

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  
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、  
中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の  
営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

## 目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
-----	-----------------------	---

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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。

後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（JO42003試験）において、本剤の後天性血友病 A 患者における安全性及び有効性が示唆されたことから、申請者は「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能・効果及び用法・用量を追加するため、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

また、エミシズマブ（遺伝子組換え）は2021年10月1日に「後天性血液凝固第 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。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯の詳細については2.5項に、また非臨床試験の概括評価については2.4項に記載した。開発の経緯図を図 1.5-1に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

試験項目		国内	海外	試験の内容	2020	2021	2022
臨床	第III相	○		JO42003	⑥	*	

\*試験継続中

図中の算用数字は当該試験の開始月を示す。

## 目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	2
1.6.1	外国における承認申請状況 .....	2
1.6.2	代表的な外国添付文書の和訳概要 .....	3
1.6.2.1	米国添付文書の和訳概要.....	3
1.6.2.2	欧州添付文書の和訳概要.....	10
1.6.3	米国における添付文書 .....	20
1.6.4	欧州における添付文書 .....	43
1.6.5	企業中核データシート（Core Data Sheet） .....	143

## 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30 mg, 同60 mg, 同105 mg, 同150 mg（以下、本剤）の外国における承認申請状況を以下に記載する。

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友病 A 患者に対する予防投与療法が、2017年11月16日に米国にて承認を取得し、その後、2018年2月23日に欧州連合（EU：European Union）においても承認を取得している。また、血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病 A においては、米国、EU でそれぞれ、2018年10月4日、2019年3月11日に承認を取得している。なお、EU で承認された適応症は、血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない重症型（FVIII 活性<1%）の先天性血友病 A である。

後天性血友病 A においては、2022年4月時点で、いずれの国又は地域でも承認されていない。

本剤の代表的な外国添付文書として、米国添付文書及び欧州添付文書の和訳概要を1.6.2に、米国添付文書の原文、欧州添付文書の原文及び本剤の企業中核データシート（Core Data Sheet）をそれぞれ1.6.3, 1.6.4, 1.6.5に添付する。

## 1.6.2 代表的な外国添付文書の和訳概要

### 1.6.2.1 米国添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として、米国の添付文書（2021年12月版）の和訳概要を以下に示す。

#### 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、又は保有しない、血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）の成人及び新生児以上の年齢の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 週間は負荷用量として 3 mg/kg を週 1 回、以後は維持用量として

- 1.5 mg/kg を週 1 回、又は
- 3 mg/kg を 2 週に 1 回、又は
- 6 mg/kg を 4 週に 1 回を

皮下注射する。

維持用量は、患者のアドヒアランスが高まると考えられるレジメンを考慮し、医療提供者の判断に基づき選択する。

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こと。

HEMLIBRA の定期投与開始後最初の 1 週間は、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）製剤の定期投与を継続して差し支えない。

##### 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前に可及的速やかに投与し、その後は通常の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、フィルター付き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混ぜ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混ぜるときには、濃度が異なるバイアル（30 mg/mL と 150 mg/mL）を使用しないこと。

推奨されるデバイスオプションについては、以下の選択基準を参照すること。

- 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-Lock 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-Lock 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
- 次の基準を満たすフィルター付きトランスファーニードルを使用すること：ステンレス製、Luer-Lock コネクター付き、滅菌済み、18 ゲージ、長さ 1～1½ インチ、シングルベベル又はセミブラントチップ、単回使用、ラテックスフリー、5 マイクロンフィルター含、発熱物質不含、米国内の市販品
- 次の基準を満たす注射針を使用できる：ステンレス製、Luer-Lock コネクター付き、滅菌済み、26 ゲージ（許容範囲：25～27 ゲージ）、望ましい長さ⅜インチ又は最大長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）。ほくろや瘢痕、皮膚に圧痛、あざ、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 0.8%（3/391）、aPCC が少なくとも 1 回投与された患者では 8.1%（3/37）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。HEMLIBRA の半減期が長いことから、潜在的な aPCC との相互作用は最終投与後最大 6 カ月持続する可能性がある。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0.5% (2/391) , aPCC が少なくとも1回投与された患者では5.4% (2/37) 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カ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。HEMLIBRA の半減期が長いことから、潜在的な aPCC との相互作用は最終投与後最大6カ月持続する可能性がある。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 免疫原性

HEMLIBRA による治療は抗薬物抗体を誘発する可能性がある。臨床試験で HEMLIBRA 治療を受けた患者の5.1% (34/668) で抗 emicizumab-kxwh 抗体が報告された。抗 emicizumab-kxwh 抗体を有する患者のほとんどは、血漿中の HEMLIBRA 濃度の変化や出血イベントの増加は認められなかったが、まれな症例（発現率1%未満）では、血漿中濃度の低下を伴う中和抗体の存在が有効性の消失に関連している可能性がある [「副作用」 (6.1, 6.2) を参照]。

有効性消失の臨床徴候（例:突発的な出血イベントの増加）がないか監視し、観察された場合には速やかに病因を評価し、抗 emicizumab-kxwh 中和抗体が疑われる場合には治療法の変更を考慮すること。

## 5.4 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]
- 免疫原性 [「警告及び使用上の注意」 (5.3) 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、成人及び青年患者を対象とした2件の無作為化試験 (HAVEN 1 及び HAVEN 3)、成人及び青年患者を対象とした1件の単群試験 (HAVEN 4)、小児患者を対象とした1件の単群試験 (HAVEN 2) 及び1件の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391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。281例 (72%) が成人 (18歳以上)、50例 (13%) が青年 (12歳から18歳未満)、55例 (14%) が小児 (2歳から12歳未満)、5例 (1%) が乳児 (1カ月から2歳未満) であった。これら試験全体での曝露期間中央値は34.1週 (0.1~224.4週) であった。

最も報告が多かった副作用 (HEMLIBRA が投与された患者の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 (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、頭痛及び注射部位反応であった。1例 (1/668) で、抗 emicizumab-kxwh 中和抗体発現に伴い有効性が消失し、その後投与が中止された [「警告及び使用上の注意」 (5.3)、副作用 (6.2) を参照]。

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 = 391)
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応*	85 (22%)
	発熱	23 (6%)
神経系障害	頭痛	57 (15%)
胃腸障害	下痢	22 (6%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	59 (15%)

\* 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37例に対して130件行われ、このうち13件 (10%) 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	11	76	18
24 – 48時間	0	6	3 <sup>a</sup>
> 48時間	1	5	10 <sup>a,b,b</sup>

\* 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。

<sup>a</sup> 血栓性事象

<sup>b</sup> 血栓性微小血管症

#### 注射部位反応

注射部位反応（ISR）は計85例（22%）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、93%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（11%）、注射部位疼痛（4%）及び注射部位そう痒感（4%）であった。

#### その他の低頻度（< 1%）の反応

##### ● 横紋筋融解症

腎症状や筋骨格症状を伴わない無症状の血清クレアチンキナーゼ高値がみられた成人患者2例で、横紋筋融解症が報告された。いずれの症例でも、この事象は身体活動増加後に発現したものであった。

## 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、抗 emicizumab-kxwh 抗体のための酵素免疫測定法（ELISA）又は電気化学発光（ECL）法で評価された。7つの第 III 相臨床試験では、抗体陽性検体は、改変した FVIII 合成発色基質法を用いて、抗 emicizumab-kxwh 中和抗体をさらに評価した。合計668例の患者について、抗 emicizumab-kxwh 抗体の検査を行った。併合した第 III 相臨床試験において、抗 emicizumab-kxwh 抗体が陽性となった患者の割合は5.1%（34/668）、*in vitro* で中和活性を有する抗 emicizumab-kxwh 抗体が発現した患者の割合は2.7%（18/668）であった。抗 emicizumab 抗体陽性率は、測定法の限界から過少報告される可能性がある。18例のうち、14例の抗 emicizumab-kxwh 中和抗体は、HEMLIBRA の薬物動態や有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったが、4例（0.6%）で emicizumab-kxwh の血漿中濃度の低下が認められた。HAVEN 2の患者1例（0.2%）は、抗 emicizumab-kxwh 中和抗体を発現し、血漿中 emicizumab-kxwh 濃度を低下させ、5週間の治療後に有効性の消失（突発的な出血として発現）を経験し、HEMLIBRA を用いた治療を中止した。全体として、HEMLIBRA の安全性プロファイルは、抗 emicizumab-kxwh 抗体（中和抗体を含む）を有する患者と有さない患者で同様であった [「警告及び使用上の注意」(5.3)、副作用 (6.1) を参照]。

## 7 薬物相互作用

### 7.1 aPCC 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]。

## 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、及び母乳を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。小児血友病 A 患者に対する HEMLIBRA の使用は、2 件の無作為化試験（HAVEN 1 及び HAVEN 3）及び 2 件の単群試験（HAVEN 2 及び HAVEN 4）で裏付けられている。全ての臨床試験に、青年患者（12 歳から 18 歳未満）47 例が含まれている。HAVEN 2 のみは、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）5 例が含まれている。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]。

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6カ月を超える小児患者で同等であった。6カ月未満の小児患者では、emicizumab-kxwh 濃度低下が予想された [「臨床薬理」 (12.3) 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、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]。

### 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。報告されているこれ以外の臨床経験で、高齢患者と非高齢患者の反応の差は確認されていない。

### 1.6.2.2 欧州添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として、欧州の添付文書（2021年10月版）の和訳概要を以下に示す。

## 4 臨床関連事項

### 4.1 適応症

HEMLIBRA は、以下の患者における出血予防のための定期投与に用いられる。

- 血液凝固第 VIII 因子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）
- 血液凝固第 VIII 因子インヒビターを保有しない重症型の血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症，FVIII <1%）

HEMLIBRA はすべての年齢層に使用することができる。

### 4.2 用法・用量

治療は、血友病及び／又は出血性疾患の治療経験を有する医師の監督下で開始する。

#### 用量

バイパス製剤（aPCC 及び rFVIIa 等）による治療（定期輸注療法を含む）は、HEMLIBRA 療法を開始する前日に中止すること（4.4項参照）。

血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の予防投与は、HEMLIBRA 治療の最初の7日間は継続してもよい。推奨用量としては、最初の4週間は負荷用量として3 mg/kg を週1回、以後は維持用量として1.5 mg/kg を週1回、又は3 mg/kg を2週に1回、又は6 mg/kg を4週に1回のいずれかを皮下注射する。

維持投与レジメンにかかわらず、負荷投与レジメンは同じである。

維持用量レジメンは、アドヒアランスをサポートする、医師及び患者/介護者の好みの投与レジメンに基づき選択する。

各患者の用量（mg 単位）及び投与容量（mL 単位）の計算は次のとおりとする。

- 最初の 4 週間の週 1 回の負荷用量（3 mg/kg）：  
患者の体重（kg） × 用量（3 mg/kg） = 投与すべきエミシズマブの総量（mg）
- 5 週目以降 1.5 mg/kg を 1 週に 1 回、3 mg/kg を 2 週に 1 回または 6 mg/kg を 4 週に 1 回のいずれかの維持用量：  
患者の体重（kg） × 用量（1.5, 3 または 6 mg/kg） = 投与すべきエミシズマブの総量（mg）

皮下注射する HEMLIBRA の総容量の計算は次のとおりとする。

投与すべきエミシズマブの総量（mg） ÷ バイアル濃度（mg/mL） = 注射すべき HEMLIBRA の総容量（mL）

投与すべき総容量を調製するときは、同じ注射器に濃度の異なる HEMLIBRA（30 mg/mL 及び 150 mg/mL）を組み合わせるはならない。

1回の注射容量は2 mL 以下とする。

例：

体重16 kg の患者を対象に維持用量レジメンとして1.5 mg/kg を1週に1回投与する場合：

- 負荷用量（最初の4週間）の例： $16\text{ kg} \times 3\text{ mg/kg} = 48\text{ mg}$ （負荷用量として必要なエミシズマブの量）
- 投与すべき容量を計算するには、上で計算した用量48 mgを150 mg/mLで割る：エミシズマブ  $48\text{ mg} \div 150\text{ mg/mL} = 0.32\text{ mL}$ （注射すべきHEMLIBRA 150 mg/mLの容量）
- 使用可能な濃度のバイアルから適切な用量及び容量を選択する。
- 維持用量（5週目以後）の例： $16\text{ kg} \times 1.5\text{ mg/kg} = 24\text{ mg}$ （維持用量として必要なエミシズマブの量）
- 投与すべき容量を計算するには、上で計算した用量24 mgを30 mg/mLで割る：エミシズマブ  $24\text{ mg} \div 30\text{ mg/mL} = 0.8\text{ mL}$ （1週に1回投与する場合の注射すべきHEMLIBRA 30 mg/mLの容量）
- 使用可能な濃度のバイアルから適切な用量及び容量を選択する。

体重40 kgの患者対象に維持用量レジメンとして3 mg/kgを2週に1回投与する場合：

- 負荷用量（最初の4週間）の例： $40\text{ kg} \times 3\text{ mg/kg} = 120\text{ mg}$ （負荷用量として必要なエミシズマブの量）
- 投与すべき容量を計算するには、上で計算した用量120 mgを150 mg/mLで割る：エミシズマブ  $120\text{ mg} \div 150\text{ mg/mL} = 0.8\text{ mL}$ （注射すべきHEMLIBRA 150 mg/mLの容量）
- 使用可能な濃度のバイアルから適切な用量及び容量を選択する。
- 維持用量（5週目以後）の例： $40\text{ kg} \times 3\text{ mg/kg} = 120\text{ mg}$ （維持用量として必要なエミシズマブの量）
- 投与すべき容量を計算するには、上で計算した用量120 mgを150 mg/mLで割る：エミシズマブ  $120\text{ mg} \div 150\text{ mg/mL} = 0.8\text{ mL}$ （2週に1回投与する場合の注射すべきHEMLIBRA 150 mg/mLの容量）
- 使用可能な濃度のバイアルから適切な用量及び容量を選択する。

体重60 kgの患者を対象に維持用量レジメンとして6 mg/kgを4週に1回投与する場合：

- 負荷用量（最初の4週間）の例： $60\text{ kg} \times 3\text{ mg/kg} = 180\text{ mg}$ （負荷用量として必要なエミシズマブの量）
- 投与すべき容量を計算するには、上で計算した用量180 mgを150 mg/mLで割る：エミシズマブ  $180\text{ mg} \div 150\text{ mg/mL} = 1.20\text{ mL}$ （注射すべきHEMLIBRA 150 mg/mLの容量）
- 使用可能な濃度のバイアルから適切な用量及び容量を選択する。
- 維持用量（5週目以後）の例： $60\text{ kg} \times 6\text{ mg/kg} = 360\text{ mg}$ （維持用量として必要なエミシズマブの量）
- 投与すべき容量を計算するには、上で計算した用量360 mgを150 mg/mLで割る：エミシズマブ  $360\text{ mg} \div 150\text{ mg/mL} = 2.4\text{ mL}$ （4週に1回投与する場合の注射すべきHEMLIBRA 150 mg/mLの容量）
- 使用可能な濃度のバイアルから適切な用量及び容量を選択する。

#### 治療期間

HEMLIBRAは、長期の定期投与に使用することが想定されている。

#### 治療中の用量調整

HEMLIBRAの用量調整は推奨されない。

#### 投与が遅れた場合又は投与を忘れた場合

予定されていたHEMLIBRAの皮下注射を忘れたときは、次の投与予定日の前日を限度として、できるだけ早く忘れた分の投与を行うよう、患者に指示しておく。その次の投与は、予定どおり

の投与日に実施する。投与を忘れた分を埋め合わせるため同じ日に2倍量を投与しないこと。

### 特別な患者集団

#### 小児

小児患者において用量を調整することは推奨されない（5.2項参照）。1歳未満の患者におけるデータは得られていない。

#### 高齢者

65歳以上の患者において用量を調整することは推奨されない（5.1, 5.2項参照）。77歳を超える患者におけるデータは得られていない。

#### 腎機能障害及び肝機能障害

軽度腎機能障害又は肝機能障害の患者において用量を調整することは推奨されない（5.2項参照）。中等度の腎機能障害又は肝機能障害の患者を対象にしたエミシズマブの使用については、限られた成績しか得られていない。重度腎機能障害又は肝機能障害の患者を対象にしたエミシズマブの試験は実施されていない。

#### 周術期の管理

外科的投与環境におけるエミシズマブの安全性及び有効性の正式な評価は実施されていない。患者は臨床試験でエミシズマブの定期投与を中止することなく外科的処置を受けている。

周術期にバイパス製剤（aPCC 及び rFVIIa 等）が必要な場合は、4.4項のバイパス製剤の使用に関する投与ガイダンスを参照のこと。

周術期に FVIII 製剤が必要となった場合は、4.5項を参照のこと。

止血活性が原因にある患者をモニタリングする場合、エミシズマブの影響を受けない臨床検査については4.4項を参照のこと。

#### 免疫寛容導入（ITI）療法

免疫寛容導入療法を継続中の患者におけるエミシズマブの安全性及び有効性は未確立である。これについてはデータも得られていない。

### 投与方法

HEMLIBRA の投与は皮下投与のみとし、適切な無菌的方法を用いて投与する（6.6 項参照）。

注射は、推奨注射部位、すなわち腹部、上腕外側及び大腿部に限る（5.2 項参照）。

上腕外側への HEMLIBRA の皮下注射は、介護者又は医療従事者が実施する。

注射部位を毎回変えることは、注射部位反応の予防又は軽減に役立ち得る（4.8 項参照）。皮膚に発赤、打撲傷、圧痛若しくは硬結がある部位、又はほくろ若しくは瘢痕がある部位には、HEMLIBRA の皮下注射を行ってはならない。

HEMLIBRA による治療中に他の皮下投与用製剤を使用するときは、異なる解剖学的部位に注射することが望ましい。

#### 患者及び/又は介護者による投与

HEMLIBRA は、医療従事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、担当医が適当と判断すれば、患者が HEMLIBRA を自己注射又は、患者の介護者が投与して差し支えない。

小児による HEMLIBRA の自己注射については、医師及び介護者がその適切性を判断するものとする。ただし、7歳未満の小児による自己注射は推奨されない。

HEMLIBRA の投与方法の詳細は、6.6項及び患者用添付文書を参照のこと。

### 4.3 禁忌

活性物質又は6.1項に列挙した添加物に対する過敏症。

### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

#### トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティ向上のため、投与した製剤の名称及びバッチ番号を明確に記録しておく。

#### HEMLIBRA 及び活性型プロトロンビン複合体製剤に関連する血栓性微小血管症

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 を超える平均累積用量で24時間以上投与した場合に、血栓性微小血管症（TMA）の症例が報告された（4.8項参照）。TMA 事象の治療としては、血漿交換療法及び血液透析の併用あり又はなしでの支持療法が実施された。aPCC の投与を中止し、HEMLIBRA の投与を中断すると、1週間以内に軽快が認められた。この迅速な軽快は、血栓性血小板減少性紫斑病等の典型的 TMA 及び非典型溶血性尿毒症症候群でみられる通常の臨床経過とは異なっている（4.8項参照）。一人の患者は TMA の回復後に HEMLIBRA 投与を再開し、無事に治療を継続した。

HEMLIBRA を定期投与中の患者に aPCC を投与するときは、TMA が発現しないかどうか監視する。TMA に合致する臨床症状及び／又は臨床検査所見が認められた場合、医師は直ちに aPCC の投与を中止して HEMLIBRA の定期投与を中断し、臨床的必要性に応じた治療管理を実施する。TMA が完全に回復した後で HEMLIBRA の定期投与を再開するかどうかについては、医師及び患者／介護者が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。HEMLIBRA を定期投与している患者にバイパス製剤が必要な場合は、以下のバイパス製剤の使用に関する投与ガイダンスを参照すること。

TMA のリスクが高い患者（TMA の既往歴又は家族歴がある患者等）又は TMA 発症の危険因子であることが判明している併用薬剤（シクロスポリン、キニン、タクロリムス等）を使用している患者を治療するときは、注意が必要である。

#### HEMLIBRA 及び活性型プロトロンビン複合体製剤に関連する血栓塞栓症

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 を超える平均累積用量で24時間以上投与した場合に、重篤な血栓性事象が報告された（4.8項参照）。ただし、抗凝固療法を要する症例はなかった。aPCC の投与を中止し、HEMLIBRA の投与を中断すると、1カ月以内に軽快又は回復が認められた（4.8項参照）。一人の患者は血栓性事象の回復後に HEMLIBRA 投与を再開し、無事に治療を継続した。

HEMLIBRA を定期投与中の患者に aPCC を投与するときは、血栓塞栓症が発現しないかどうか監視する。血栓性事象に合致する臨床症状、画像所見、及び／又は臨床検査所見が認められた場合、医師は直ちに aPCC の投与を中止して HEMLIBRA の定期投与を中断し、臨床的必要性に応じた治療管理を実施する。血栓性事象が完全に回復した後で HEMLIBRA の定期投与を再開するかどうかについては、医師及び患者／介護者が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。HEMLIBRA を定期投与している患者にバイパス製剤が必要な場合は、以下のバイパス製剤の使用に関する投与ガイダンスを参照すること。



### HEMLIBRA を定期投与中の患者におけるバイパス製剤の使用に関するガイダンス

バイパス製剤による治療は、HEMLIBRA 療法を開始する前日に中止するものとする。

HEMLIBRA の定期投与中にバイパス製剤を使用しなければならない場合は、その正確な用量と投与スケジュールについて、医師はすべての患者及び／又は介護者と話し合う必要がある。

