝子組換え）	30 mg	30 mg/mL
緩衝剤	日本薬局方	L-ヒスチジン	3.1 mg	20 mmol/L
pH 調節剤	日本薬局方	L-アスパラギン酸	適量（pH 6.0）	適量（pH 6.0）
等張化剤	日本薬局方	L-アルギニン	26.1 mg	150 mmol/L
界面活性剤	医薬品添加物規格	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	0.5 mg/mL
溶剤	日本薬局方	注射用水	全量1.0 mL	—

成分・含有量（1バイアル当たり）：ヘムライブラ皮下注60 mg，同90 mg，同105 mg 及び150 mg

配合目的	規格	成分	1バイアル当たりの分量				処方濃度
			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	
有効成分	別紙規格	エミシズマブ（遺伝子組換え）	60 mg	90 mg	105 mg	150 mg	150 mg/mL
緩衝剤	日本薬局方	L-ヒスチジン	1.2 mg	1.9 mg	2.2 mg	3.1 mg	20 mmol/L
pH 調節剤	日本薬局方	L-アスパラギン酸	適量（pH 6.0）	適量（pH 6.0）	適量（pH 6.0）	適量（pH 6.0）	適量（pH 6.0）
等張化剤	日本薬局方	L-アルギニン	10.5 mg	15.7 mg	18.3 mg	26.1 mg	150 mmol/L
界面活性剤	医薬品添加物規格	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）	0.2 mg	0.3 mg	0.4 mg	0.5 mg	0.5 mg/mL
溶剤	日本薬局方	注射用水	全量0.4 mL	全量0.6 mL	全量0.7 mL	全量1.0 mL	—

(2) 製剤の性状等

性状	無色～微黄色の液
pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1.0（ヘムライブラ皮下注 30mg） 約1.2（ヘムライブラ皮下注 60mg，ヘムライブラ皮下注 90mg，ヘムライブラ皮下注 105mg，ヘムライブラ皮下注 150mg） （生理食塩液に対する比）

(3) 製剤の安定性

安定性試験の概略

		保存条件	保存形態	結果
長期保存試験		2～8°C で24カ月保存	バイアル	変化なし
加速試験		25°C/60%RH で12カ月保存	バイアル	分解物及び力価の変化を認めた
苛酷試験	温度	40°C/75%RH で12週保存	バイアル	分解物の変化を認めた
	光安定性	総照度120万 lux･h 以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W･h/m^2以上	バイアル	性状（色）並びに分解物及び力価の変化を認めた