HEMLIBRA は、患者の凝固能を増進させる。そのため、バイパス製剤の必要量は、HEMLIBRA の定期投与なしの場合よりも少なくなると考えられる。バイパス製剤の用量及び投与期間は、出血の部位と程度、及び患者の臨床状態に依存する。別の治療選択肢／代替法がある限り、aPCC の使用は避けるべきである。HEMLIBRA を定期投与している患者に aPCC が必要な場合、その初期用量は50 U/kg 以下とし、臨床検査によるモニタリング（腎機能モニタリング、血小板検査、及び血栓症の評価等）の実施が推奨される。初期用量50 U/kg 以下の aPCC で出血をコントロールできない場合の aPCC の追加投与は、事前に TMA 又は血栓塞栓症の診断及び出血の確認のための臨床検査モニタリングを考慮し、医学的指導又は監督の下で実施するものとする。aPCC の総投与量は、治療開始から最初の24時間で100 U/kg を超えてはならない。最初の24時間で100 U/kg という最大値を超える aPCC 治療を考慮する場合、治療医は、TMA 及び血栓塞栓症のリスクと出血のリスクを慎重に比較衡量しなければならない。

臨床試験では、HEMLIBRA を定期投与中の患者への遺伝子組換え活性型ヒト FVII 製剤（rFVIIa）の単独投与で TMA 又は血栓性事象の症例は認められなかった。

HEMLIBRA の定期投与中止後少なくとも6カ月間は、バイパス製剤投与ガイダンスに従う必要がある（5.2項参照）。

### 凝固検査に対するエミシズマブの影響

エミシズマブは、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補充する。内因系経路による血液凝固に基づく凝固検査（活性化凝固時間 [ACT] や活性化部分トロンボプラスチン時間 [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。エミシズマブ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（4.4 項、表1参照）一方、発色法や免疫法による単因子検査はエミシズマブによる影響を受けないため、治療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 活性検査キットには、ヒト凝固蛋白又はウシ凝固蛋白で製造されたものがある。ヒト凝固因子を含む検査はエミシズマブに反応し、エミシズマブの臨床的な止血作用を過大評価してしまう可能性がある。これに対し、ウシ凝固因子を含む検査はエミシズマブに非感受性である（活性が測定されない）ため、内因性又は外因性 FVIII 活性のモニタリングや抗 FVIII インヒビターの測定に使用することができる。

エミシズマブは FVIII インヒビターの存在下でも活性を保持するため、FVIII の機能的障害に関する凝固アッセイをベースとする Bethesda 法では偽陰性結果が生じる。これの代わりとしては、ウシ由来蛋白による発色 FVIII 活性検査法を用いた発色 Bethesda 法（エミシズマブ非感受性）を使用することができる。

この二つの薬力学マーカーは *in vivo* でのエミシズマブの真の止血作用を反映するものではないが（aPTT は過剰に短縮し、FVIII 活性の報告値は過大評価されている可能性がある）、エミシズマ

ブの凝固促進作用の相対的指標にはなり得る。

要するに、HEMLIBRA 投与患者における HEMLIBRA 活性のモニタリング、凝固因子補充療法又は抗凝固療法の用量決定及び FVIII インヒビターの力価測定には、内因系経路による血液凝固に基づく検査結果を用いるべきではない。内因系経路による血液凝固に基づく臨床検査を用いる場合は、その結果の誤った解釈が出血傾向のある患者の過少治療につながり、それが重度又は生命を脅かす出血を引き起こすおそれもあるため、注意が必要である。

エミシズマブにより影響が生じる凝固検査及び影響されない凝固検査を以下の表1に示している。エミシズマブ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（5.2項参照）。

表1 エミシズマブ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

エミシズマブにより影響を受ける結果	エミシズマブにより影響を受けない結果
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）</li> <li>- 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）</li> <li>- aPTT を基本とした単因子一段法</li> <li>- aPTT を基本とした活性化 C 蛋白抵抗性（APC-R）</li> <li>- 活性化凝固時間（ACT）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FVIII インヒビター力価を測定する Bethesda 法（ウシ発色基質）</li> <li>- トロンビン時間（TT）</li> <li>- プロトロンビン時間（PT）を基本とした単因子一段法</li> <li>- 発色単因子法（FVIII 以外）<sup>1</sup></li> <li>- 免疫法（ELISA、比濁試験等）</li> <li>- 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）</li> </ul>

<sup>1</sup> 発色 FVIII 活性測定法に関する重要な考慮点については、4.4項を参照のこと。

#### 小児集団

1歳未満の小児におけるデータは得られていない。新生児及び乳児では止血系が発達途上にあるため、これらの患者における血栓症の潜在的リスク（中心静脈カテーテルに関連した血栓症等）を含むリスク・ベネフィット評価に際しては、その凝固蛋白と抗凝固蛋白の相対的濃度を考慮に入れる必要がある。

#### 4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

エミシズマブについて十分な又は十分に管理された薬物相互作用試験は行われていない。

臨床経験により、エミシズマブと aPCC の薬物相互作用が示唆されている（4.4項及び4.8項参照）。

前臨床試験の結果から、rFVIIa 又は FVIII をエミシズマブと併用すると過凝固の可能性がある。エミシズマブは凝固能を増進するため、HEMLIBRA の定期投与を実施していない場合と比較して、止血に要する FVIIa 又は FVIII の用量は少なくなると考えられる。

血栓性合併症の場合、医師は rFVIIa 又は FVIII の投与中止を考慮し、臨床的に必要な場合には HEMLIBRA の定期投与を中断すること。さらなる管理は、個々の臨床状況に合わせて行うべきである。

- 用量変更の判断にあたっては、薬剤の半減期を考慮すべきである。具体的には、エミシズマブの中断は速やかな効果はない可能性がある。
- 発色 FVIII 活性測定法を用いたモニタリングは凝固因子の投与の指針となる可能性があり、血栓形成傾向の検査を考慮してもよい。

HEMLIBRA を定期投与している患者における aPCC 又は rFVIIa と抗線維素溶解剤との併用経験は限られている。しかし、エミシズマブを投与中の患者に aPCC 又は rFVIIa と抗線維素溶解剤の全身投与を併用するときは、血栓症事象の可能性を考慮する必要がある。

#### 4.6 生殖能、妊娠及び授乳

##### 妊娠可能な女性／避妊

HEMLIBRA の投与を受けている妊娠可能な女性は、HEMLIBRA の投与中及び投与中止後少なくとも6カ月間、有効な避妊法を使用しなければならない（5.2項参照）。

##### 妊娠

妊婦におけるエミシズマブの使用に関する臨床試験は実施されていない。HEMLIBRA を用いた動物生殖試験は実施されていない。エミシズマブ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 の使用は、妊娠中及び分娩後に血栓症のリスクが高まること、及びいくつかの妊娠合併症が播種性血管内凝固（DIC）のリスク増大と関連づけられていることを考慮し、期待される母体への利益が胎児への潜在的リスクを上回る場合に限るべきである。

##### 授乳

エミシズマブが母乳中に排出されるか否かは不明である。乳汁産生に対するエミシズマブの影響又は母乳中のその存在を評価する試験は実施されていない。ヒト IgG はヒト母乳中に分泌されることが知られている。授乳を中止するか、HEMLIBRA 療法を中止する／控えるかは、子供にとっての授乳の利益と母体にとっての治療の利益を考慮して決めなければならない。

##### 生殖能

生殖毒性に関する動物試験は、直接的及び間接的有害作用を示していない（5.3項参照）。ヒトの生殖能に関するデータは得られていない。したがって、男性及び女性の生殖能に対するエミシズマブの影響は不明である。

#### 4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

HEMLIBRA は、運転及び機械操作能力に影響しない。

#### 4.8 好ましくない作用

##### 安全性プロファイルの概要

HEMLIBRA の全般的な安全性プロファイルは、臨床試験及び製造販売後調査のデータに基づいている。HEMLIBRA の臨床試験で報告された最も重篤な副作用（ADR）は、血栓性微小血管症（TMA）並びに海綿静脈洞血栓症（CST）及び皮膚壊死と同時の表在性静脈血栓症等の血栓性事象であった（以下及び4.4項参照）。

最も報告が多かった ADR（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（20%）、関節痛（15%）及び頭痛（14%）であった。

HEMLIBRA を定期投与した臨床試験において、計3例（0.8%）の患者で ADR のため投与が中止された。これらは TMA、表在性血栓性静脈炎に伴う皮膚壊死、及び頭痛であった。

##### 副作用の集計

以下の副作用（ADR）は、製造販売後調査及び4つの第 III 相臨床試験（成人及び青少年を対象と

した BH29884-HAVEN 1, BH30071-HAVEN 3, 及び BO39182-HAVEN 4及び小児を対象とした BH29992-HAVEN 2) からプールされたデータに基づいており, 定期投与として HEMLIBRA を1回以上投与された計373例の男性血友病 A 患者が含まれている。臨床試験参加者のうち266例 (71%) は成人, 47例 (13%) は青少年 (≥ 12～ < 18歳), 55例 (15%) は小児 (≥ 2～ < 12歳), 5例 (1%) は乳幼児 (1カ月～ < 2歳) であった。これら試験全体での曝露期間中央値は33週 (範囲: 0.1～94.3週) であった。

第Ⅲ相臨床試験及び製造販売後調査の ADR は, MedDRA の器官別大分類別に列挙している (表2)。各 ADR に対応している頻度カテゴリーは, 次の分類に基づく: 極めて高頻度 (1/10以上), 高頻度 (1/100以上1/10未満), 低頻度 (1/1,000以上1/100未満), まれ (1/10,000以上1/1,000未満), 極めてまれ (1/10,000未満) 及び頻度不明 (現存データから推定することができない)。

表2 HEMLIBRA を投与した HAVEN 試験及び製造販売後調査の併合データからの副作用集計表

器官別大分類 (SOC)	副作用 (MedDRA 基本語)	頻度
血液およびリンパ系障害	血栓性微小血管症	低頻度
神経系障害	頭痛	極めて高頻度
血管障害	表在性血栓性静脈炎	低頻度
	*海綿静脈洞血栓症	低頻度
胃腸障害	下痢	高頻度
皮膚および皮下組織障害	皮膚壊死	低頻度
	血管浮腫	低頻度
	蕁麻疹	高頻度
	発疹	高頻度
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	極めて高頻度
	筋肉痛	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	極めて高頻度
	発熱	高頻度

\*血管障害は海綿静脈洞血栓症の二次的 SOC である。

#### 注目すべき副作用の記述

##### 血栓性微小血管症

第Ⅲ相臨床試験において血栓性微小血管症 (TMA) 事象が報告された患者は1%未満 (3/373), エミシズマブによる治療中に aPCC が少なくとも1回投与された患者では9.7% (3/31) であった。3件の TMA のすべてが, 24時間あたりの平均累積用量で100 U/kg を超える aPCC が24時間以上にわたり投与されたときに発現していた (4.4項参照)。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。1例は TMA の消失後に HEMLIBRA を再開したが, 再発は認められなかった。

### 血栓性事象

第Ⅲ相臨床試験において重篤な血栓性事象が報告された患者は1%未満（2/373），エミシズマブによる治療中にaPCCが少なくとも1回投与された患者では6.5%（2/31）であった。重篤な血栓性事象はいずれも、24時間あたりの平均累積用量で100 U/kgを超えるaPCCが24時間以上にわたり投与されたときに発現していた。1例は血栓性事象の消失後にHEMLIBRAを再開したが、再発は認められなかった（4.4項参照）。

### ヒポタル臨床試験におけるエミシズマブ投与とaPCC投与の相互作用の特性解析

HEMLIBRAの定期投与を受けている患者へのaPCCの投与\*は82件実施され、このうち8件（10%）では24時間あたり100 U/kgを超える平均累積用量のaPCCが24時間以上投与された。この8件中2件で血栓性事象、8件中3件でTMAが発現し、関連性ありとされた（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。全件のaPCC投与のうち68%は、100 U/kg未満の点滴静注が1回のみであった。

表3 第Ⅲ相臨床試験におけるaPCC投与\*の特性解析

aPCC 投与の期間	aPCC の24時間あたりの平均累積用量（U/kg/24時間）		
	< 50	50～100	> 100
< 24時間	9	47	13
24～48時間	0	3	1 <sup>b</sup>
> 48時間	1	1	7 <sup>a,a,a,b</sup>

\* 同じ患者に対する、36時間無投与となるまでのすべてのaPCC投与（理由を問わない）を、1件のaPCC投与と定義している。最初の7日間およびHEMLIBRA中止後30日間に発現した症例を除いたaPCC治療の全例を含む。

a 血栓性微小血管症

b 血栓性事象

### 注射部位反応

臨床試験において、注射部位反応（ISR）は極めて高頻度に報告された（20%）。HEMLIBRAの臨床試験で認められたすべてのISRは、非重篤であり、重症度は概ね軽度から中等度と報告され、95%のISRは、治療なしで回復した。報告が多かったISR症状は、注射部位紅斑（11%）、注射部位疼痛（4%）及び注射部位そう痒感（3%）であった。

### 小児集団

試験対象の小児集団に含まれた患者は計107人であり、うち5人（5%）が乳幼児（1カ月齢から2歳未満）、55人（51%）が幼児・児童（2歳から12歳未満）及び47人（44%）が青少年（12歳から18歳未満）であった。

HEMLIBRAの安全性プロファイルは、全体的に、乳幼児、幼児・児童、青少年、及び成人で一致していた。

### 副作用疑い例の報告

医薬品の製造販売承認後の副作用疑い例の報告は重要である。これは、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的モニタリングを可能にするものである。医療従事者は、付録Vに列挙した国内報告システムを介して、副作用の疑い例をすべて報告することが求められる。

## 4.9 過量投与

HEMLIBRAの過量投与の経験は限られている。

症状

偶発的過量投与は、凝固亢進を引き起こす場合がある。

管理

偶発的過量投与を受けた患者は、直ちに担当医に連絡し、緊密なモニタリングを受ける必要がある。

## 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.

### **RECENT MAJOR CHANGES**

Dosage and Administration, Preparation and Administration (2.2)	06/2020
Warnings and Precautions (5.1, 5.2)	03/2021
Warnings and Precautions, Immunogenicity (5.3)	12/2021

### **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 ages newborn and older with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with or without factor VIII inhibitors. (1)

### **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

Recommended loading dose is 3 mg/kg by subcutaneous injection once weekly for the first 4 weeks, followed by a maintenance dose of:

- 1.5 mg/kg once every week, or
- 3 mg/kg once every two weeks, or

- 6 mg/kg once every four weeks. (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**

- Immunogenicity: Anti-emicizumab antibodies (including neutralizing antibodies) have developed in HEMLIBRA-treated patients.
- In case of clinical signs of loss of efficacy, promptly assess the etiology and consider a change in treatment if neutralizing antibodies are suspected. (5.3, 6.1, 6.2)
- 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. (5.4, 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](http://www.fda.gov/medwatch).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2021

## 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 Immunogenicity

##### 5.4 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

##### 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**

##### 14.1 Hemophilia A without FVIII Inhibitors

##### 14.2 Hemophilia A with FVIII Inhibitors

#### **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 ages newborn and older with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with or without factor VIII inhibitors.

## **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### **2.1 Recommended Dosage**

**For subcutaneous use only.**

The recommended loading dose is 3 mg/kg by subcutaneous injection once weekly for the first 4 weeks, followed by a maintenance dose of:

- 1.5 mg/kg once every week, or
- 3 mg/kg once every two weeks, or
- 6 mg/kg once every four weeks.

The selection of a maintenance dose should be based on healthcare provider preference with consideration of regimens that may increase patient adherence.

Discontinue the prophylactic use of bypassing agents the day before starting HEMLIBRA prophylaxis.

The prophylactic use of factor VIII (FVIII) products may be continued during the first week of HEMLIBRA prophylaxis.

#### Missed Dose

If a dose of HEMLIBRA is missed administer as soon as possible and then resume usual dosing schedule. Do not administer two doses on the same day 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 less than 7 years of age. 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 with filter 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 combine HEMLIBRA vials of different concentrations (i.e. 30 mg/mL and 150 mg/mL) in a single injection.

Please see below the selection criteria for the recommended device options:

- 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-Lock 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-Lock tip, graduation 0.1 mL, sterile, for injection only, single-use, latex-free, and non-pyrogenic, commercially available in the US.
- A transfer needle with a filter fulfilling the following criteria should be used: Stainless steel needle with Luer-Lock connection, sterile, 18 gauge, length 1 to 1½ inch, single bevel or semi-blunted tip, single-use, latex-free, containing a 5-micron filter and non-pyrogenic, commercially available in the US.
- An injection needle fulfilling the following criteria may be used: Stainless steel with Luer-Lock connection, sterile, 26 gauge (acceptable range: 25 – 27 gauge), length preferably 3⁄8 inch or 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 0.8% of patients (3/391) and in 8.1% of patients (3/37) 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. Due to the long half-life of HEMLIBRA, the potential for an interaction with aPCC may persist for up to 6 months after the last dose. 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 0.5% of patients (2/391) and in 5.4% of patients (2/37) 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. Due to the long half-life of HEMLIBRA, the potential for an interaction with aPCC may persist for up to 6 months after the last dose. 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 Immunogenicity**

Treatment with HEMLIBRA may induce anti-drug antibodies. Anti-emicizumab-kxwh antibodies were reported in 5.1% of patients (34/668) treated with HEMLIBRA in clinical trials. Most patients with anti-emicizumab-kxwh antibodies did not experience a change in HEMLIBRA plasma concentrations or an increase in bleeding events; however, in uncommon cases (incidence < 1%), the presence of neutralizing antibodies with decreasing plasma concentration may be associated with loss of efficacy [*see Adverse Reactions (6.1, 6.2)*].

Monitor for clinical signs of loss of efficacy (e.g., increase in breakthrough bleeding events) and if observed, promptly assess the etiology and consider a change in treatment if neutralizing anti-emicizumab-kxwh antibodies are suspected.

## **5.4 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)]
- Immunogenicity [*see Warnings and Precautions* (5.3)]

### 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 two randomized trials in adult and adolescent patients (HAVEN 1 and HAVEN 3), one single-arm trial in adult and adolescent patients (HAVEN 4), one single-arm trial in pediatric patients (HAVEN 2), and one dose-finding trial, in which a total of 391 male patients with hemophilia A received at least one dose of HEMLIBRA as routine prophylaxis. Two hundred eighty-one patients (72%) were adults (18 years and older), 50 (13%) were adolescents (12 years up to less than 18 years), 55 (14%) were children (2 years up to less than 12 years), and five (1%) were infants (1 month up to less than 2 years). The median duration of exposure across the studies was 34.1 weeks (0.1 to 224.4 weeks).

The most frequently reported adverse reactions observed in  $\geq 10\%$  of patients treated with HEMLIBRA were injection site reactions, headache, and arthralgia.

Four patients (1%) in the clinical trials receiving HEMLIBRA prophylaxis withdrew from treatment due to adverse reactions, which were thrombotic microangiopathy, skin necrosis and superficial thrombophlebitis, headache, and injection site reaction.

One patient (1/668) withdrew from treatment after developing neutralizing anti-emicizumab-kxwh antibodies associated with loss of efficacy [*see Warnings and Precautions* (5.3), *Adverse Reactions* (6.2)].

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

**Table 2 Adverse Reactions Reported in  $\geq 5\%$  of Patients from Pooled Clinical Trials with HEMLIBRA**

Body System	Adverse Reaction	Number of Patients n (%) (N = 391)
General Disorders and Administration Site Conditions	Injection site reaction*	85 (22%)
	Pyrexia	23 (6%)
Nervous System Disorders	Headache	57 (15%)
Gastrointestinal Disorders	Diarrhea	22 (6%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	Arthralgia	59 (15%)

\* 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 urticaria, and injection site warmth.

#### *Characterization of aPCC treatment in pooled clinical trials*

There were 130 instances of aPCC treatment in 37 patients, of which 13 instances (10%) 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	11	76	18
24 – 48 hours	0	6	3 <sup>a</sup>
$> 48$ hours	1	5	10 <sup>a,b,b</sup>

\* 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.

<sup>a</sup> Thrombotic event.

<sup>b</sup> Thrombotic microangiopathy.

#### *Injection Site Reactions*

In total, 85 patients (22%) reported injection site reactions (ISRs). All ISRs observed in HEMLIBRA clinical trials were reported as mild to moderate intensity and 93% resolved without treatment. The commonly reported ISR symptoms were injection site erythema (11%), injection site pain (4%), and injection site pruritus (4%).

#### *Other Less Common ( $<1\%$ ) Reactions*

- Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis was reported in two adult patients with asymptomatic elevations in serum creatine kinase without associated renal or musculoskeletal symptoms. In both instances, the event occurred following an increase in physical activity.

## 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 for anti-emicizumab-kxwh antibodies. In the 7 phase III clinical trials, antibody positive samples were further evaluated for neutralizing anti-emicizumab-kxwh antibodies using a modified FVIII chromogenic assay. A total of 668 patients were tested for anti-emicizumab-kxwh antibodies. In the pooled phase III clinical trials, 5.1% of patients (34/668) tested positive for anti-emicizumab-kxwh antibodies and 2.7% of patients (18/668) developed anti-emicizumab-kxwh antibodies that were neutralizing *in vitro*. The anti-emicizumab antibody positive rate may be under-reported due to the limitation of the assay. Of these 18 patients, the neutralizing anti-emicizumab-kxwh antibodies did not have a clinically meaningful impact on the pharmacokinetics or efficacy of HEMLIBRA in 14 patients, while decreased emicizumab-kxwh plasma concentrations were observed in four patients (0.6%). One patient (0.2%) from HAVEN 2, who developed neutralizing anti-emicizumab-kxwh antibodies and decreased emicizumab-kxwh plasma concentrations, experienced loss of efficacy (manifest as breakthrough bleeding) after 5 weeks of treatment and discontinued HEMLIBRA treatment. Overall, the safety profile of HEMLIBRA was similar between those patients with anti-emicizumab-kxwh antibodies (including neutralizing antibodies) and those without [see *Warnings and Precautions* (5.3), *Adverse Reactions* (6.1)].

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Hypercoagulability with Concomitant Use of aPCC

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

### 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 is supported by two randomized trials (HAVEN 1 and HAVEN 3) and two single-arm trials (HAVEN 2 and HAVEN 4). All clinical trials included pediatric patients in the following age group: 47 adolescents (12 years up to less than 18 years). Only HAVEN 2 included pediatric patients in the following age groups: 55 children (2 years up to less than 12 years) and five infants (1 month up to less than 2 years). No differences in efficacy were observed between the different age groups [see *Clinical Studies* (14)].

The steady-state plasma trough concentrations of emicizumab-kxwh were comparable in adult and pediatric patients older than 6 months at equivalent weight-based doses. Lower concentrations of emicizumab-kxwh were predicted in pediatric patients less than 6 months old [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

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

## 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of HEMLIBRA did not include a sufficient number of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

## 11 DESCRIPTION

Emicizumab-kxwh is a humanized monoclonal modified immunoglobulin G4 (IgG4) bispecific antibody 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 6 mg/kg following subcutaneous administration. Following multiple subcutaneous administrations of a loading dose of 3 mg/kg emicizumab-kxwh once weekly for the first 4 weeks in hemophilia A patients, mean ( $\pm$  SD) trough plasma concentrations of  $52.6 \pm 13.6$   $\mu$ g/mL was achieved at Week 5. Sustained mean ( $\pm$  SD) plasma concentrations of emicizumab-kxwh at steady-state with the recommended maintenance doses are shown in Table 4.

**Table 4 Mean ( $\pm$  SD) Steady-State Concentrations after emicizumab-kxwh Loading Dose by Maintenance Dose Regimen**

Parameters	Maintenance Dose		
	1.5 mg/kg once every week	3 mg/kg once every two weeks	6 mg/kg once every four weeks
$C_{\max, ss}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$55.1 \pm 15.9$	$58.3 \pm 16.4$	$67 \pm 17.7$
$AUC_{ss, \tau}$ ( $\mu\text{g/mL} \cdot \text{day}$ )	$376 \pm 109$	$752 \pm 218$	$1503 \pm 437$
$C_{\text{trough}, ss}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$51.2 \pm 15.2$	$46.9 \pm 14.8$	$38.5 \pm 14.2$
$C_{\max} / C_{\text{trough}}$ ratio ( $\mu\text{g/mL}$ )	$1.08 \pm 0.03$	$1.26 \pm 0.12$	$1.85 \pm 0.47$

$AUC_{ss, \tau}$  = area under the concentration time curve at steady-state over the dosing interval ( $\tau = 1, 2$ , or  $4$  weeks);  $C_{\max, ss}$  = maximum plasma concentration at steady state;  $C_{\text{trough}, ss}$  = trough concentration at steady state.

### Absorption

Following subcutaneous administration, the mean ( $\pm$  SD) absorption half-life was  $1.6 \pm 1$  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 (% coefficient of variation [%CV]) was 10.4 L (26.0%).

### Elimination

The mean apparent clearance (%CV) was 0.27 L/day (28.4%) and the mean elimination apparent half-life ( $\pm$  SD) was  $26.9 \pm 9.1$  days.

### Specific Populations

The pharmacokinetics of emicizumab-kxwh are not influenced by age (1 year to 77 years), race (White 62.7%, Asian 22.9%, and Black 8%), inhibitor status (inhibitor present, 50%), mild hepatic impairment (defined as total bilirubin  $1\times$  to  $\leq 1.5\times$  the upper limit of normal (ULN) and any aspartate transaminase (AST) level), moderate hepatic impairment (defined as total bilirubin  $1.5\times$  to  $\leq 3\times$  the ULN and any AST level), mild renal impairment (defined as creatinine clearance (CrCl) of 60 – 89 mL/min), and moderate renal impairment (defined as CrCl of 30 – 59 mL/min). Emicizumab-kxwh has not been studied in patients with severe hepatic or renal impairment.

In pediatric patients less than 6 months old, the predicted concentrations of emicizumab-kxwh were 19% to 33% lower than the older patients, especially with the 3 mg/kg once every two weeks or 6 mg/kg once every four weeks maintenance dose.

*Body weight:* The apparent clearance and volume of distribution of emicizumab-kxwh increased with increasing body weight (9 kg to 156 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**

### **14.1 Hemophilia A without FVIII Inhibitors**

The efficacy of HEMLIBRA for routine prophylaxis in patients with hemophilia A without FVIII inhibitors was evaluated in two clinical trials [adult and adolescent studies (HAVEN 3 and HAVEN 4)].

#### HAVEN 3 (Adult and Adolescent Patients)

The HAVEN 3 study (NCT02847637) was a randomized, multicenter, open-label, clinical trial in 152 adult and adolescent males (aged  $\geq 12$  years and  $\geq 40$  kg) with hemophilia A without FVIII inhibitors who previously received either episodic (on demand) or prophylactic treatment with FVIII. Patients received HEMLIBRA prophylaxis, 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks followed by either 1.5 mg/kg once every week [Arms A and D] or 3 mg/kg once every two weeks [Arm B] thereafter, or no prophylaxis (Arm C). Patients in Arm C could switch to HEMLIBRA prophylaxis (3 mg/kg once every two weeks) after completing at least 24 weeks without prophylaxis. For Arms A and B, dose up-titration to 3 mg/kg once every week was allowed after 24 weeks on HEMLIBRA prophylaxis for patients who experienced two or more qualified bleeds (i.e., spontaneous and clinically significant bleeds occurring at steady state). For Arm D patients, dose up-titration was allowed after the second qualifying bleed. During the study, five patients underwent up-titration of their maintenance dose; however, this study was not designed to investigate the 3 mg/kg once every week dosing regimen.

Eighty-nine patients previously treated with episodic (on demand) FVIII were randomized in a 2:2:1 ratio to receive HEMLIBRA prophylaxis 1.5 mg/kg once every week (Arm A), 3 mg/kg once every two weeks (Arm B), or no prophylaxis (Arm C), with stratification by prior 24-week bleed rate ( $< 9$  or  $\geq 9$ ). Sixty-three patients previously treated with prophylactic FVIII were enrolled into Arm D to receive HEMLIBRA prophylaxis (1.5 mg/kg once every week).

Efficacy was evaluated after a minimum of 24 weeks of follow-up based on the bleed rate for bleeds requiring treatment with coagulation factors among patients previously treated with episodic (on-demand) FVIII who were randomized to HEMLIBRA prophylaxis 1.5 mg/kg once every week (Arm A) or 3 mg/kg once every two weeks (Arm B) compared with those receiving no prophylaxis (Arm C). The study also evaluated the randomized comparison of Arms A and C and Arms B and C for the efficacy of HEMLIBRA prophylaxis in reducing the number of all bleeds, spontaneous bleeds, joint bleeds, and target joint bleeds.

The efficacy of HEMLIBRA prophylaxis compared with previous prophylactic FVIII was also evaluated in patients who had participated in a non-interventional study (NIS) prior to enrollment (Arm D). Only patients from the NIS were included in this comparison, because bleed and treatment data were collected with the same level of granularity as that used in HAVEN 3.

The efficacy results of HEMLIBRA prophylaxis (1.5 mg/kg once every week and 3 mg/kg once every two weeks) compared with no prophylaxis with respect to rate of treated bleeds, all bleeds,

treated spontaneous bleeds, treated joint bleeds, and treated target joint bleeds are shown in Table 5.

**Table 5 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis versus No Prophylaxis in Patients  $\geq 12$  Years of Age without Factor VIII Inhibitors**

Endpoint	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 36)	HEMLIBRA 3 mg/kg once every two weeks (N = 35)	No Prophylaxis (N = 18)
<b>Treated Bleeds</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	1.5 (0.9, 2.5)	1.3 (0.8, 2.3)	38.2 (22.9, 63.8)
% reduction (95% CI) p-value	96% (92.5%, 98%) < 0.0001	97% (93.4%, 98.3%) < 0.0001	-
% patients with 0 bleeds (95% CI)	55.6 (38.1, 72.1)	60 (42.1, 76.1)	0 (0, 18.5)
Median ABR (IQR)	0 (0, 2.5)	0 (0, 1.9)	40.4 (25.3, 56.7)
<b>All Bleeds</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	2.5 (1.6, 3.9)	2.6 (1.6, 4.3)	47.6 (28.5, 79.6)
% reduction (95% CI) p-value	95% (90.1%, 97%) < 0.0001	94% (89.7%, 97%) < 0.0001	-
% patients with 0 bleeds (95% CI)	50 (32.9, 67.1)	40 (23.9, 57.9)	0 (0, 18.5)
Median ABR (IQR)	0.6 (0, 3.9)	1.6 (0, 4)	46.9 (26.1, 73.9)
<b>Treated Spontaneous Bleeds</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	1.0 (0.5, 1.9)	0.3 (0.1, 0.8)	15.6 (7.6, 31.9)
% reduction (95% CI) p-value	94% (84.9%, 97.5%) < 0.0001	98% (94.4%, 99.4%) < 0.0001	-
% patients with 0 bleeds (95% CI)	66.7 (49.0, 81.4)	88.6 (73.3, 96.8)	22.2 (6.4, 47.6)
Median ABR (IQR)	0 (0, 1.3)	0 (0, 0)	10.8 (2.1, 26)
<b>Treated Joint Bleeds</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	1.1 (0.6, 1.9)	0.9 (0.4, 1.7)	26.5 (14.7, 47.8)
% reduction (95% CI) p-value	96% (91.5%, 98.1%) < 0.0001	97% (93%, 98.5%) < 0.0001	-
% patients with 0 bleeds (95% CI)	58.3 (40.8, 74.5)	74.3 (56.7, 87.5)	0 (0, 18.5)
Median ABR (IQR)	0 (0, 1.9)	0 (0, 1.3)	21.3 (14.5, 41.3)
<b>Treated Target Joint Bleeds</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	0.6 (0.3, 1.4)	0.7 (0.3, 1.6)	13 (5.2, 32.3)
% reduction (95% CI) p-value	95% (85.7%, 98.4%) < 0.0001	95% (85.3%, 98.2%) < 0.0001	-
% patients with 0 bleeds (95% CI)	69.4 (51.9, 83.7)	77.1 (59.9, 89.6)	27.8 (9.7, 53.5)
Median ABR (IQR)	0 (0, 1.4)	0 (0, 0)	12.8 (0, 39.1)

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

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

In the HAVEN 3 intra-patient analysis, HEMLIBRA prophylaxis resulted in a statistically significant ( $p < 0.0001$ ) reduction (68%) in bleed rate for treated bleeds compared with previous FVIII prophylaxis collected in the NIS prior to enrollment (see Table 6).

**Table 6 Intra-Patient Comparison of Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis versus Previous FVIII Prophylaxis**

Endpoint	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 48)	Previous FVIII Prophylaxis (N = 48)
Median Observation Period (weeks)	33.7	30.1
<b>Treated Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	1.5 (1, 2.3)	4.8 (3.2, 7.1)
% reduction (95% CI) p-value	68% (48.6%, 80.5%) < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	54.2 (39.2, 68.6)	39.6 (25.8, 54.7)
Median ABR (IQR)	0 (0, 2.1)	1.8 (0, 7.6)

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

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

#### HAVEN 4 (Adult and Adolescent Patients)

The HAVEN 4 study (NCT03020160) was a single-arm, multicenter, open-label, clinical trial in 41 adult and adolescent males (aged  $\geq 12$  years and  $\geq 40$  kg) with hemophilia A with or without FVIII inhibitors who previously received either episodic (on demand) or prophylactic treatment with FVIII or bypassing agents. Patients received HEMLIBRA prophylaxis at 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks followed by 6 mg/kg once every four weeks thereafter.

Efficacy was evaluated in a subgroup of 36 patients with hemophilia A without FVIII inhibitors based on the bleed rate for bleeds requiring treatment with coagulation factors. The study also evaluated the efficacy of HEMLIBRA prophylaxis on all bleeds, treated spontaneous bleeds, treated joint bleeds, and treated target joint bleeds.

The efficacy results of HEMLIBRA prophylaxis 6 mg/kg once every four weeks with respect to rate of treated bleeds, all bleeds, treated spontaneous bleeds, treated joint bleeds, and treated target joint bleeds are shown in Table 7. The median observation time was 25.6 weeks (range 24.1 – 29.4 weeks).

**Table 7 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis 6 mg/kg Once Every Four Weeks in Patients  $\geq 12$  Years of Age without Factor VIII Inhibitors**

Endpoint	ABR <sup>a</sup> (95% CI) N = 36	Median ABR (IQR) N = 36	% Zero Bleeds (95% CI) N = 36
Treated Bleeds	2.6 (1.5, 4.7)	0 (0, 2.1)	52.8 (35.5, 69.6)
All Bleeds	4.8 (3.2, 7.1)	2.1 (0, 6.1)	27.8 (14.2, 45.2)
Treated Spontaneous Bleeds	0.6 (0.2, 1.6)	0 (0, 0)	83.3 (67.2, 93.6)
Treated Joint Bleeds	1.8 (0.8, 4)	0 (0, 1.9)	69.4 (51.9, 83.7)
Treated Target Joint Bleeds	1.1 (0.4, 3.7)	0 (0, 0)	83.3 (67.2, 93.6)

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

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

## 14.2 Hemophilia A with FVIII Inhibitors

The efficacy of HEMLIBRA for routine prophylaxis in patients with hemophilia A with FVIII inhibitors was evaluated in three clinical trials [adult and adolescent studies (HAVEN 1 and HAVEN 4) and a pediatric study (HAVEN 2)].

### HAVEN 1 (Adult and Adolescent Patients)

The HAVEN 1 study (NCT02622321) was a randomized, multicenter, open-label, clinical trial in 109 adult and adolescent males (aged  $\geq 12$  years and  $\geq 40$  kg) with hemophilia A with FVIII inhibitors who previously received either episodic (on-demand) or prophylactic treatment with bypassing agents. Patients received HEMLIBRA prophylaxis (Arms A, C, and D), 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks followed by 1.5 mg/kg once every week thereafter, or no prophylaxis (Arm B). Patients in Arm B could switch to HEMLIBRA prophylaxis after completing at least 24 weeks without prophylaxis. Dose up-titration to 3 mg/kg once every week was allowed after 24 weeks on HEMLIBRA prophylaxis for patients who experienced two or more qualified bleeds (i.e., spontaneous and clinically significant bleeds occurring at steady state). During the study, two patients underwent up-titration of their maintenance dose; however, this study was not designed to investigate the 3 mg/kg once every week dosing regimen.

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  $\geq 9$ ). 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 the 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 after a minimum of 24 weeks of follow-up based on the bleed rate for bleeds requiring treatment with coagulation factors 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 study also evaluated the randomized comparison of Arms A and B for the efficacy of 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 efficacy of HEMLIBRA prophylaxis compared with previous prophylactic bypassing agents was also evaluated in patients who had participated in the NIS prior to enrollment (Arm C). Only patients from the NIS were included in this comparison, because bleed and treatment data were collected with the same level of granularity as that used in HAVEN 1.

The efficacy results of HEMLIBRA prophylaxis 1.5 mg/kg once every week compared with no prophylaxis with respect to rate of treated bleeds, all bleeds, treated spontaneous bleeds, treated joint bleeds, and treated target joint bleeds are shown in Table 8.

**Table 8 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis versus No Prophylaxis in Patients  $\geq 12$  Years of Age with Factor VIII Inhibitors**

Endpoint	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 35)	No Prophylaxis (N = 18)
<b>Treated Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	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)
<b>All Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	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)
Median ABR (IQR)	2 (0, 9.9)	30.2 (18.3, 39.4)
<b>Treated Spontaneous Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	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)
Median ABR (IQR)	0 (0, 3.3)	15.2 (6.6, 30.4)
<b>Treated Joint Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	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)
Median ABR (IQR)	0 (0, 0)	1 (0, 14.4)
<b>Treated Target Joint Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	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)
Median ABR (IQR)	0 (0, 0)	1 (0, 6.5)

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

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

Descriptive analyses were conducted to assess HEMLIBRA prophylaxis once every week using 12-week treatment intervals up to Week 72. The descriptive mean ABRs for treated bleeds are shown in Table 9.

**Table 9 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis Once Every Week per 12-Week Intervals in Patients  $\geq$  12 Years of Age with Factor VIII Inhibitors**

Endpoint	Time Interval (Weeks)					
	1 – 12 (N = 109)	13 – 24 (N = 108)	25 – 36 (N = 93)	37 – 48 (N = 93)	49 – 60 (N = 57)	61 – 72 (N = 42)
<b>Treated Bleeds</b>						
Mean ABR (95% CI)	3.9 (1.1, 10.2)	2.2 (0.3, 7.6)	0.9 (0, 5.5)	0.4 (0, 4.4)	0.5 (0, 4.7)	0.6 (0, 4.9)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval based on Poisson distribution; N = number of patients who contributed data for analyses at each time interval.

In the HAVEN 1 intra-patient analysis, HEMLIBRA prophylaxis resulted in a statistically significant ( $p = 0.0003$ ) reduction (79%) in bleed rate for treated bleeds compared with previous bypassing agent prophylaxis collected in the NIS prior to enrollment (Table 10).

**Table 10 Intra-Patient Comparison of Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis versus Previous Bypassing Agent Prophylaxis**

Endpoint	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 24)	Previous Bypassing Agent Prophylaxis (N = 24)
Median Observation Period (weeks)	30.1	32.1
<b>Treated Bleeds</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	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 0 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.

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

The HAVEN 1 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  $\geq$  18 years of age. The 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 11). 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 11 Change in Haem-A-QoL Physical Health Score with HEMLIBRA Prophylaxis versus No Prophylaxis in Patients (≥ 18 Years of Age) with Factor VIII Inhibitors at Week 25**

Haem-A-QoL Scores at Week 25	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N=25 <sup>a</sup> )	No Prophylaxis (N=14 <sup>a</sup> )
<b>Physical Health Score (range 0 to 100)<sup>b</sup></b>		
Adjusted mean <sup>c</sup>	32.6	54.2
Difference in adjusted means (95% CI)	21.6 (7.9, 35.2)	
p-value	0.0029	

<sup>a</sup> Number of patients ≥ 18 years who completed the Haem-A-QoL questionnaire.

<sup>b</sup> Lower scores are reflective of better functioning.

<sup>c</sup> Adjusted for baseline, and baseline by treatment group interaction.

### HAVEN 2 (Pediatric Patients)

The HAVEN 2 study (NCT02795767) was a single-arm, multicenter, open-label, clinical trial 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 every week thereafter.

The study evaluated the efficacy of HEMLIBRA prophylaxis, including the efficacy of 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 59 pediatric patients who were < 12 years of age and had been receiving HEMLIBRA prophylaxis for at least 12 weeks, including 38 patients age 6 to < 12 years, 17 patients age 2 to < 6 years, and four patients age < 2 years.

Annualized bleed rate (ABR) and percent of patients with zero bleeds were calculated for 59 patients (Table 12). The median observation time for these patients was 29.6 weeks (range 18.4 – 63 weeks).

**Table 12 Annualized Bleed Rate with HEMLIBRA Prophylaxis 1.5 mg/kg Once Every Week in Pediatric Patients < 12 Years of Age with Factor VIII Inhibitors (Interim Analysis)**

Endpoint	ABR <sup>a</sup> (95% CI) N = 59	Median ABR (IQR) N = 59	% Zero Bleeds (95% CI) N = 59
Treated Bleeds	0.3 (0.1, 0.5)	0 (0, 0)	86.4 (75, 94)
All Bleeds	3.8 (2.2, 6.5)	0 (0, 3.4)	55.9 (42.4, 68.8)
Treated Spontaneous Bleeds	0 (0, 0.2)	0 (0, 0)	98.3 (90.9, 100)
Treated Joint Bleeds	0.2 (0.1, 0.4)	0 (0, 0)	89.8 (79.2, 96.2)
Treated Target Joint Bleeds	0.1 (0, 0.7)	0 (0, 0)	96.6 (88.3, 99.6)

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

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

In the intra-patient analysis, 18 pediatric patients who had participated in the NIS had an ABR for treated bleeds of 19.8 (95% CI [15.3, 25.7]) on previous bypassing agent treatment (prophylactic treatment in 15 patients and on-demand treatment for 3 patients). HEMLIBRA prophylaxis resulted in an ABR for treated bleeds of 0.4 (95% CI [0.2, 0.9]) based on negative binomial regression, corresponding to a 98% reduction in bleed rate. On HEMLIBRA prophylaxis, 14 patients (77.8%) had zero treated bleeds.

The HAVEN 2 study evaluated patient-reported hemophilia-related symptoms (painful swellings and presence of joint pain) and physical functioning (pain with movement) using the Physical Health Score of the Hemophilia-specific Quality of Life Short Form (Haemo-QoL-SF) questionnaire for patients  $\geq 8$  to  $< 12$  years of age. HEMLIBRA prophylaxis showed improvement from baseline in the Haemo-QoL-SF Physical Health Subscale score at the Week 25 assessment.

#### HAVEN 4 (Adult and Adolescent Patients)

The HAVEN 4 study (NCT03020160) was a single-arm, multicenter, open-label, clinical trial in 41 adult and adolescent males (aged  $\geq 12$  years and  $\geq 40$  kg) with hemophilia A with or without FVIII inhibitors who previously received either episodic (on demand) or prophylactic treatment with FVIII or bypassing agents. Patients received HEMLIBRA prophylaxis at 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks followed by 6 mg/kg once every four weeks thereafter.

Efficacy was evaluated in a subgroup of 5 patients with hemophilia A with FVIII inhibitors based on the bleed rate for bleeds requiring treatment with coagulation factors. The median observation time was 26.1 weeks (range 24.4 – 28.6 weeks). HEMLIBRA prophylaxis resulted in an ABR (95% CI) for treated bleeds of 1.2 (0.1, 14.8) based on negative binomial regression. On HEMLIBRA prophylaxis, 4 patients had zero treated bleeds.

The efficacy results of HEMLIBRA prophylaxis (1.5 mg/kg once every week, 3 mg/kg once every two weeks, and 6 mg/kg once every four weeks) with respect to rate of treated bleeds are shown in Table 13.



**Table 13 Annualized Bleed Rate (Treated Bleeds) with HEMLIBRA Prophylaxis in Patients with or without Factor VIII Inhibitors**

Endpoint	HAVEN 1		HAVEN 2	HAVEN 3			HAVEN 4
	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 35)	No Prophylaxis (N = 18)	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 59)	HEMLIBRA 1.5 mg/kg once every week (N = 36)	HEMLIBRA 3 mg/kg once every two weeks (N = 35)	No Prophylaxis (N = 18)	HEMLIBRA 6 mg/kg once every four weeks (N = 41)
Median Efficacy Period (weeks)	29.3	24	29.6	29.6	31.3	24	25.6
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	2.9 (1.7, 5)	23.3 (12.3, 43.9)	0.3 (0.1, 0.5)	1.5 (0.9, 2.5)	1.3 (0.8, 2.3)	38.2 (22.9, 63.8)	2.4 (1.4, 4.3)
% reduction vs no prophylaxis (95% CI), p-value	87% (72.3%, 94.3%) < 0.0001	-	-	96% (92.5%, 98%) < 0.0001	97% (93.4%, 98.3%) < 0.0001	-	-
% patients with 0 bleeds (95% CI)	62.9 (44.9, 78.5)	5.6 (0.1, 27.3)	86.4 (75, 94)	55.6 (38.1, 72.1)	60 (42.1, 76.1)	0 (0, 18.5)	56.1 (39.7, 71.5)
% patients with 0 - 3 bleeds (95% CI)	85.7 (69.7, 95.2)	11.1 (1.4, 34.7)	100 (93.9, 100)	91.7 (77.5, 98.2)	94.3 (80.8, 99.3)	5.6 (0.1, 27.3)	90.2 (76.9, 97.3)
Median ABR (IQR)	0 (0, 3.7)	18.8 (13, 35.1)	0 (0, 0)	0 (0, 2.5)	0 (0, 1.9)	40.4 (25.3, 56.7)	0 (0, 2.1)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile; HAVEN 1 = adult and adolescent patients with factor VIII inhibitors; HAVEN 2 = pediatric patients with factor VIII inhibitors; HAVEN 3 = adult and adolescent patients without factor VIII inhibitors; HAVEN 4 = adult and adolescent patients with or without factor VIII inhibitors.

<sup>a</sup> Based on negative binomial regression model.

## 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 (Medication Guide and Instructions for Use).

### Use of Bypassing Agents or FVIII

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. Advise the patient and/or caregiver that prophylactic use of FVIII may be continued for the first week of HEMLIBRA prophylaxis. Discuss the appropriate dosing of concomitant agents such as bypassing agents or FVIII with the patient and/or caregiver prior to starting HEMLIBRA prophylaxis [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.2) and Drug Interactions (7.1)*].

### 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)*].

### Immunogenicity

Inform the patient and/or caregiver of the uncommon occurrence (incidence < 1%) of loss of efficacy while receiving HEMLIBRA prophylaxis due to immunogenicity (neutralizing anti-emicizumab-kxwh antibodies). Instruct the patient and/or caregiver to promptly report clinical signs of loss of efficacy (e.g., increase in breakthrough bleeding events) [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

### 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 (5.4)*].

### 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  
©2021 Genentech, Inc. All rights reserved.

**Medication Guide**  
**HEMLIBRA<sup>®</sup> (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. Carefully follow your healthcare provider's instructions regarding when to use an on-demand bypassing agent or factor VIII (FVIII) and the recommended dose and schedule to use for breakthrough bleed treatment.**

**HEMLIBRA may cause the following serious side effects when used with activated prothrombin complex concentrate (aPCC; FEIBA<sup>®</sup>), 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<sup>®</sup>) is needed, talk to your healthcare provider in case you feel you need more than 100 U/kg of aPCC (FEIBA<sup>®</sup>) total.**

**Your body may make antibodies against HEMLIBRA, which may stop HEMLIBRA from working properly. Contact your healthcare provider immediately if you notice that HEMLIBRA has stopped working for you (e.g. increase in bleeds).**

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, ages newborn and older, with hemophilia A with or without 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.
- **Stop (discontinue) prophylactic use of bypassing agents the day before starting HEMLIBRA prophylaxis.**
- **You may continue prophylactic use of FVIII for the first week of HEMLIBRA prophylaxis.**
- 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.
- You will receive HEMLIBRA 1 time a week for the first four weeks. Then you will receive a maintenance dose as prescribed by 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 as soon as possible before the next scheduled dose, and then continue with your normal dosing schedule. **Do not** give two doses on the same day 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 a total of 7 days or at a temperature greater than 86°F (30°C).
- 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-kxwh

**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

©2021 Genentech, Inc. All rights reserved.

For more information, go to [www.HEMLIBRA.com](http://www.HEMLIBRA.com) or call 1-866-HEMLIBRA.

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Hemlibra 30 mg/mL solution for injection

Hemlibra 150 mg/mL solution for injection

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

### Hemlibra 30 mg/mL solution for injection

Each mL of solution contains 30 mg of emicizumab\*

Each vial of 1 mL contains 30 mg of emicizumab at a concentration of 30 mg/mL.

### Hemlibra 150 mg/mL solution for injection

Each mL of solution contains 150 mg of emicizumab\*

Each vial of 0.4 mL contains 60 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL.

Each vial of 0.7 mL contains 105 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL.

Each vial of 1 mL contains 150 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL.

\* Emicizumab is a humanised monoclonal modified immunoglobulin G4 (IgG4) antibody produced using recombinant DNA technology in mammalian Chinese Hamster Ovary (CHO) cells

For the full list of excipients, see section 6.1

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Solution for injection.

Colourless to slightly yellow solution.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with

- haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII inhibitors
- severe haemophilia A (congenital factor VIII deficiency, FVIII < 1%) without factor VIII inhibitors.

Hemlibra can be used in all age groups.

## 4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia and/or bleeding disorders.

### Posology

Treatment (including routine prophylaxis) with bypassing agents (e.g. aPCC and rFVIIa) should be discontinued the day before starting Hemlibra therapy (see section 4.4).

Factor VIII (FVIII) prophylaxis may be continued for the first 7 days of Hemlibra treatment.

The recommended dose is 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks (loading dose), followed by maintenance dose of either 1.5 mg/kg once weekly, 3 mg/kg every two weeks, or 6 mg/kg every four weeks, all doses administered as a subcutaneous injection.

The loading dose regimen is the same, irrespective of the maintenance dose regimen.

The maintenance dose regimen should be selected based on physician and patient/caregiver dosing regimen preference to support adherence.

The patient dose (in mg) and volume (in mL) should be calculated as follows:

- Loading dose (3 mg/kg) once weekly for the first 4 weeks:  
Patient bodyweight (kg) x dose (3 mg/kg) = total amount (mg) of emicizumab to be administered
- Followed by a maintenance dose of either 1.5 mg/kg once weekly, 3 mg/kg every two weeks or 6 mg/kg every four weeks, from week 5 on:  
Patient bodyweight (kg) x dose (1.5; 3 or 6 mg/kg) = total amount (mg) of emicizumab to be administered

The total volume of Hemlibra to be injected subcutaneously is calculated as follows:

Total amount (mg) of emicizumab to be administered ÷ vial concentration (mg/mL) = total volume of Hemlibra (mL) to be injected.

Different Hemlibra concentrations (30 mg/mL and 150 mg/mL) should not be combined in the same syringe when making up the total volume to be administered.

A volume greater than 2 mL per injection should not be administered.

Examples:

Patient's bodyweight of 16 kg, under a maintenance dose regimen of 1.5 mg/kg once weekly:

- Loading dose (first 4 weeks) example:  $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$  of emicizumab needed for the loading dose.
- To calculate the volume to be administered divide calculated dose 48 mg by 150 mg/mL:  $48 \text{ mg of emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0.32 \text{ mL}$  of 150 mg/mL Hemlibra concentration to be injected.
- Choose appropriate dosage and volume from vial strengths available.
- Maintenance dose (from week 5 on) example:  $16 \text{ kg} \times 1.5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$  of emicizumab needed for the maintenance dose.
- To calculate the volume to be administered divide calculated dose 24 mg by 30 mg/mL:  $24 \text{ mg of emicizumab} \div 30 \text{ mg/mL} = 0.8 \text{ mL}$  of 30 mg/mL Hemlibra concentration to be injected once weekly.
- Choose appropriate dosage and volume from vial strength available.



Patient's bodyweight of 40 kg, under a maintenance dose regimen of 3 mg/kg every two weeks:

- Loading dose (first 4 weeks) example:  $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$  of emicizumab needed for the loading dose.
- To calculate the volume to be administered divide calculated dose 120 mg by 150 mg/mL:  
 $120 \text{ mg of emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0.8 \text{ mL}$  of 150 mg/mL Hemlibra concentration to be injected.
- Choose appropriate dosage and volume from vial strengths available.
- Maintenance dose (from week 5 on) example:  $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$  of emicizumab needed for the maintenance dose.
- To calculate the volume to be administered divide calculated dose 120 mg by 150 mg/mL:  
 $120 \text{ mg of emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0.8 \text{ mL}$  of 150 mg/mL Hemlibra concentration to be injected every two weeks.
- Choose appropriate dosage and volume from vial strength available.

Patient's bodyweight of 60 kg, under a maintenance dose regimen of 6 mg/kg every four weeks:

- Loading dose (first 4 weeks) example:  $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$  of emicizumab needed for the loading dose.
- To calculate the volume to be administered divide calculated dose 180 mg by 150 mg/mL:  
 $180 \text{ mg of emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 1.20 \text{ mL}$  of 150 mg/mL Hemlibra concentration to be injected.
- Choose appropriate dosage and volume from vial strengths available.
- Maintenance dose (from week 5 on) example:  $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$  of emicizumab needed for the maintenance dose.
- To calculate the volume to be administered divide calculated dose 360 mg by 150 mg/mL:  
 $360 \text{ mg of emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 2.4 \text{ mL}$  of 150 mg/mL Hemlibra concentration to be injected every four weeks.
- Choose appropriate dosage and volume from vial strengths available.

#### *Duration of treatment*

Hemlibra is intended for long-term prophylactic treatment.

#### *Dosage adjustments during treatment*

No dosage adjustments of Hemlibra are recommended.

#### *Delayed or missed doses*

If a patient misses a scheduled subcutaneous injection of Hemlibra, the patient should be instructed to take the missed dose as soon as possible, up to a day before the day of the next scheduled dose. The patient should then administer the next dose on the usual scheduled dosing day. The patient should not take two doses on the same day to make up for a missed dose.

#### Special populations

##### *Paediatric*

No dose adjustments are recommended in paediatric patients (see section 5.2). There are no data in patients less than 1 year of age.

##### *Elderly*

No dose adjustments are recommended in patients  $\geq 65$  years of age (see sections 5.1 and 5.2). There are no data in patients over 77 years old.

### *Renal and hepatic impairment*

No dose adjustments are recommended in patients with mild , renal or hepatic impairment (see section 5.2). There are limited data available on the use of Hemlibra in patients with moderate renal or hepatic impairment. Emicizumab has not been studied in patients with severe renal or hepatic impairment

### *Management in the perioperative setting*

The safety and efficacy of emicizumab have not been formally evaluated in the surgical setting. Patients have had surgical procedures without discontinuing emicizumab prophylaxis in clinical trials.

If bypassing agents (e.g. aPCC and rFVIIa) are required in the perioperative period, please refer to the dosing guidance on the use of bypassing agents in section 4.4.

If FVIII is required in the perioperative period, please refer to section 4.5.

When monitoring a patients underlying hemostatic activity, please refer to section 4.4 for laboratory tests unaffected by emicizumab.

### *Immune tolerance induction (ITI)*

The safety and efficacy of emicizumab in patients receiving ongoing immune tolerance induction have not yet been established. No data are available.

### Method of administration

Hemlibra is for subcutaneous use only, and it should be administered using appropriate aseptic technique (see section 6.6).

The injection should be restricted to the recommended injection sites: the abdomen, the upper outer arms and the thighs (see section 5.2).

Administration of Hemlibra subcutaneous injection in the upper outer arm should be performed by a caregiver or healthcare professional.

Alternating the site of injection may help prevent or reduce injection site reactions (see section 4.8). Hemlibra subcutaneous injection should not be administered into areas where the skin is red, bruised, tender or hard, or areas where there are moles or scars.

During treatment with Hemlibra, other medicinal products for subcutaneous administration should, preferably, be injected at different anatomical sites.

### *Administration by the patient and/or caregiver*

Hemlibra is intended for use under the guidance of a healthcare professional. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject Hemlibra, or the patient's caregiver may administer it, if their physician determines that it is appropriate.

The physician and the caregiver should determine the appropriateness of the child self-injecting Hemlibra. However, self-administration is not recommended for children below 7 years of age.

For comprehensive instructions on the administration of Hemlibra, see section 6.6 and package leaflet.

## **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

##### Traceability

In order to improve traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

##### Thrombotic microangiopathy associated with Hemlibra and activated prothrombin complex concentrate

Cases of thrombotic microangiopathy (TMA) were reported from a clinical trial in patients receiving Hemlibra prophylaxis when on average a cumulative amount of >100U/kg/24 hours of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) for 24 hours or more was administered (see section 4.8). Treatment for the TMA events included supportive care with or without plasmapheresis and haemodialysis. Evidence of improvement was seen within one week following discontinuation of aPCC and interruption of Hemlibra. This rapid improvement is distinct from the usual clinical course observed in atypical hemolytic uremic syndrome and classic TMAs, such as thrombotic thrombocytopenic purpura (see section 4.8). One patient resumed Hemlibra following resolution of TMA and continued to be treated safely.

Patients receiving Hemlibra prophylaxis should be monitored for the development of TMA when administering aPCC. The physician should immediately discontinue aPCC and interrupt Hemlibra therapy if clinical symptoms and/or laboratory findings consistent with TMA occur, and manage as clinically indicated. Physicians and patients/caregivers should weigh the benefits and risks of resuming Hemlibra prophylaxis following complete resolution of TMA on a case-by-case basis. In case a bypassing agent is indicated in a patient receiving Hemlibra prophylaxis, see below for dosing guidance on the use of bypassing agents.

Caution should be used when treating patients who are at high risk for TMA (e.g. have a previous medical history or family history of TMA), or those who are receiving concomitant medications known to be a risk factor for the development of TMA (e.g. ciclosporin, quinine, tacrolimus).

##### Thromboembolism associated with Hemlibra and activated prothrombin complex concentrate

Serious thrombotic events were reported from a clinical trial in patients receiving Hemlibra prophylaxis when on average a cumulative amount of >100U/kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more was administered (see section 4.8). No cases required anticoagulation therapy. Following discontinuation of aPCC and interruption of Hemlibra, evidence of improvement or resolution was seen within one month (see section 4.8). One patient resumed Hemlibra following resolution of thrombotic event and continued to be treated safely.

Patients receiving Hemlibra prophylaxis should be monitored for the development of thromboembolism when administering aPCC. The physician should immediately discontinue aPCC and interrupt Hemlibra therapy if clinical symptoms, imaging, and/or laboratory findings consistent with thrombotic events occur, and manage as clinically indicated. Physicians and patients/caregivers should weigh the benefits and risks of resuming Hemlibra prophylaxis following complete resolution of thrombotic events on a case-by-case basis. In case a bypassing agent is indicated in a patient receiving Hemlibra prophylaxis, see below for dosing guidance on the use of bypassing agents.

##### Guidance on the use of bypassing agents in patients receiving Hemlibra prophylaxis

Treatment with bypassing agents should be discontinued the day before starting Hemlibra therapy.

Physicians should discuss with all patients and/or caregivers the exact dose and schedule of bypassing agents to use, if required while receiving Hemlibra prophylaxis.

Hemlibra increases the patient's coagulation potential. The bypassing agent dose required may therefore be lower than that used without Hemlibra prophylaxis. The dose and duration of treatment with bypassing agents will depend on the location and extent of bleeding, and the patient's clinical condition. Use of aPCC should be avoided unless no other treatment options/alternatives are available. If aPCC is indicated in a patient receiving Hemlibra prophylaxis, the initial dose should not exceed 50 U/kg and laboratory monitoring is recommended (including but not restricted to renal monitoring, platelet testing, and evaluation of thrombosis). If bleeding is not controlled with the initial dose of aPCC up to 50 U/kg, additional aPCC doses should be administered under medical guidance or supervision with consideration made to laboratory monitoring for the diagnosis of TMA or thromboembolism and verification of bleeds prior to repeated dosing. The total aPCC dose should not exceed 100 U/kg in the first 24-hours of treatment. Treating physicians must carefully weigh the risk of TMA and thromboembolism against the risk of bleeding when considering aPCC treatment beyond a maximum of 100 U/kg in the first 24-hours.

In clinical trials, no cases of TMA or thrombotic events were observed with use of activated recombinant human FVII (rFVIIa) alone in patients receiving Hemlibra prophylaxis.

Bypassing agent dosing guidance should be followed for at least 6 months following discontinuation of Hemlibra prophylaxis (see section 5.2).

#### Effects of emicizumab on coagulation tests

Emicizumab restores the tenase cofactor activity of missing activated factor VIII (FVIIIa). Coagulation laboratory tests based on intrinsic clotting, including the activated clotting time (ACT), activated partial thromboplastin time (e.g. 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 emicizumab, 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 (see section 4.4, Table 1). However, single factor assays utilising chromogenic or immuno-based methods are not affected by emicizumab and may be used to monitor coagulation parameters during treatment, with specific considerations for FVIII chromogenic activity assays as described below.

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

Emicizumab remains active in the presence of inhibitors against factor VIII and so will produce a false negative result in clotting based Bethesda assays for functional inhibition of factor VIII. Instead, a chromogenic Bethesda assay utilising a bovine based factor VIII chromogenic test that is insensitive to emicizumab may be used.

These two pharmacodynamic markers do not reflect the true haemostatic effect of emicizumab *in vivo* (aPTT is overly shortened and reported factor VIII activity may be overestimated) but provide a relative indication of the pro-coagulant effect of emicizumab.

In summary, intrinsic pathway clotting-based laboratory test results in patients treated with Hemlibra should not be used to monitor its activity, determine dosing for factor replacement or anti-coagulation, or measure factor VIII inhibitors titers. Caution should be taken if intrinsic pathway clotting based laboratory tests are used, as misinterpretation of their results may lead to under-treatment of patients experiencing bleeding episodes, which can potentially result in severe or life-threatening bleeds.

Laboratory tests affected and unaffected by emicizumab are shown in Table 1 below. Due to its long half-life, these effects on coagulation assays may persist for up to 6 months after the last dose (see section 5.2).

**Table 1 Coagulation test results affected and unaffected by emicizumab**

Results Affected by emicizumab	Results Unaffected by emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activated partial thromboplastin time (aPTT)</li> <li>- Bethesda assays (clotting-based) for FVIII inhibitor titers</li> <li>- One-stage, aPTT-based, single-factor assays</li> <li>- aPTT-based activated protein C resistance (APC-R)</li> <li>- Activated clotting time (ACT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bethesda assays (bovine chromogenic) for FVIII inhibitor titers</li> <li>- Thrombin time (TT)</li> <li>- One-stage, prothrombin time (PT)-based, single-factor assays</li> <li>- Chromogenic-based single-factor assays other than FVIII<sup>1</sup></li> <li>- Immuno-based assays (e.g. ELISA, turbidimetric methods)</li> <li>- Genetic tests of coagulation factors (e.g. Factor V Leiden, Prothrombin 20210)</li> </ul>

<sup>1</sup>For important considerations regarding FVIII chromogenic activity assays, see section 4.4.

#### Paediatric population

There are no data in children < 1 year of age. The developing hemostatic system in neonates and infants is dynamic and evolving, and the relative concentrations of pro- and anticoagulant proteins in these patients should be taken into consideration when making a benefit-risk assessment, including potential risk of thrombosis (e.g. central venous catheter-related thrombosis).

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No adequate or well-controlled drug-drug interaction studies have been conducted with emicizumab.

Clinical experience indicates a drug interaction exists with emicizumab and aPCC (see sections 4.4 and 4.8).

There is a possibility for hypercoagulability with rFVIIa or FVIII with emicizumab based on preclinical experiments. Emicizumab increases coagulation potential, therefore the FVIIa or FVIII dose required to achieve hemostasis may be lower than when used without Hemlibra prophylaxis.

In case of thrombotic complication, the physician should consider discontinuing rFVIIa or FVIII and interrupt Hemlibra prophylaxis as clinically indicated. Further management should be tailored to the individual clinical circumstances.

- Decision about dose modifications should take into account the half-life of medications; specifically, interruption of emicizumab may not have an immediate effect.
- Monitoring using a FVIII chromogenic assay may guide the administration of coagulation factors, and testing for thrombophilic traits may be considered.

Experience with concomitant administration of anti-fibrinolytics with aPCC or rFVIIa in patients receiving Hemlibra prophylaxis is limited. However, the possibility of thrombotic events should be considered when systemic anti-fibrinolytics are used in combination with aPCC or rFVIIa in patients receiving emicizumab.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Women of childbearing potential/Contraception

Women of childbearing potential receiving Hemlibra should use effective contraception during, and for at least 6 months after cessation of Hemlibra treatment (see section 5.2).

## Pregnancy

There are no clinical studies of emicizumab use in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with Hemlibra. It is not known whether emicizumab can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Hemlibra should be used during pregnancy only if the potential benefit for the mother outweighs the potential risk to the fetus taking into account that, during pregnancy and after parturition, the risk for thrombosis is increased and that several pregnancy complications are linked to an increased risk for disseminated intravascular coagulation (DIC).

## Breast-feeding

It is not known whether emicizumab is excreted in human milk. No studies have been conducted to assess the impact of emicizumab on milk production or its presence in breast milk. Human IgG is known to be present in human milk. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Hemlibra therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

## Fertility

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). No fertility data are available in humans. Thus, the effect of emicizumab on male and female fertility is unknown.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Hemlibra has no influence on the ability to drive and use machines.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The overall safety profile of Hemlibra is based on data from clinical trials and post-marketing surveillance. The most serious adverse drug reactions (ADRs) reported from the clinical trials with Hemlibra were thrombotic microangiopathy (TMA) and thrombotic events, including cavernous sinus thrombosis (CST) and superficial vein thrombosis contemporaneous with skin necrosis (see below and section 4.4).

The most common ADRs reported in  $\geq 10\%$  of patients treated with at least one dose of Hemlibra were: injection site reactions (20 %), arthralgia (15 %) and headache (14 %).

In total three patients (0.8 %) in the clinical trials receiving Hemlibra prophylaxis withdrew from treatment due to ADRs, which were TMA, skin necrosis contemporaneous with superficial thrombophlebitis, and headache.

#### Tabulated list of adverse drug reactions

The following adverse drug reactions (ADRs) are based on data from post-marketing surveillance and pooled data from four phase III clinical trials (adult and adolescent studies [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3, and BO39182 – HAVEN 4] and a paediatric study BH29992 - HAVEN 2)], in which a total of 373 male patients with haemophilia A received at least one dose of Hemlibra as routine prophylaxis. Two hundred and sixty-six (71 %) of the clinical trial participants were adults, 47(13 %) were adolescents ( $\geq 12$  to  $< 18$  years), 55 (15 %) were children ( $\geq 2$  to  $< 12$  years) and five (1 %) were infants and toddlers (1 month to  $< 2$  years). The median duration of exposure across the studies was 33 weeks (range: 0.1 to 94.3 weeks).

ADRs from the phase III clinical trials and post-marketing surveillance are listed by MedDRA system

organ class (Table 2). The corresponding frequency categories for each ADR are based on the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from the available data).

**Table 2 Summary of adverse drug reactions from pooled HAVEN clinical trials and post-marketing surveillance with Hemlibra**

System Organ Class (SOC)	Adverse reactions (preferred term, MedDRA)	Frequency
Blood and lymphatic system disorders	Thrombotic microangiopathy	Uncommon
Nervous system disorders	Headache	Very common
Vascular disorders	Thrombophlebitis superficial	Uncommon
	*Cavernous sinus thrombosis	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin necrosis	Uncommon
	Angioedema	Uncommon
	Urticaria	Common
	Rash	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Very common
	Myalgia	Common
General disorders and administration site conditions	Injection site reaction	Very common
	Pyrexia	Common
*Vascular disorders is a secondary SOC for cavernous sinus thrombosis.		

#### Description of selected adverse drug reactions

##### *Thrombotic microangiopathy*

In pooled phase III clinical trials, thrombotic microangiopathy (TMA) events were reported in less than 1 % of patients (3/373) and in 9.7 % of patients (3/31) who received at least one dose of aPCC while being treated with emicizumab. All 3 TMAs occurred when on average a cumulative amount of  $> 100$  U/Kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more was administered during a treatment event (see section 4.4). Patients presented with thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and acute kidney injury, without severe deficiencies in ADAMTS13 activity. One patient resumed Hemlibra following resolution of TMA without recurrence.

##### *Thrombotic events*

In pooled phase III clinical trials, serious thrombotic events were reported in less than 1 % of patients (2/373) and in 6.5 % of patients (2/31) who received at least one dose of aPCC while being treated with emicizumab. Both serious thrombotic events occurred when on average a cumulative amount of  $> 100$  U/Kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more was administered during a treatment event. One patient resumed Hemlibra following resolution of the thrombotic event without recurrence (see section 4.4).

There were 82 instances of aPCC treatment\* in patients receiving Hemlibra prophylaxis, of which eight instances (10%) consisted of on average a cumulative amount of >100 U/kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more; two of the eight instances were associated with thrombotic events and three of the eight instances were associated with TMA (Table 3). No TMA or thrombotic events were associated with the remaining instances of aPCC treatment. Of all instances of aPCC treatment, 68 % consisted of only one infusion < 100 U/kg.

**Table 3 Characterisation of aPCC treatment\* in the pooled phase III clinical studies**

Duration of aPCC treatment	Average cumulative amount of aPCC over 24 hours (U/kg/24 hours)		
	<50	50–100	>100
<24 hours	9	47	13
24-48 hours	0	3	1 <sup>b</sup>
>48 hours	1	1	7 <sup>a,a,a,b</sup>

\* 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. Includes all instances of aPCC treatment excluding those in the first 7 days and those that occurred 30 days after the discontinuation of Hemlibra.

<sup>a</sup> Thrombotic microangiopathy

<sup>b</sup> Thrombotic event

### *Injection site reactions*

Injection site reactions (ISRs) were reported very commonly (20 %) from clinical trials. All ISRs observed in the Hemlibra clinical trials were reported as being non-serious and mild to moderate in intensity, and 95 % resolved without treatment. The most commonly reported ISR symptoms were injection site erythema (11 %), injection site pain (4 %) and injection site pruritus (3 %).

### Paediatric population

The paediatric population studied comprises a total of 107 patients, of which 5 (5 %) were infants and toddlers (1 month to less than 2 years of age), 55 (51 %) were children (from 2 to less than 12 years of age) and 47 (44 %) were adolescents (from 12 to less than 18 years old). The safety profile of Hemlibra was overall consistent between infants, children, adolescents, and adults.

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#).

## **4.9 Overdose**

There is limited experience with overdose of Hemlibra.

### Symptoms

Accidental overdose may result in hypercoagulability.



## Management

Patients who receive an accidental overdose should immediately contact their physician and be monitored closely.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: antihemorrhagics, other systemic hemostatics; ATC code: B02BX06

#### Mechanism of action

Emicizumab is a humanized monoclonal modified immunoglobulin G4 (IgG4) antibody with a bispecific antibody structure.

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

Emicizumab has no structural relationship or sequence homology to factor VIII and, as such, does not induce or enhance the development of direct inhibitors to factor VIII.

#### *Pharmacodynamics*

Prophylactic therapy with Hemlibra shortens the aPTT and increases the reported factor VIII activity (using a chromogenic assay with human coagulation factors). These two pharmacodynamic markers do not reflect the true haemostatic effect of emicizumab *in vivo* (aPTT is overly shortened and reported factor VIII activity may be overestimated) but provide a relative indication of the pro-coagulant effect of emicizumab.

#### Clinical efficacy and safety

The efficacy of Hemlibra for routine prophylaxis in patients with hemophilia A with or without FVIII inhibitors was evaluated in four clinical studies (three adult and adolescent studies [HAVEN 3, HAVEN 1, and HAVEN 4] and a paediatric study [HAVEN 2]).

#### **Clinical studies in adults and adolescents**

*Patients (aged  $\geq 12$  years old and  $> 40$  kg) with hemophilia A without FVIII inhibitors (Study BH30071 – HAVEN 3)*

The HAVEN 3 study was a randomized, multicenter, open-label, phase III clinical study in 152 adult and adolescent males (aged  $\geq 12$  years and  $> 40$  kg) with severe hemophilia A without FVIII inhibitors who previously received either episodic (“on demand”) or prophylactic treatment with FVIII. Patients received subcutaneous Hemlibra, 3 mg/kg once weekly for the first four weeks followed by either 1.5 mg/kg once weekly (Arms A and D) or 3 mg/kg every two weeks (Arm B) thereafter, or no prophylaxis (Arm C). Patients in Arm C could switch to Hemlibra (3 mg/kg every two weeks) after completing at least 24 weeks without prophylaxis. For Arms A and B dose up-titration to 3 mg/kg weekly was allowed after 24 weeks for patients who experienced two or more qualified bleeds (i.e., spontaneous and clinically significant bleeds occurring at steady state). Arm D patients could up-titrate after the second qualifying bleed. At the time of the primary analysis, five patients underwent up-titration of their maintenance dose.

Eighty-nine patients previously treated with episodic (“on demand”) FVIII were randomized in a 2:2:1 ratio to receive Hemlibra either once weekly (Arm A; N = 36), every two weeks (Arm B; N = 35) or no prophylaxis (Arm C; N = 18), with stratification by prior 24-week bleed rate ( $< 9$  or  $\geq 9$ ). Sixty-

three patients previously treated with prophylactic FVIII were enrolled into Arm D to receive Hemlibra (1.5 mg/kg once weekly).

The primary objective of the study was to evaluate in patients previously treated with episodic FVIII the efficacy of prophylactic Hemlibra weekly (Arm A) or every two weeks (Arm B) compared to no prophylaxis (Arm C) based on the number of bleeds requiring treatment with coagulation factors (see Table 4). Other objectives of the study included evaluation of the randomized comparison of Arms A or B and Arm C for the efficacy of Hemlibra prophylaxis in reducing the number of all bleeds, spontaneous bleeds, joint bleeds, and target joint bleeds (see Table 4), as well as assessing patient treatment preference using a preference survey.

The efficacy of Hemlibra prophylaxis was also compared with previous prophylactic FVIII treatment (Arm D) in patients who had participated in a non-interventional study (NIS) prior to enrollment (see Table 5). Only patients from the NIS were included in this comparison, because bleed and treatment data were collected with the same level of granularity as used in HAVEN 3. The NIS is an observational study with the main objective of capturing detailed clinical data on the bleeding episodes and haemophilia medication use of patients with haemophilia A outside of an interventional trial setting.

*Patients (aged  $\geq 12$  years old) with haemophilia A with factor VIII inhibitors (Study BH29884 – HAVEN 1)*

The HAVEN 1 study was a randomised, multicentre, open-label clinical study in 109 adolescent and adult males (aged  $\geq 12$  years old) with haemophilia A with factor VIII inhibitors who had previously received either episodic or prophylactic treatment with bypassing agents (aPCC and rFVIIa). In the study, patients received weekly Hemlibra prophylaxis (Arms A, C, and D) — 3 mg/kg once weekly for four weeks followed by 1.5 mg/kg once weekly thereafter — or no prophylaxis (Arm B). Patients randomized to Arm B could switch to Hemlibra prophylaxis after completing at least 24 weeks without prophylaxis. Dose up-titration to 3 mg/kg once weekly was allowed after 24 weeks on Hemlibra prophylaxis for patients who experienced two or more qualified bleeds (i.e. spontaneous and verified clinically significant bleeds occurring at steady state). At the time of the primary analysis, 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 randomised 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  $\geq 9$ ).

Forty-nine patients previously treated with prophylactic bypassing agents were enrolled in Arm C to receive Hemlibra prophylaxis. Seven patients previously treated with episodic (“on-demand”) bypassing agents who had participated in the NIS prior to enrolment but were unable to enroll in HAVEN 1 prior to the closure of Arms A and B were enrolled in Arm D to receive Hemlibra prophylaxis.

The primary objective of the study was to evaluate, among patients previously treated with episodic (“on-demand”) bypassing agents, the treatment effect of weekly Hemlibra prophylaxis compared with no prophylaxis (Arm A vs. Arm B) on the number of bleeds requiring treatment with coagulation factors over time (minimum of 24 weeks or date of discontinuation) (see Table 6). Other secondary objectives of the randomised comparison of Arms A and B were the efficacy of weekly Hemlibra prophylaxis in reducing the number of all bleeds, spontaneous bleeds, joint bleeds and target joint bleeds (see Table 6), as well as assessing patients’ HRQoL and health status (see Tables 9 and 10). The mean exposure time (+SD) for all patients on study was 21.38 weeks (12.01). For each treatment arm, the mean exposure times (+SD) were 28.86 weeks (8.37) for Arm A, 8.79 (3.62) for Arm B, 21.56 (11.85) for Arm C and 7.08 (3.89) for Arm D. One patient in Arm A withdrew from study prior to initiation of Hemlibra.

The study also evaluated the efficacy of weekly Hemlibra prophylaxis compared with previous episodic (on-demand) and prophylactic bypassing agents (separate comparisons) in patients who had participated in the NIS prior to enrolment (Arms A and C, respectively) (see Table 7).

*Patients (aged  $\geq 12$  years old) with haemophilia A with or without factor VIII inhibitors (Study BO39182 – HAVEN 4)*

Hemlibra was investigated in a single arm, multicenter, phase III clinical study in 41 adult and adolescent males (aged  $\geq 12$  years and  $> 40$  kg) who have hemophilia A with FVIII inhibitors or severe hemophilia A without FVIII inhibitors who previously received either episodic (“on demand”) or prophylactic treatment with bypassing agents or FVIII. Patients received Hemlibra prophylaxis – 3 mg/kg once weekly for four weeks followed by 6 mg/kg every four weeks thereafter. The primary objective of the study was to evaluate the efficacy of Hemlibra prophylaxis given every four weeks in maintaining adequate bleed control, based on treated bleeds. Other objectives were to evaluate the clinical efficacy of Hemlibra prophylaxis on all bleeds, treated spontaneous bleeds, treated joint bleeds and treated target joint bleeds (see Table 8). Patient treatment preference was also assessed using a preference survey.

### ***Adults and Adolescents Efficacy Results***

#### ***HAVEN 3***

The efficacy results of Hemlibra prophylaxis compared with no prophylaxis with respect to rate of treated bleeds, all bleeds, treated spontaneous bleeds, treated joint bleeds, and treated target joint bleeds are shown in Table 4.

**Table 4 HAVEN 3 study: Annualised Bleed Rate for Hemlibra prophylaxis arm versus no prophylaxis arm in patients  $\geq 12$  years of age without factor VIII inhibitors**

<b>Endpoint</b>	<b>Arm C: No Prophylaxis (N = 18)</b>	<b>Arm A: Hemlibra 1.5 mg/kg weekly (N = 36)</b>	<b>Arm B: Hemlibra 3 mg/kg every 2 weeks (N = 35)</b>
<b>Treated Bleeds</b>			
ABR (95% CI)	38.2 (22.9; 63.8)	1.5 (0.9; 2.5)	1.3 (0.8; 2.3)
% reduction (RR), p-value	NA	96% (0.04), < 0.0001	97% (0.03), < 0.0001
% patients with 0 bleeds (95% CI)	0.0 (0.0; 18.5)	55.6 (38.1; 72.1)	60.0 (42.1; 76.1)
Median ABR (IQR)	40.4 (25.3; 56.7)	0 (0; 2.5)	0 (0; 1.9)
<b>All Bleeds</b>			
ABR (95% CI)	47.6 (28.5; 79.6)	2.5 (1.6; 3.9)	2.6 (1.6; 4.3)
% reduction (RR), p-value	NA	95% (0.05 <0.0001	94% (0.06), <0.0001
% patients with 0 bleeds (95% CI)	0 (0.0;18.5)	50 (32.9; 67.1)	40 (23.9; 57.9)

Endpoint	Arm C: No Prophylaxis (N = 18)	Arm A: Hemlibra 1.5 mg/kg weekly (N = 36)	Arm B: Hemlibra 3 mg/kg every 2 weeks (N = 35)
<b>Treated Spontaneous Bleeds</b>			
ABR (95% CI)	15.6 (7.6; 31.9)	1.0 (0.5; 1.9)	0.3 (0.1; 0.8)
% reduction (RR), p-value	NA	94% (0.06), <0.0001	98% (0.02), <0.0001
% patients with 0 bleeds (95% CI)	22.2 (6.4; 47.6)	66.7 (49.0; 81.4)	88.6 (73.3; 96.8)
<b>Treated Joint Bleeds</b>			
ABR (95% CI)	26.5 (14.67; 47.79)	1.1 (0.59; 1.89)	0.9 (0.44; 1.67)
% reduction (RR), p-value	NA	96% (0.04), <0.0001	97% (0.03), <0.0001
% patients with 0 bleeds (95% CI)	0 (0; 18.5)	58.3 (40.8; 74.5)	74.3 (56.7; 87.5)
<b>Treated Target Joint Bleeds</b>			
ABR (95% CI)	13.0 (5.2; 32.3)	0.6 (0.3; 1.4)	0.7 (0.3; 1.6)
% reduction (RR), p-value	NA	95% (0.05), <0.0001	95% (0.05), <0.0001
% patients with 0 bleeds (95% CI)	27.8 (9.7; 53.5)	69.4 (51.9; 83.7)	77.1 (59.9; 89.6)
<p>Rate ratio, and confidence interval (CI) come from negative binomial regression (NBR) model and p-value from Stratified Wald test, comparing bleed rate between specified arms.</p> <p>Arm C: includes no prophylaxis period only.</p> <p>Bleed definitions adapted based on ISTH criteria.</p> <p>Treated bleeds = bleeds treated with FVIII</p> <p>All bleeds = bleeds treated and not treated with FVIII.</p> <p>Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.</p> <p>Patients exposed to emicizumab started with a loading dose of 3 mg/kg/week for 4 weeks.</p> <p>ABR= Annualised Bleed Rate; CI= confidence interval; RR= rate ratio; IQR= interquartile range, 25th percentile to 75th percentile, NA=Not Applicable</p>			

In the HAVEN 3 clinical study intra-patient analysis, Hemlibra prophylaxis resulted in a statistically significant ( $p < 0.0001$ ) reduction (68 %) in bleed rate for treated bleeds compared with previous FVIII prophylaxis collected in the NIS prior to enrollment (see Table 5).

**Table 5 HAVEN 3 study: Intra-patient comparison of Annualised Bleed Rate (treated bleeds) with Hemlibra prophylaxis versus previous FVIII prophylaxis**

Endpoint	Arm D NIS: Previous FVIII Prophylaxis (N = 48)	Arm D: Hemlibra 1.5 mg/kg weekly (N = 48)
Median Efficacy Period (weeks)	30.1	33.7
<b>Treated Bleeds</b>		
ABR (95% CI) a	4.8 (3.2; 7.1)	1.5 (1; 2.3)
% reduction (RR), p-value	68% (0.32), <0.0001	
% patients with zero bleeds (95% CI)	39.6 (25.8; 54.7)	54.2 (39.2; 68.6)
Median ABR (IQR)	1.8 (0; 7.6)	0 (0; 2.1)
<p>Rate ratio and confidence interval (CI) comes from negative binomial regression (NBR) model and p-value from Stratified Wald test, comparing ABR between specified arms.</p> <p>Intra-patient comparator data from the NIS. Only patients who participated in the NIS and in study HAVEN 3 are included.</p> <p>Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.</p> <p>Treated bleeds = bleeds treated with FVIII. Bleed definitions adapted based on ISTH criteria. ABR= Annualised Bleed Rate; CI= confidence interval; RR= rate ratio; IQR=interquartile range, 25th percentile to 75th percentile</p> <p>Although a higher adherence was observed with emicizumab prophylaxis than with prior FVIII prophylaxis, no difference in ABR in patients with <math>\geq 80\%</math> or <math>&lt; 80\%</math> compliant doses on FVIII prophylaxis according to standard label requirements could be identified (data to be interpreted with caution due to small sample sizes).</p> <p>Due to the short half-life of FVIII, no carryover effect is assumed after it's discontinuation.</p> <p>Only the first five emicizumab doses had to be administered under supervision to ensure safety and injection technique proficiency. Similar to FVIII prophylaxis, self administration at home was allowed for all subsequent emicizumab doses.</p> <p>All patients were treated by hemophilia experts who confirmed that adequate FVIII prophylaxis was administered to patients included in the intra-patient comparison, supporting equivalent usual prophylaxis care across sites and patients.</p>		

### HAVEN 1

The efficacy results of Hemlibra prophylaxis compared with no prophylaxis with respect to rate of treated bleeds, all bleeds, treated spontaneous bleeds, treated joint bleeds, and treated target joint bleeds are shown in Table 6.

**Table 6 HAVEN 1: Annualised Bleed Rate with Hemlibra prophylaxis arm versus no prophylaxis arm in patients ≥ 12 years of age with factor VIII inhibitors**

Endpoint	Arm B: no prophylaxis	Arm A: 1.5 mg/kg Hemlibra weekly
	N=18	N=35
<b>Treated bleeds</b>		
ABR (95% CI)	23.3 (12.33; 43.89)	2.9 (1.69; 5.02)
% reduction (RR), p-value	87% (0.13), < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	5.6 (0.1; 27.3)	62.9 (44.9; 78.5)
Median ABR (IQR)	18.8 (12.97;35.08)	0 (0; 3.73)
<b>All bleeds</b>		
ABR (95% CI)	28.3 (16.79; 47.76)	5.5 (3.58; 8.60)
% reduction (RR), p-value	80% (0.20), < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	5.6 (0.1; 27.3)	37.1 (21.5; 55.1)
<b>Treated spontaneous bleeds</b>		
ABR (95% CI)	16.8 (9.94; 28.30)	1.3 (0.73; 2.19)
% reduction (RR), p-value	92% (0.08), < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	11.1 (1.4; 34.7)	68.6 (50.7; 83.1)
<b>Treated joint bleeds</b>		
ABR (95% CI)	6.7 (1.99; 22.42)	0.8 (0.26; 2.20)
% reduction (RR), p-value	89% (0.11), 0.0050	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	50.0 (26.0; 74.0)	85.7 (69.7; 95.2)
<b>Treated target joint bleeds</b>		
ABR (95% CI)	3.0 (0.96; 9.13)	0.1 (0.03; 0.58)
% reduction (RR), p-value	95% (0.05), 0.0002	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	50.0 (26.0; 74.0)	94.3 (80.8; 99.3)
Rate ratio, and confidence interval (CI) come from negative binomial regression (NBR) model and p-value from Stratified Wald test, comparing bleed rate between specified arms. Arm B: includes no prophylaxis period only. Bleed definitions adapted based on ISTH criteria. Treated bleeds = bleeds treated with bypassing agents. All bleeds = bleeds treated and not treated with bypassing agents. Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated. Patients exposed to emicizumab started with a loading dose of 3 mg/kg/week for 4 weeks. ABR= Annualised Bleed Rate; CI= confidence interval; RR= rate ratio; IQR= interquartile range, 25 <sup>th</sup> percentile to 75 <sup>th</sup> percentile.		

In the HAVEN 1 intra-patient analysis, Hemlibra prophylaxis resulted in statistically significant (p = 0.0003) and clinically meaningful reduction (79 %) in bleed rate for treated bleeds compared with previous bypassing agent prophylaxis collected in the NIS prior to enrolment (see Table 7).

**Table 7 HAVEN 1: Intra-patient comparison of Annualised Bleed Rate (treated bleeds) with Hemlibra prophylaxis versus previous bypassing agent prophylaxis (NIS patients)**

Endpoint	Arm C <sub>NIS</sub> : previous bypassing agent prophylaxis	Arm C: Hemlibra 1.5 mg/kg weekly
	N=24	N=24
Treated bleeds		
ABR (95% CI)	15.7 (11.08; 22.29)	3.3 (1.33; 8.08)
% patients with 0 bleeds (95% CI)	12.5 (2.7; 32.4)	70.8 (48.9; 87.4)
Median ABR (IQR)	12.0 (5.73; 24.22)	0.0 (0.00; 2.23)
% reduction (RR), p-value	79% (0.21), 0.0003	
<p>Rate ratio and confidence interval (CI) comes from negative binomial regression (NBR) model and p-value from Stratified Wald test, comparing ABR between specified arms.</p> <p>Intra-patient comparator data from the NIS.</p> <p>Only patients who participated in the NIS and in study HAVEN 1 are included.</p> <p>Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.</p> <p>Treated bleeds = bleeds treated with bypassing agents.</p> <p>Bleed definitions adapted based on ISTH criteria.</p> <p>ABR= Annualised Bleed Rate; CI= confidence interval; RR= rate ratio; IQR=interquartile range, 25<sup>th</sup> percentile to 75<sup>th</sup> percentile</p> <p>Although a higher adherence was observed with emicizumab prophylaxis than with prior bypassing agent (BPA) prophylaxis, no difference in ABR in patients with ≥ 80% or &lt; 80% compliant doses on BPA prophylaxis according to standard label requirements could be identified (data to be interpreted with caution due to small sample sizes).</p> <p>Due to the short half-life of bypassing agents, no carryover effect is assumed after it's discontinuation.</p> <p>Only the first five emicizumab doses had to be administered under supervision to ensure safety and injection technique proficiency. Similar to BPA prophylaxis, self administration at home was allowed for all subsequent emicizumab doses.</p>		

#### HAVEN 4

Primary analysis efficacy results of Hemlibra prophylaxis every four weeks with respect to rate of treated bleeds, all bleeds, treated spontaneous bleeds, treated joint bleeds, and treated target joint bleeds are shown in Table 8. Forty one patients  $\geq 12$  years old were evaluated for efficacy with a median observation time of 25.6 weeks (range: 24.1-29.4).

**Table 8 HAVEN 4: Annualised Bleed Rate with Hemlibra prophylaxis in patients  $\geq 12$  years of age with or without factor VIII inhibitors**

Endpoints	Hemlibra 6mg/kg Q4W		
	<sup>a</sup> ABR (95% CI)	<sup>b</sup> Median ABR (IQR)	% Zero Bleeds (95%CI)
N	41	41	41
Treated Bleeds	2.4 (1.4; 4.3)	0.0 (0.0; 2.1)	56.1 (39.7; 71.5)
All Bleeds	4.5 (3.1; 6.6)	2.1 (0.0; 5.9)	29.3 (16.1; 45.5)
Treated Spontaneous Bleeds	0.6 (0.3; 1.5)	0.0 (0.0; 0.0)	82.9 (67.9; 92.8)
Treated Joint Bleeds	1.7 (0.8; 3.7)	0.0 (0.0; 1.9)	70.7 (54.5; 83.9)
Treated Target Joint Bleeds	1.0 (0.3; 3.3)	0.0 (0.0; 0.0)	85.4 (70.8; 94.4)
<sup>a</sup> Calculated with negative binomial regression (NBR) model <sup>b</sup> Calculated ABR Bleed definitions adapted based on ISTH criteria Treated bleeds: bleeds treated with FVIII or rFVIIa All bleeds: bleeds treated and not treated with FVIII or rFVIIa Patients exposed to emicizumab started with a loading dose of 3mg/kg/week for 4 weeks. ABR=Annualized Bleed Rate, CI=confidence interval; IQR=interquartile range; 25 <sup>th</sup> percentile to 75 <sup>th</sup> percentile ; Q4W=once every four week prophylaxis			

#### ***Adults and Adolescents Health-Related outcome measures***

The HAVEN adult and adolescent clinical studies evaluated patient-reported hemophilia-related quality of life outcomes with the Haemophilia-Specific Quality of Life (Haem-A-QoL) questionnaire for adults ( $\geq 18$  years) and its adolescent version (Haemo-QoL-SF, for 8 to  $<18$  years), the Physical Health Score (i.e. painful swellings, presence of joint pain, pain with movement, difficulty walking far and needing more time to get ready) and Total Score (summary of all scores) were protocol defined endpoints of interest. To measure change in health status, the Index Utility Score (IUS) and the Visual Analog Scale (VAS) from the EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire (EQ-5D-5L) was examined.

#### ***HAVEN 1 health-related outcomes***

In this study baseline Total Scores (mean = 41.14 and 44.58, respectively) and Physical Health scale scores (mean = 52.41 and 57.19, respectively) were similar for Hemlibra prophylaxis and no prophylaxis. Table 9 provides a summary of the comparison between the Hemlibra prophylaxis arm (Arm A) and the no prophylaxis arm (Arm B) on the Haem-A-QoL Total Score and Physical Health scale after 24 weeks of treatment adjusting for baseline. Weekly Hemlibra prophylaxis showed a statistically significant and clinically meaningful improvement compared with no prophylaxis in the pre-specified endpoints of Haem-A-QoL Physical Health Scale score at the Week 25 assessment.



**Table 9 HAVEN 1: Change in Haem-A-QoL Physical Health and Total score with Hemlibra prophylaxis versus no prophylaxis in patients  $\geq 18$  years with factor VIII inhibitors**

Haem-A-QoL at week 25	Arm B: no prophylaxis (N=14)	Arm A: Hemlibra 1.5 mg/kg weekly (N=25)
Physical health score (range 0 to 100)		
Adjusted mean	54.17	32.61
Difference in adjusted means (95% CI)	21.55 (7.89, 35.22)	
p-value	0.0029	
Total score (range 0 to 100)		
Adjusted mean	43.21	29.2
Difference in adjusted means (95% CI)	14.01 (5.56, 22.45)	
Arm B: includes no prophylaxis period only. Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated. Patients exposed to emicizumab started with a loading dose of 3 mg/kg/week for 4 weeks. Haem-A_QoL scales range from 0 to 100; lower scores are reflective of better HRQoL. Clinically meaningful difference: Total score: 7 points; Physical Health: 10 points. Analyses are based on data from individuals who provided responses at both baseline and Week 25 assessments.		

#### *HAVEN 1 Health Status Outcomes*

Table 10 provides a summary of the comparison between the Hemlibra prophylaxis arm (Arm A) and the no prophylaxis arm (Arm B) on the EQ-5D-5L index utility scale and visual analog scale after 24 weeks of treatment adjusting for baseline.

**Table 10 HAVEN 1: EQ-5D-5L scores in patients  $\geq 12$  years at week 25**

EQ-5D-5L scores after 24 weeks	Arm B: no prophylaxis (N=16)	Arm A: Hemlibra 1.5 mg/kg weekly (N=29)
<b>Visual Analogue Scale</b>		
Adjusted mean	74.36	84.08
Difference in adjusted means (95% CI)	-9.72 (-17.62, -1.82)	
<b>Index Utility Score</b>		
Adjusted mean	0.65	0.81
Difference in adjusted means (95% CI)	-0.16 (-0.25, -0.07)	
<p>Arm B: includes no prophylaxis period only. Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated. Patients exposed to emicizumab started with a loading dose of 3 mg/kg/week for 4 weeks. Higher scores indicate better quality of life.</p> <p>Clinically meaningful difference: VAS: 7 points, Index Utility Score: 0.07 points</p> <p>Analyses are based on data from individuals who provided responses at both baseline and Week 25 assessments.</p>		

### **Clinical study in paediatric patients**

*Paediatric patients (age < 12 years old, or 12 to 17 years old weighing < 40 kg) with haemophilia A with factor VIII inhibitors (Study BH29992 – HAVEN 2)*

Hemlibra weekly prophylaxis was evaluated in a single-arm, multicentre, open-label clinical study in paediatric patients (age < 12 years old, or 12 to 17 years old weighing < 40 kg) with haemophilia A with factor VIII 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 pharmacokinetics, safety, and efficacy including the efficacy of weekly Hemlibra prophylaxis compared with previous episodic and prophylactic bypassing agent treatment in patients who had participated in the NIS prior to enrolment (intra-patient comparison).

### ***HAVEN 2 paediatric Efficacy Results (Interim Analysis)***

At the time of the interim analysis, efficacy was evaluated in 59 patients who were < 12 years old and had been receiving weekly Hemlibra prophylaxis for at least 12 weeks, including four patients aged < 2 years old, 17 patients aged 2 to < 6 years, 38 patients aged 6 to < 12 years old. Annualized bleed rate and percent of patients with zero bleeds were calculated (see Table 11). The median observation time for these patients was 29.6 weeks (range: 18.4 to 63.0 weeks).

**Table 11 HAVEN 2: Overview of efficacy (interim analysis)**

Endpoint	<sup>a</sup> ABR (95% CI) <sup>b</sup> N = 59	<sup>c</sup> Median ABR (IQR) <sup>b</sup> N = 59	% Zero Bleeds (95% CI) <sup>b</sup> N = 59
Treated bleeds	0.3 (0.1; 0.5)	0 (0; 0)	86.4 (75; 94)
All bleeds	3.8 (2.2; 6.5)	0 (0; 3.4)	55.9 (42.4; 68.8)
Treated spontaneous bleeds	0 (0; 0.2)	0 (0; 0)	98.3 (90.9; 100)
Treated joint bleeds	0.2 (0.1; 0.4)	0 (0; 0)	89.8 (79.2; 96.2)
Treated target joint bleeds	0.1 (0; 0.7)	0 (0; 0)	96.6 (88.3; 99.6)
ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile a Calculated with negative binomial regression (NBR) model. b Efficacy data from treated patients aged < 12 years who had been on study HAVEN 2 for at least 12 weeks (N = 59), as the study aimed to primarily investigate treatment effect based on age. b Calculated ABR Bleed definitions adapted based on ISTH criteria. Treated bleeds: bleeds treated with bypassing agents. All bleeds: bleeds treated and not treated with bypassing agents. Patients exposed to emicizumab started with a loading dose of 3 mg/kg/week for 4 weeks.			

In the intra-patient analysis, Hemlibra weekly prophylaxis resulted in a clinically meaningful reduction (98 %) in treated bleed rate in 18 paediatric patients who had at least 12 weeks of Hemlibra prophylaxis compared to their bleed rate collected in the NIS prior to enrolment (Table 12).

**Table 12 HAVEN 2: Intra-patient comparison of Annualised Bleed Rate (treated bleeds) with Hemlibra prophylaxis versus previous bypassing agent prophylaxis**

Endpoint	Previous bypassing agent treatment* (N = 18)	Hemlibra prophylaxis (N = 18)
<b>Treated bleeds</b>		
ABR (95% CI)	19.8 (15.3; 25.7)	0.4 (0.15; 0.88)
% reduction (RR)	98% (0.02)	
% patients with zero bleeds (95% CI)	5.6 (0.1; 27.3)	77.8 (52.4; 93.6)
Median ABR (IQR)	16.2 (11.49; 25.78)	0 (0; 0)
<p>* Previous prophylactic treatment for 15 of the 18 patients; previous episodic (on-demand) treatment for 3 subject</p> <p>Rate ratio and confidence interval (CI) comes from negative binomial regression (NBR) model and p-value from Stratified Wald test, comparing ABR between specified arms.</p> <p>Intra-patient comparator data from the NIS.</p> <p>Only patients who participated in the NIS and in study HAVEN 2 are included.</p> <p>Bleed definitions adapted based on ISTH criteria.</p> <p>Treated bleeds: bleeds treated with bypassing agents.</p> <p>Patients exposed to emicizumab started with a loading dose of 3 mg/kg/week for 4 weeks.</p> <p>ABR= Annualised Bleed Rate; CI= confidence interval; RR= rate ratio; IQR=interquartile range, 25<sup>th</sup> percentile to 75<sup>th</sup> percentile</p> <p>Although a higher adherence was observed with emicizumab prophylaxis than with prior bypassing agent (BPA) prophylaxis, no difference in ABR in patients with <math>\geq 80\%</math> or <math>&lt; 80\%</math> compliant doses on BPA prophylaxis according to standard label requirements could be identified (data to be interpreted with caution due to small sample sizes).</p> <p>Due to the short half-life of bypassing agents, no carryover effect is assumed after it's discontinuation.</p> <p>Only the first five emicizumab doses had to be administered under supervision to ensure safety and injection technique proficiency. Similar to BPA prophylaxis, self administration at home was allowed for all subsequent emicizumab doses.</p>		

### ***Pediatric Health-Related Outcomes Results***

#### ***HAVEN 2 Health-Related Outcomes***

In HAVEN 2, HRQoL for patients aged  $\geq 8$  to  $< 12$  years was evaluated at week 25 based on the Haemo-QoL-SF questionnaire for children (see Table 13). The Haemo-QoL-SF is a valid and reliable measure of HRQoL. HRQoL for patients aged  $< 12$  years was also evaluated at week 25 based on the Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden questionnaire completed by caregivers (see Table 13). The Adapted InhibQoL is a valid and reliable measure of HRQoL.

**Table 13 HAVEN 2: Change from baseline to week 25 in the Physical Health score of patients (< 12 years of age) following treatment with Hemlibra prophylaxis as reported by patients and caregivers**

	<b>Haemo-QoL-SF</b>
<b>Physical health score (range 0 to 100)<sup>a</sup></b>	
Mean baseline score (95% CI) (n = 18)	29.5 (16.4 – 42.7)
Mean change from baseline (95% CI) (n = 15)	-21.7 (-37.1 - -6.3)
	<b>Adapted InhibQoL with aspects of caregiver burden</b>
<b>Physical health score (range 0 to 100)<sup>a</sup></b>	
Mean baseline score (95% CI) (n = 54)	37.2 (31.5 – 42.8)
Mean change from baseline (95% CI) (n = 43)	-32.4 (-38.6 - -26.2)
<sup>a</sup> Lower scores (negative change scores) are reflective of better functioning. Analyses are based on data from individuals who provided responses at both baseline and Week 25 assessments.	

There is limited experience with bypassing agent or FVIII use during surgeries and procedures. Bypassing agent or FVIII use during surgeries and procedures was determined by the investigator.

In the event of breakthrough bleeding, patients receiving emicizumab prophylaxis should be managed with available therapies. For bypassing agent guidance refer to section 4.4.

#### Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for an immune response in patients treated with emicizumab. A total of 398 patients were tested for anti-emicizumab antibodies in the HAVEN 1-4 clinical trials. Less than 5 % of patients tested positive for anti-emicizumab antibodies and < 1 % of patients had anti-emicizumab antibodies with neutralizing potential (based on declining pharmacokinetics). Loss of efficacy was reported in 1 out of 398 patients. .

In case of clinical signs of loss of efficacy, a change of treatment should be considered.

#### Elderly population

Use of Hemlibra in patients aged 65 and over with haemophilia A is supported by adult and adolescent studies HAVEN 1, HAVEN 3, and HAVEN 4. Based on limited data, there is no evidence to suggest a difference in efficacy or safety in patients aged 65 years or above.

### **5.2 Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetics of emicizumab was determined via non-compartmental analysis in healthy subjects and using a population pharmacokinetic analysis on a database composed of 389 patients with haemophilia A.

#### Absorption

Following subcutaneous administration in haemophilia A patients, the absorption half-life was 1.6 days.

Following multiple subcutaneous administrations of 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks in haemophilia A patients, mean ( $\pm$ SD) trough plasma concentrations of emicizumab achieved 52.6 $\pm$ 13.6  $\mu$ g/mL at Week 5.

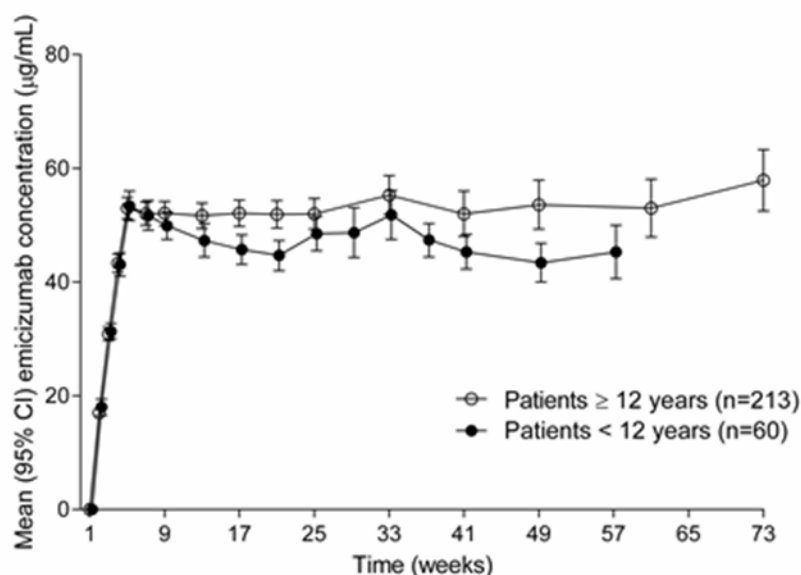
The predicted mean ( $\pm$ SD)  $C_{\text{trough}}$ , and  $C_{\text{max}}$  and ratios of  $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$  at steady- state for the recommended maintenance doses of 1.5 mg/kg once weekly, 3 mg/kg every two weeks or 6 mg/kg every four weeks are shown in Table 14 .

**Table 14 Mean ( $\pm$  SD) steady-state emicizumab concentrations**

Parameters	Maintenance dose		
	1.5 mg/kg once weekly	3 mg/kg every two weeks	6 mg/kg every four weeks
$C_{\text{max, ss}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	54.9 $\pm$ 15.9	58.1 $\pm$ 16.5	66.8 $\pm$ 17.7
$C_{\text{avg, ss}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	53.5 $\pm$ 15.7	53.5 $\pm$ 15.7	53.5 $\pm$ 15.7
$C_{\text{trough, ss}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	51.1 $\pm$ 15.3	46.7 $\pm$ 16.9	38.3 $\pm$ 14.3
$C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ ratio	1.08 $\pm$ 0.03	1.26 $\pm$ 0.12	1.85 $\pm$ 0.46
$C_{\text{avg, ss}}$ = average concentration at steady state; $C_{\text{max, ss}}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{\text{trough, ss}}$ = trough concentration at steady state; QW = once weekly; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks. Pharmacokinetic parameters derived from the population PK model.			

Similar PK profiles were observed following once weekly dosing (3 mg/kg/week for 4 weeks followed by 1.5 mg/kg/week) in adults/adolescents ( $\geq 12$  years) and children ( $< 12$  years) (see Figure 1).

**Figure 1: Mean ( $\pm$ 95% CI) plasma emicizumab concentration versus time profiles for patients  $\geq 12$  years (studies HAVEN 1 and HAVEN 3) compared with patients  $< 12$  years (study HAVEN 2)**



In healthy subjects, the absolute bioavailability following subcutaneous administration of 1 mg/kg was between 80.4% and 93.1% depending on the injection site. Similar pharmacokinetic profiles were observed following subcutaneous administration in the abdomen, upper arm, and thigh. Emicizumab can be administered interchangeably at these anatomical sites (see section 4.2).

### Distribution

Following a single intravenous dose of 0.25 mg/kg emicizumab in healthy subjects, the volume of distribution at steady state was 106 mL/kg (i.e. 7.4 L for a 70-kg adult).

The apparent volume of distribution (V/F), estimated from the population PK analysis, in haemophilia A patients following multiple subcutaneous doses of emicizumab was 10.4 L.

### Metabolism

The metabolism of emicizumab has not been studied. IgG antibodies are mainly catabolised by lysosomal proteolysis and then eliminated from or reused by the body.

### Elimination

Following intravenous administration of 0.25 mg/kg in healthy subjects, the total clearance of emicizumab was 3.26 mL/kg/day (i.e. 0.228 L/d for a 70-kg adult) and the mean terminal half-life was 26.7 days.

Following single subcutaneous injection in healthy subjects, the elimination half-life was approximately 4 to 5 weeks.

Following multiple subcutaneous injections in haemophilia A patients, the apparent clearance was 0.272 L/day and the elimination apparent half-life was 26.8 days.

### Dose linearity

Emicizumab exhibited dose-proportional pharmacokinetics in patients with haemophilia A after the first dose of Hemlibra over a dose range from 0.3 to 6 mg/kg. The exposure ( $C_{avg, ss}$ ) of multiple doses is comparable between 1.5 mg/kg every week, 3mg/kg every 2 weeks and 6mg/kg dose every 4 weeks.

### Special populations

#### *Paediatric*

The effect of age on the pharmacokinetics of emicizumab was assessed in a population pharmacokinetic analysis which included 5 infants ( $\geq 1$  month to  $< 2$  years), 55 children (less than 12 years) and 50 adolescents (12 to  $< 18$  years) with haemophilia A. Age did not affect the pharmacokinetics of emicizumab in paediatric patients.

#### *Elderly*

The effect of age on the pharmacokinetics of emicizumab was assessed in a population pharmacokinetic analysis which included thirteen subjects aged 65 years and older (no subjects were older than 77 years of age). Relative bioavailability decreased with older age, but no clinically important differences were observed in the pharmacokinetics of emicizumab between subjects  $< 65$  years and subjects  $\geq 65$  years.

#### *Race*

Population pharmacokinetics analyses in patients with haemophilia A showed that race did not affect the pharmacokinetics of emicizumab. No dose adjustment is required for this demographic factor.

### *Renal impairment*

No dedicated studies of the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of emicizumab have been conducted.

Most of the patients with hemophilia A in the population pharmacokinetic analysis had normal renal function (N = 332; creatinine clearance [CL<sub>cr</sub>] ≥ 90 mL/min) or mild renal impairment (N = 27; CL<sub>cr</sub> of 60-89 mL/min). Mild renal impairment did not affect the pharmacokinetics of emicizumab. There are limited data available on the use of Hemlibra in patients with moderate renal impairment (only 2 patients with CL<sub>cr</sub> of 30-59 mL/min) and no data in patients with severe renal impairment. The impact of moderate and severe renal impairment on the pharmacokinetics of emicizumab cannot be concluded.

Emicizumab is a monoclonal antibody and is cleared via catabolism rather than renal excretion and a change in dose is not expected to be required for patients with renal impairment.

### *Hepatic impairment*

No dedicated studies on the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of emicizumab have been conducted. Most of the patients with haemophilia A in the population pharmacokinetic analysis had normal hepatic function (bilirubin and AST ≤ ULN, N = 300) or mild hepatic impairment (bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or bilirubin from 1.0 to 1.5 × ULN and any AST, N = 51). Only 6 patients had moderate hepatic impairment (1.5 × ULN < bilirubin ≤ 3 × ULN and any AST). Mild hepatic impairment did not affect the pharmacokinetics of emicizumab (see section 4.2). The safety and efficacy of emicizumab have not been specifically tested in patients with hepatic impairment. Patients with mild and moderate hepatic impairment were included in clinical trials. No data are available on the use of Hemlibra in patients with severe hepatic impairment.

Emicizumab is a monoclonal antibody and cleared via catabolism rather than hepatic metabolism and a change in dose is not expected to be required for patients with hepatic impairment.

### *Other special populations*

Modelling shows that less frequent dosing in patients with hypoalbuminemia and low body weight for their age results in lower emicizumab exposures; simulations indicate that these patients would still benefit from clinically meaningful bleed control. No patients with such characteristics were enrolled in clinical trials.

## **5.3 Preclinical safety data**

Preclinical data reveal no special hazards for humans based on studies of acute and repeated dose toxicity, including safety pharmacology endpoints and endpoints for reproductive toxicity.

### Fertility

Emicizumab did not cause any changes in the reproductive organs of male or female cynomolgus monkeys up to the highest tested dose of 30 mg/kg/week (equivalent to 11 times the human exposure at the highest dose of 3 mg/kg/week, based on AUC).

### Teratogenicity

No data are available with respect to potential side effects of emicizumab on embryo-foetal development.

### Injection site reactions

Reversible hemorrhage, perivascular mononuclear cell infiltration, degeneration/necrosis of subcutis and swelling of endothelium in the subcutis was noted in animals after subcutaneous injection.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

L-Arginine  
L-Histidine  
L-Aspartic acid  
Poloxamer 188  
Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

No incompatibilities between Hemlibra and polypropylene or polycarbonate syringes and stainless steel needles have been observed.

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

#### Unopened vial

##### Hemlibra 30 mg/mL solution for injection

2 years.

##### Hemlibra 150 mg/mL solution for injection

2 years.

Once removed from the refrigerator, unopened vials can be kept at room temperature (below 30°C) for up to 7 days.

After storage at room temperature, unopened vials may be returned to the refrigerator. If stored out of and then returned to refrigeration, the total combined time out of refrigeration should not exceed 7 days. The vials should never be exposed to temperatures above 30 °C. Vials that have been kept at room temperature for more than 7 days or exposed to temperatures above 30 °C should be discarded.

#### Pierced vial and filled syringe

From a microbiological point of view, once transferred from the vial to the syringe, the medicinal product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.



For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

## **6.5 Nature and contents of container**

### Hemlibra 30 mg/mL solution for injection

3 mL clear glass type I vial with butyl rubber stopper laminated with a fluoro-resin film and crimped with an aluminium cap fitted with a plastic flip-off disk. Each vial contains 30 mg emicizumab in 1 mL of solution for injection. Each carton contains one vial.

### Hemlibra 150 mg/mL solution for injection

3 mL clear glass type I vial with butyl rubber stopper laminated with a fluoro-resin film and crimped with an aluminium cap fitted with a plastic flip-off disk. Each vial contains 60 mg emicizumab in 0.4 mL of solution for injection. Each carton contains one vial.

3 mL clear glass type I vial with butyl rubber stopper laminated with a fluoro-resin film and crimped with an aluminium cap fitted with a plastic flip-off disk. Each vial contains 105 mg emicizumab in 0.7 mL of solution for injection. Each carton contains one vial.

3 mL clear glass type I vial with butyl rubber stopper laminated with a fluoro-resin film and crimped with an aluminium cap fitted with a plastic flip-off disk. Each vial contains 150 mg emicizumab in 1 mL of solution for injection. Each carton contains one vial.

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Hemlibra solution is a sterile, preservative-free, and ready to use solution for subcutaneous injection that does not need to be diluted.

Hemlibra should be inspected visually to ensure there is no particulate matter or discolouration prior to administration. Hemlibra is a colourless to slightly yellow solution. The solution should be discarded if particulate matter is visible or product is discoloured.

Do not shake.

Hemlibra solution for injection vials are for single-use only.

A syringe, a transfer needle and an injection needle are needed to withdraw Hemlibra solution from the vial and inject it subcutaneously.

### **Please see below recommended features:**

A 1 mL syringe should be used for an injection up to 1 mL of Hemlibra solution, whereas a 2 to 3 mL syringe should be used for an injection greater than 1 mL and up to 2 mL.

Refer to the Hemlibra “Instructions for Use” for handling instructions when combining vials in a syringe. Different Hemlibra vial concentrations (30 mg/mL and 150 mg/mL) should not be combined in a single injection to administer the prescribed dose.

### 1 mL syringe

Criteria: Transparent polypropylene or polycarbonate syringe with Luer-lock tip, graduation 0.01 mL.

### 2 to 3 mL syringe

Criteria: Transparent polypropylene or polycarbonate syringe with Luer-lock tip, graduation 0.1 mL.

### Transfer needle with filter

Criteria for transfer needle with filter: Stainless steel with Luer-lock connection, gauge 18 G, length 35 mm (1½"), containing a 5 µm filter and preferably with semi-blunted tip.

### Injection needle

Criteria: Stainless steel with Luer-lock connection, gauge 26 G (acceptable range: 25-27 gauge), length preferably 9 mm (3/8") or maximally 13 mm (½"), preferably including needle safety feature.

Please see section 4.2 and package leaflet (section 7 Instructions for Use), for additional information on administration.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml)  
EU/1/18/1271/002 (60 mg/0.4 ml)  
EU/1/18/1271/003 (105 mg/0.7 ml)  
EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 ml)

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 23 February 2018

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND  
MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.  
5-1, Ukima 5-Chome  
Kita-Ku, Tokyo  
115-8543  
Japan

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Roche Austria GmbH  
Engelhorngasse 3  
1211 Wien  
Austria

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

**B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription.

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING  
AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND  
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.
- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of Hemlibra in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational programme is aimed at increasing communication and medical and patient education around the important identified risks of thromboembolic events and thrombotic microangiopathy associated with the concomitant use of emicizumab and activated prothrombin complex concentrate (aPCC), and the important potential risk of life-threatening bleeding due to misinterpretation of the standard coagulation tests (unreliable in patients treated with emicizumab) and provide information on how to manage them.

The MAH shall ensure that in each Member State where Hemlibra is marketed, all healthcare professionals, patients/carers who are expected to prescribe, dispense or use Hemlibra, and laboratory professionals, have access to/are provided with the following educational package:

- Physician educational material
- Patient/Carer educational material
- Laboratory professionals educational material

**The physician educational material** should contain:

- The Summary of Product Characteristics
- Guide for healthcare professionals
- Patient alert card
- **The guide for healthcare professionals** shall contain the following key elements:
  - Brief introduction to emicizumab (chemical class, mode of action, pharmacodynamics and indication)
  - Relevant information (e.g. seriousness, severity, frequency, time to onset, reversibility as applicable) of the following safety concerns associated with the use of Hemlibra:
    - thromboembolic events associated with the concomitant use of emicizumab and activated prothrombin complex concentrate (aPCC),
    - thrombotic microangiopathy associated with the concomitant use of emicizumab and aPCC
    - life-threatening bleeding due to misinterpretation of the standard coagulation tests (unreliable in patients treated with emicizumab)
  - Guidance on the use of bypassing agents concomitantly with emicizumab, including the following information:
    - Treatment with prophylactic bypassing agents should be discontinued the day before starting emicizumab therapy;
    - Physicians should discuss with all patients and/or caregivers the exact dose and schedule of bypassing agents to use, if required while receiving emicizumab prophylaxis;

- Emicizumab increases the patient's coagulation potential and the dose and duration of treatment with bypassing agents may require adjustment depending on the location and extent of bleeding and on the patient's clinical conditions;
- For all coagulation agents (aPCC, rFVIIa, FVIII, etc.), consideration should be given to verifying bleeds prior to repeated dosing;
- Use of aPCC should be avoided unless no other treatment options/alternatives are available and aPCC dosing recommendations in case aPCC is the only option.
- Treating physicians must carefully weigh the risk of TMA and thromboembolism against the risk of bleeding when considering aPCC treatment.
- Information on emicizumab's interference with certain laboratory coagulation tests which will affect their reliability in the emicizumab setting and warning that these tests should not be used to monitor for emicizumab activity, determine need for factor replacement dosing, or measure FVIII inhibitors.
- Information on assays and methods not affected by emicizumab that may be used to monitor coagulation parameters during treatment, with specific considerations for FVIII chromogenic activity assays;
- Listing of laboratory tests unaffected by emicizumab;
- Reminder that all patients receiving treatment with emicizumab should be given a Patient Alert Card and reminded to carry it at all times and show it to any healthcare professionals who may treat them and to laboratory professionals that will perform their coagulation testing;
- Reminder to report any adverse events associated with the use of emicizumab.
- **The patient alert card** shall contain the following key messages:
  - Instructions for patients to carry the card at any time, including in conditions of emergency and to present the card at visits to doctors, hospital clinics, carers, laboratory professionals or pharmacists to inform on emicizumab treatment and risks;
  - Information on serious, life-threatening thromboembolic events or thrombotic microangiopathy events that have been observed with the concomitant use of emicizumab with activated prothrombin complex concentrate (aPCC) in patients on emicizumab prophylaxis;
  - Guidance on the use of bypassing agents concomitantly with emicizumab and on the dosing recommendations for patients requiring treatment with bypassing agents in the perioperative setting;
  - Warning on emicizumab's interference with certain laboratory coagulation tests which will affect their reliability and information that single-factor assays utilizing chromogenic or immuno-based methods are not affected by emicizumab and may be used to monitor coagulation parameters during treatment, with specific consideration for factor VIII chromogenic activity assays;
  - Contact details of the patient's emicizumab prescriber.

**The patient/carers educational material** should contain:

- The package leaflet
- Guide for patients/carers
- **The guide for patients/carers** shall contain the following key messages:
  - What is emicizumab, how emicizumab has been tested, and how to use emicizumab;
  - Warning on the risks associated with the concomitant use of bypassing agents and Hemlibra and to discuss with their doctor if they are receiving activated prothrombin complex concentrate (aPCC) when being prescribed or while receiving Hemlibra;

- Description of the signs and symptoms of the following safety concerns and reminder of the importance of immediately stopping using Hemlibra and aPCC and notifying their treating physician if symptoms occur :
  - Destruction of red blood cells (thrombotic microangiopathy)
  - Blood clots (thromboembolism)
- Information that they should be given a Patient Alert Card and reminder to carry it at all times and to show it to any healthcare professionals who may treat them;
- Information on emicizumab's interference with certain laboratory coagulation tests which will affect their reliability and on the importance to show the patient alert card to any healthcare professionals who may treat them and to laboratory professionals that will perform their coagulation testing;
- Reminder to report any adverse events to their treating doctor.

**The laboratory professional educational material** should contain:

- The Summary of Product Characteristics
- Guide for Laboratory Professionals
- **The guide for laboratory professionals** shall contain the following key messages:
  - Chemical class, mode of action, pharmacodynamics and indication for emicizumab
  - Information on emicizumab's interference with certain laboratory coagulation tests which will affect their reliability and not accurately reflect the patient's underlying hemostatic status during emicizumab prophylaxis. Warning that these tests should not be used to monitor for emicizumab activity, determine need for factor replacement dosing, or measure FVIII inhibitors;
  - Information on assays and methods not affected by emicizumab and that may be used to monitor coagulation parameters during treatment, with specific considerations for FVIII chromogenic activity assays;
  - Listing of laboratory tests unaffected by emicizumab;
  - Recommendation that the laboratory director contact the patient's treating physician to discuss any abnormal test results.

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**



## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Hemlibra 30 mg/mL solution for injection  
emicizumab

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each vial of 1 mL contains 30 mg of emicizumab at a concentration of 30 mg/mL.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Solution for injection

1 vial  
30 mg/1mL

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

For subcutaneous use  
Read the package leaflet before use  
Do not shake

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator  
Do not freeze  
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/18/1271/001

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

hemlibra 30 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

<b>MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS</b> <b>VIAL</b>
--

<b>1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION</b>
--

Hemlibra 30 mg/mL solution for injection  
emicizumab  
For subcutaneous use

<b>2. METHOD OF ADMINISTRATION</b>
------------------------------------

Do not shake.

<b>3. EXPIRY DATE</b>
-----------------------

EXP

<b>4. BATCH NUMBER</b>
------------------------

Lot

<b>5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT</b>
--

30 mg/1mL

<b>6. OTHER</b>
-----------------

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Hemlibra 150 mg/mL solution for injection  
emicizumab

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each vial of 0.4 mL contains 60 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Solution for injection

1 vial  
60 mg/0.4 mL

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

For subcutaneous use  
Read the package leaflet before use  
Do not shake

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator  
Do not freeze  
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/18/1271/002

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

hemlibra 60 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

<b>MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS</b> <b>VIAL</b>
--

<b>1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION</b>
--

Hemlibra 150 mg/mL solution for injection  
emicizumab  
For subcutaneous use

<b>2. METHOD OF ADMINISTRATION</b>
------------------------------------

Do not shake.

<b>3. EXPIRY DATE</b>
-----------------------

EXP

<b>4. BATCH NUMBER</b>
------------------------

Lot

<b>5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT</b>
--

60 mg/0.4 mL

<b>6. OTHER</b>
-----------------

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Hemlibra 150 mg/mL solution for injection  
emicizumab

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each vial of 0.7 mL contains 105 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Solution for injection

1 vial  
105 mg/0.7 mL

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

For subcutaneous use  
Read the package leaflet before use  
Do not shake

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP



**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator  
Do not freeze  
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/18/1271/003

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

hemlibra 105 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

<b>MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS</b> <b>VIAL</b>
--

<b>1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION</b>
--

Hemlibra 150 mg/mL solution for injection  
emicizumab  
For subcutaneous use

<b>2. METHOD OF ADMINISTRATION</b>
------------------------------------

Do not shake

<b>3. EXPIRY DATE</b>
-----------------------

EXP

<b>4. BATCH NUMBER</b>
------------------------

Lot

<b>5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT</b>
--

105 mg/0.7 mL

<b>6. OTHER</b>
-----------------

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Hemlibra 150 mg/mL solution for injection  
emicizumab

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each vial of 1 mL contains 150 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Solution for injection

1 vial  
150 mg/1 mL

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

For subcutaneous use  
Read the package leaflet before use  
Do not shake

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator  
Do not freeze  
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/18/1271/004

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

hemlibra 150 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

<b>MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS</b> <b>VIAL</b>
--

<b>1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION</b>
--

Hemlibra 150 mg/mL solution for injection  
emicizumab  
For subcutaneous use

<b>2. METHOD OF ADMINISTRATION</b>
------------------------------------

Do not shake

<b>3. EXPIRY DATE</b>
-----------------------

EXP

<b>4. BATCH NUMBER</b>
------------------------

Lot

<b>5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT</b>
--

150 mg/1 mL

<b>6. OTHER</b>
-----------------

## **B. PACKAGE LEAFLET**

## **Package leaflet: Information for the user**

### **Hemlibra 30 mg/mL solution for injection**

#### **emicizumab**

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

#### **What is in this leaflet**

1. What Hemlibra is and what it is used for
2. What you need to know before you use Hemlibra
3. How to use Hemlibra
4. Possible side effects
5. How to store Hemlibra
6. Contents of the pack and other information
7. Instructions for use

#### **1. What Hemlibra is and what it is used for**

##### **What Hemlibra is**

Hemlibra contains the active substance “emicizumab”. This belongs to a group of medicines called “monoclonal antibodies”. Monoclonal antibodies are a type of protein that recognise and bind to a target in the body.

##### **What Hemlibra is used for**

Hemlibra is a medicine used for treating patients of all ages with

- either haemophilia A who have developed factor VIII inhibitors
- or with severe haemophilia A who have not developed factor VIII inhibitors (the FVIII blood level is less than 1%).

Haemophilia A is an inherited condition caused by a lack of factor VIII, an essential substance required for blood to clot and stop any bleeding.

The medicine prevents bleeding or reduces bleeding episodes in people with this condition.

Some patients with haemophilia A can develop factor VIII inhibitors (antibodies against factor VIII) which stop the replacement factor VIII from working.

## How Hemlibra works

Hemlibra restores the function of missing activated factor VIII that is needed for effective blood clotting. Its structure is different from factor VIII, therefore Hemlibra is not affected by factor VIII inhibitors.

## 2. What you need to know before you use Hemlibra

### Do not use Hemlibra:

- if you are allergic to emicizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Hemlibra.

### Warnings and precautions

**Before you start using Hemlibra, it is very important to talk to your doctor about using “bypassing agents”** (medicines that help blood clot but which work in a different way from factor VIII). **This is because treatment with bypassing agents may need to change while receiving Hemlibra.** Examples of bypassing agents include activated prothrombin complex concentrate (aPCC) and recombinant FVIIa (rFVIIa). Serious and potentially life-threatening side effects can occur when aPCC is used in patients who are also receiving Hemlibra:

### Potentially serious side effects of using aPCC while receiving Hemlibra

- **Destruction of red blood cells (thrombotic microangiopathy)**
  - This is a serious and potentially life-threatening condition.
  - When people have this condition, the lining of the blood vessels can be damaged and blood clots may develop in small blood vessels. In some cases, this can cause damage to the kidneys and other organs.
  - Be cautious if you are at high risk for this condition (have had this condition in the past, or a member of your family have suffered from it), or if you are taking medicines that can increase the risk of developing this condition, such as ciclosporin, quinine or tacrolimus.
  - It is important to know the symptoms of thrombotic microangiopathy, in case you develop the condition (see section 4, “Possible side effects” for a list of symptoms).

**Stop using Hemlibra and aPCC, and talk to a doctor immediately** if you or your caregiver notices any symptoms of thrombotic microangiopathy.

- **Blood clots (thromboembolism)**
  - In rare cases, a blood clot can form inside blood vessels and block them, which may be life-threatening.
  - It is important to know the symptoms of such internal blood clots, in case they develop (see section 4, “Possible side effects” for a list of symptoms).

**Stop using Hemlibra and aPCC, and talk to a doctor immediately** if you or your caregiver notices any symptoms of blood clots in blood vessels.



### Children below the age of 1 year

In children less than one year of age, the blood system is still developing. If your child is less than one year old, your doctor may prescribe Hemlibra only after carefully weighing the expected benefits and risks of using this product.

### Other medicines and Hemlibra

Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines.

- Using a bypassing agent while receiving Hemlibra
  - **Before you start using Hemlibra, talk to your doctor and carefully follow their instructions on when to use a bypassing agent and the dose and schedule you should use.** Hemlibra increases the ability of your blood to clot. Therefore, the dose of bypassing agent required may be lower than the dose you used before starting Hemlibra.
  - Use aPCC **only if** no other treatment can be used. If aPCC is required, talk to your doctor in case you feel you need a total of more than 50 units/kg of aPCC. For more information on using aPCC while receiving Hemlibra, see in section 2: “Potentially serious side effects of using aPCC while receiving Hemlibra”.
  - Despite limited experience with concomitant administration of anti-fibrinolytics with aPCC or rFVIIa in patients treated with Hemlibra, you should know that there may be a possibility of thrombotic events using anti-fibrinolytics administered intravenously in combination with aPCC or rFVIIa.

### Laboratory tests

Tell your doctor if you are using Hemlibra before you have laboratory tests to measure how well your blood is clotting. This is because Hemlibra in the blood may interfere with some laboratory tests, leading to inaccurate results.

### Pregnancy and breast-feeding

- You should use an effective method of birth control (contraception) during treatment with Hemlibra and for 6 months after your last injection of Hemlibra.
- If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine. Your doctor will consider the benefit of you taking Hemlibra against the risk to your baby.

### Driving and using machines

This medicine is not likely to affect your ability to drive or use machines.

## 3. How to use Hemlibra

Hemlibra is provided in single-use vials as ready to use solution which does not need to be diluted. A doctor qualified to care for patients with haemophilia will start you on treatment with Hemlibra. Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your healthcare provider if you are not sure.

### Keeping a record

Each time you use Hemlibra, record the name and batch number of the medicine.

## How much Hemlibra to use

The dose of Hemlibra depends on your weight and your doctor will calculate the amount (in mg) and corresponding amount of Hemlibra solution (in mL) to be injected:

- Loading dose regimen: Weeks 1 to 4: The dose is 3 milligrams for every 1 kilogram you weigh, injected once a week.
- Maintenance dose regimen: Week 5 and onwards: The dose is either 1.5 milligrams for every 1 kilogram you weigh, injected once a week, 3 milligrams for every 1 kilogram you weigh, injected every 2 weeks, or 6 milligrams for every 1 kilogram you weigh, injected every 4 weeks.

The decision, to use either the 1.5 mg/kg once weekly, 3 mg/kg every two weeks, or 6 mg/kg every four weeks maintenance dose, should be made in consultation with your doctor and, where applicable, with your caregiver.

Different Hemlibra concentrations (30 mg/mL and 150 mg/mL) **should not** be combined in a single injection when making up the total volume to be injected.

The amount of Hemlibra solution given in each injection must not be more than 2 mL.

## How Hemlibra is given

**If you inject Hemlibra yourself or if your caregiver injects it, you or your caregiver must carefully read and follow the instructions in section 7, “Instructions for use”.**

- Hemlibra is given by injection under the skin (subcutaneously).
- Your doctor or nurse will show you how to inject Hemlibra.
- Once you have been trained, you should be able to inject this medicine at home, by yourself or with the help of a caregiver.
- To correctly insert the needle under the skin, pinch a fold of loose skin at the clean injection site with your free hand. Pinching the skin is important to ensure that you inject under the skin (into fatty tissue) but not any deeper (into muscle). Injecting into a muscle could cause discomfort.
- Prepare and give the injection in clean and germ-free conditions using aseptic technique. Your doctor or nurse will give more information about this.

## Where to inject Hemlibra

- Your doctor will show you which areas of the body are suitable for injecting Hemlibra.
- The recommended places to give an injection are: the front of the waist (lower abdomen), upper outer arms, or the front of the thighs. Use only recommended places for injection.
- For each injection, use a different area of the body to the one you used last time.
- Do not give injections where the skin is red, bruised, tender, hard, or areas where there are moles or scars.
- When using Hemlibra, any other medicine injected under the skin should be given in a different area.

## Using syringes and needles

- A syringe, a transfer needle with 5 micrometre filter, and an injection needle are used to draw up the Hemlibra solution from the vial into the syringe and to inject it under the skin.
- Syringes, transfer needles with filter and injection needles are not provided in this pack. For more information, see in section 6 “What is needed for Hemlibra administration and is not contained in this pack”.
- Make sure that you use a new injection needle for each injection and dispose of it after a single use.
- A 1 mL syringe should be used for an injection up to 1 mL of Hemlibra solution.

- A 2 to 3 mL syringe should be used for an injection greater than 1 mL and up to 2 mL of Hemlibra solution.

### **Use in children and adolescents**

Hemlibra can be used in adolescents and children of all ages.

- A child can self-inject the medicine provided the child's healthcare provider and the parent or caregiver agree. Self-injection for children below the age of 7 years is not recommended.

### **If you use more Hemlibra than you should**

If you use more Hemlibra than you are supposed to, tell your doctor immediately. This is because you may be at risk of developing side effects such as blood clots. Always use Hemlibra exactly as your doctor has told you, and check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

### **If you forget to use Hemlibra**

- If you forget your scheduled injection, inject the forgotten dose as soon as possible before the day of the next scheduled dose. Then, continue to inject the medicine as scheduled. Do not inject two doses on the same day to make up for a forgotten dose.
- If you are not sure what to do, ask your doctor, pharmacist or nurse.

### **If you stop using Hemlibra**

Do not stop using Hemlibra without talking to your doctor. If you stop using Hemlibra, you may no longer be protected against bleeding.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

## **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

### **Serious side effects of using aPCC while receiving Hemlibra**

**Stop using Hemlibra and aPCC and talk to a doctor immediately** if you or your caregiver notices any of the following side effects:

- **Destruction of red blood cells (thrombotic microangiopathy):**
  - confusion, weakness, swelling of arms and legs, yellowing of skin and eyes, vague belly (abdominal) or back pain, feeling sick (nausea), being sick (vomiting) or urinating less – these symptoms may be signs of thrombotic microangiopathy.
- **Blood clots (thromboembolism):**
  - swelling, warmth, pain or redness – these symptoms may be signs of a blood clot in a vein near the surface of the skin.
  - headache, numbness in your face, eye pain or swelling or problems with your vision – these symptoms may be signs of a blood clot in a vein behind your eye.
  - blackening of the skin – this symptom may be a sign of severe damage to the skin tissue.

### **Other side effects when using Hemlibra**

**Very common:** may affect more than 1 in 10 people

- a reaction in the area where the injection is given (redness, itching, pain)
- headache
- joint pain

**Common:** may affect up to 1 in 10 people

- fever
- muscle aches
- diarrhoea
- itchy rash or hives (urticaria)
- skin rash

**Uncommon:** may affect up to 1 in 100 people

- destruction of red blood cells (thrombotic microangiopathy)
- blood clot in a vein behind your eye (cavernous sinus thrombosis)
- severe damage of the skin tissue (skin necrosis)
- blood clot in a vein near the surface of the skin (superficial thrombophlebitis)
- swollen face, tongue and/or throat and/or difficulty in swallowing, or hives, together with difficulty in breathing which are suggestive of an angioedema

### **Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

## **5. How to store Hemlibra**

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

Store in the original pack in order to protect from light.

Once removed from the refrigerator, unopened vials may be kept at room temperature (below 30°C) for up to 7 days. After storage at room temperature, unopened vials may be returned back to the refrigerator. The total time the medicine is stored at room temperature should not be more than 7 days.

Discard vials that have been kept at room temperature for more than 7 days or exposed to temperatures above 30°C.

Once transferred from the vial to the syringe, use Hemlibra straight away. Do not refrigerate the solution in the syringe.

Before using the medicine, check the solution for particles or discoloration. The solution should be colourless to slightly yellow. Do not use this medicine if it is cloudy, discoloured, or contains visible particles.

Throw away any unused solution appropriately. Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## 6. Contents of the pack and other information

### What Hemlibra contains

- The active substance is emicizumab. Each vial of Hemlibra contains 30 mg (1 mL at a concentration of 30 mg/mL) of emicizumab.
- The other ingredients are L-arginine, L-histidine, L-aspartic acid, poloxamer 188 and water for injections.

### What Hemlibra looks like and contents of the pack

Hemlibra is a solution for injection. It is a colourless to slightly yellow liquid.

Each pack of Hemlibra contains 1 glass vial.

### What is needed for Hemlibra administration and is not contained in this pack

A syringe, a transfer needle and an injection needle are needed to withdraw the Hemlibra solution from the vial to a syringe and inject it under the skin (see section 7, “Instructions for use”).

### Syringes

- **1 mL syringe:** Transparent polypropylene or polycarbonate syringe with Luer-lock tip, graduation 0.01 mL **or**
- **2 to 3 mL syringe:** Transparent polypropylene or polycarbonate syringe with Luer-lock tip, graduation 0.1 mL.

### Needles

- **Transfer needle with filter:** Stainless steel with Luer-lock connection, gauge 18 G, length 35 mm (1½”), containing a 5 micrometre filter and preferably with semi-blunted tip, **and**
- **Injection needle:** Stainless steel with Luer-lock connection, gauge 26 G (acceptable range: 25-27 gauge), length preferably 9 mm (3/8”) or maximally 13 mm (½”), preferably including needle safety feature.

### Marketing Authorisation Holder

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

### Manufacturers

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

Roche Austria GmbH  
Engelhorngasse 3  
A-1211 Wien  
Austria

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**This leaflet was last revised in**

**Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu>

## 7. Instructions for use

### **Transfer Needle with Filter** (For transfer of HEMLIBRA from vial to syringe)



#### Instructions for Use Hemlibra Injection Single-Dose Vial(s)

You must read, understand and follow the Instructions for Use before injecting Hemlibra. Your healthcare provider should show you how to prepare, measure, and inject Hemlibra properly before you use it for the first time. Ask your healthcare provider if you have any questions.

#### **Important Information:**

- **Do not** inject yourself or someone else unless you have been shown how to by your healthcare provider.
- Make sure the name Hemlibra is on the box and vial label.
- Before opening the vial, read the vial label to make sure you have the correct medicine strength(s) to give the dose prescribed for you. You may need to use more than 1 vial to give yourself the correct dose.
- Check the expiry date on the box and vial label. **Do not** use if the expiry date has passed.
- **Only use the vial once.** After you inject your dose, throw away any unused Hemlibra left in the vial. Do not save unused medicine in the vial for later use.
- **Only use the syringes, transfer needles and injection needles that your healthcare provider prescribes.**
- **Use the syringes, transfer needles and injection needles only once. Throw away any used syringes and needles.**
- If your prescribed dose is more than 2 mL, you will need to have more than one subcutaneous injection of Hemlibra; contact your healthcare provider for the injection instructions.
- You must inject Hemlibra only under the skin.

#### **Storing Hemlibra vials, needles and syringes:**

- Keep the vial in the original box to protect the medicine from light.
- Keep the vials, needles and syringes out of the sight and reach of children. Store the vial in the refrigerator.



- **Do not** freeze.
- **Do not** shake the vial.
- Take the vial out of the refrigerator 15 minutes before use and allow it to reach room temperature (below 30°C) before preparing an injection.
- Once removed from the refrigerator, the unopened vial can be kept at room temperature for up to 7 days. After storage at room temperature unopened vials may be returned to the refrigerator. The total amount of time outside cold storage and at room temperature should not exceed 7 days.
- Discard vials that have been kept at room temperature for more than 7 days or have been in temperatures above 30°C.
- Keep the transfer needle, injection needle and syringe dry.

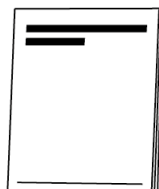
#### **Inspecting the medicine and your supplies:**

- Collect all supplies listed below to prepare and give your injection.
- **Check** the expiry date on the box, on the vial label and on the supplies listed below. **Do not use** if the expiry date has passed.
- **Do not use** the vial if:
  - the medicine is cloudy, hazy or coloured.
  - the medicine contains particles.
  - the cap covering the stopper is missing.
- Inspect the supplies for damage. **Do not use** if they appear damaged or if they have been dropped.
- Place the supplies on a clean, well-lit flat work surface.

#### **INCLUDED IN THE BOX:**

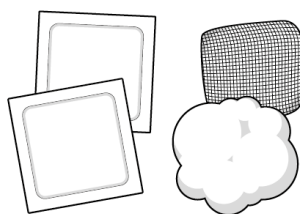


- **Vial containing the medicine**



- **HEMLIBRA Instructions for Use**

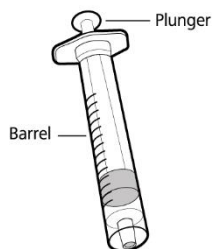
NOT INCLUDED IN THE BOX:



- **Alcohol wipes**

**Note:** If you need to use more than 1 vial to inject your prescribed dose, you must use a new alcohol wipe for each vial.

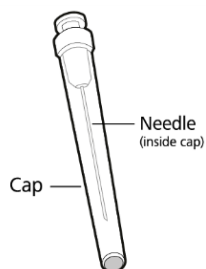
- **Gauze**
- **Cotton Ball**



- **Syringe**

**Note:** For injection amount up to 1 mL use a **1 mL syringe**.

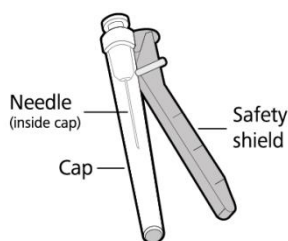
For injection amount between 1 mL and 2 mL use a **2 mL or 3 mL syringe**.



- **18G Transfer needle with 5 micrometre filter**

**Note:** If you need to use more than 1 vial to inject your prescribed dose, you must use a new transfer needle for each vial.

**Do not** use the transfer needle to inject the medicine.



- **26G Injection needle with safety shield**

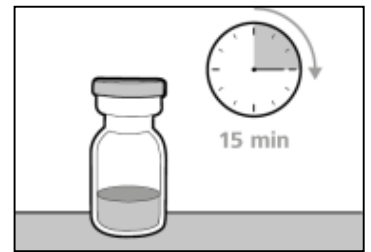
**Do not** use the injection needle to withdraw medicine from vial.



- **Sharps disposal container**

### Get ready:

- Before use, allow the vial(s) to reach room temperature for about 15 minutes on a clean flat surface away from direct sunlight.
- Do not try to warm the vial by any other way.
- **Wash your hands** well with soap and water.

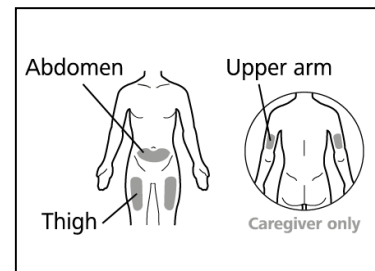


**Figure A**

### Selecting and preparing an injection site:

- Clean the chosen injection site area using an alcohol wipe.
- Let the skin dry for about 10 seconds. Do not touch, fan or blow on the cleaned area before your injection.

For injection, **you can use your:**



**Figure B**

- Thigh (front and middle).
- Stomach area (abdomen), except for 5 cm around the navel (belly button).
- Outer area of the upper arm (only if a caregiver is giving the injection).
- You should use a different injection site for each injection, at least 2.5 cm away from the area you used for your previous injection.
- Do not inject into areas that could be irritated by a belt or waistband. Do not inject into moles, scars, bruises, or areas where the skin is tender, red, hard or the skin is broken.

### Preparing the syringe for injection:

- Do not touch exposed needles or place them on a surface once the cap has been removed.
- Once the syringe has been filled with the medicine, the injection must be given immediately.
- Once the injection needle cap has been removed, the medicine in the syringe must be injected under the skin within 5 minutes. Do not use the syringe if the needle touches any surface.
- **Throw away any used vial(s), needles, vial or injection needle caps and used syringes in a sharps or puncture-proof container.**

**Important information after the injection:**

- Do not rub the injection site after injection.
- **If you see drops of blood at the injection site, you can press a sterile cotton ball or gauze over the injection site for at least 10 seconds, until bleeding has stopped.**
- If you have bruising (small area of bleeding under the skin), an ice pack can also be pressed gently on the site. If bleeding does not stop, please contact your healthcare provider.

**Disposing of the medicine and supplies:****Important: Always keep the sharps disposal container out of reach of children.**

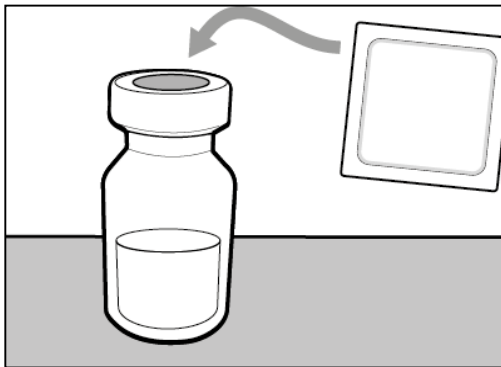
- Put your used needles and syringes in a sharps disposal container straight away after use. Do not throw away any loose needles and syringes in your household waste.
- If you do not have a sharps disposal container, you may use a household container that is:
  - made of heavy-duty plastic.
  - can be closed with a tight-fitting, puncture resistant lid, without sharps being able to come out.
  - upright and stable during use.
  - leak-resistant.
  - properly labelled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your local guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container.
- Do not throw away any used sharps disposal container in your household waste unless your local guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

## 1. PREPARATION

### Step 1. Remove vial cap and clean top

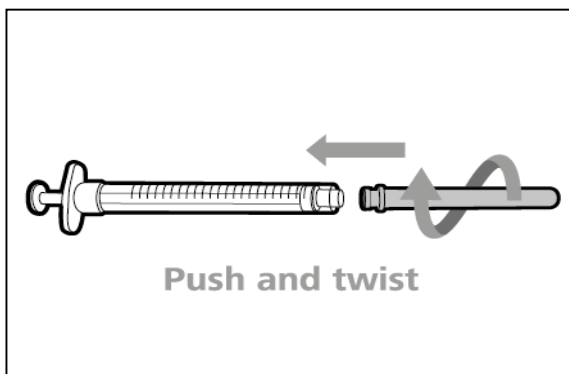


- Take the cap off the vial(s).
- Throw away the vial cap(s) into the sharps disposal container.

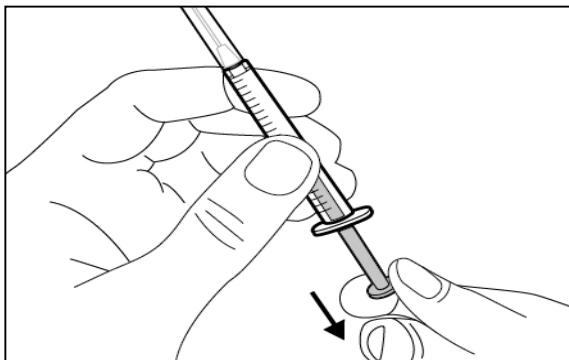


- Clean the top of the vial(s) stopper with an alcohol wipe.

### Step 2. Attach transfer needle with filter to syringe

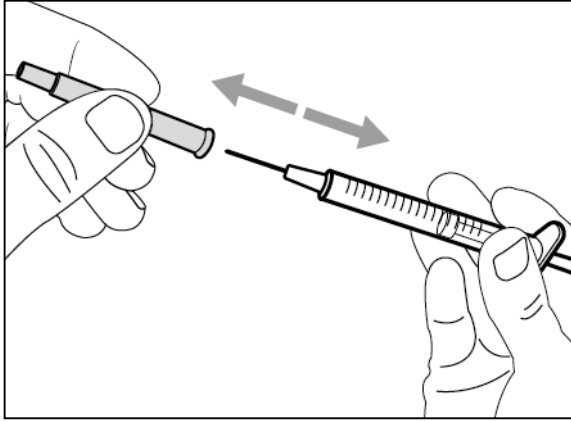


- **Push and twist the transfer needle with filter clockwise** on to the syringe until it is fully attached.



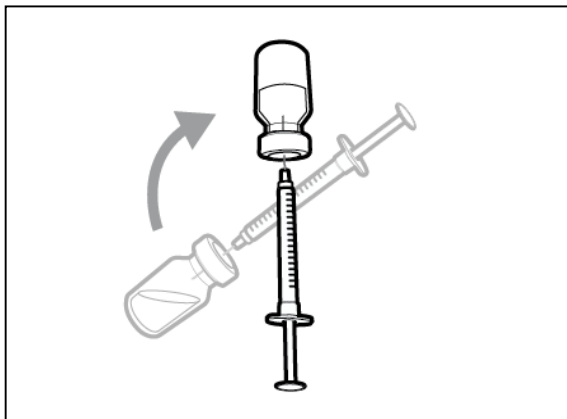
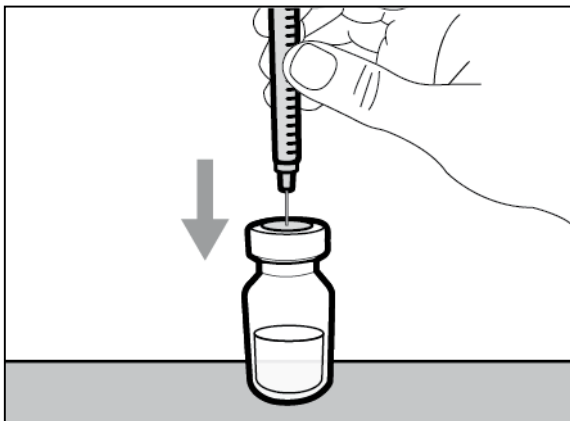
- Slowly pull back on the plunger and draw air into the syringe that is the same amount as your prescribed dose.

### Step 3. Uncap transfer needle

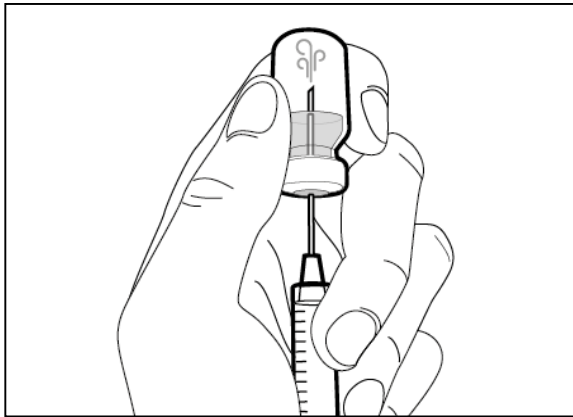


- Hold the syringe by the barrel with the transfer needle pointing up.
- Carefully pull the transfer needle cap straight off and away from your body. **Do not throw the cap away. Place the transfer needle cap down on a clean flat surface.** You will need to recap the transfer needle after transferring the medicine.
- **Do not touch** the needle tip or place it on a surface after the needle cap has been removed.

### Step 4. Inject air into vial

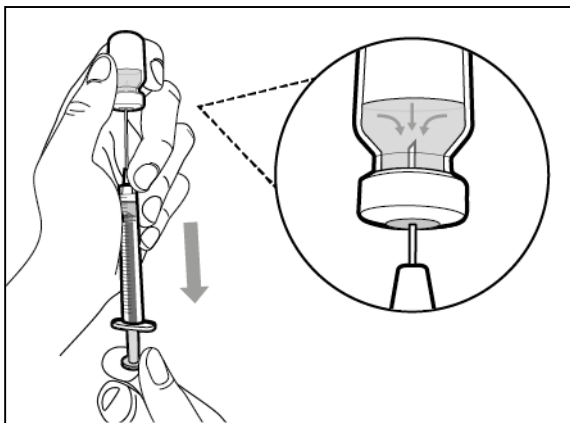


- Keep the vial on the flat working surface and insert the transfer needle and syringe straight down into the centre of the vial stopper.
- Keep the needle in the vial and turn the vial upside down.



- With the needle pointing upwards, push on the plunger to inject the air from the syringe **above the medicine**.
- Keep your finger pressed down on the syringe plunger.
- **Do not** inject air into the medicine as this could create air bubbles or foam in the medicine.

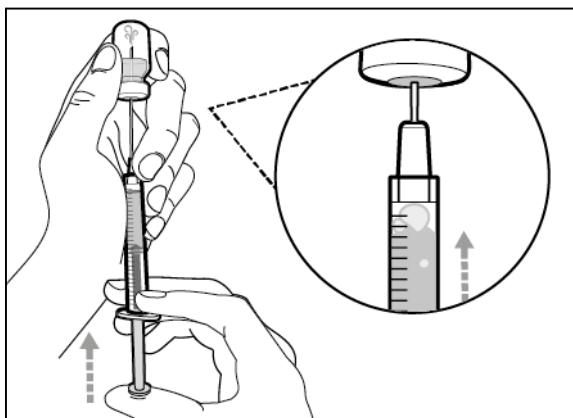
#### Step 5. Transfer medicine to syringe



- Slide the tip of the needle down so that it is **within the medicine**.
- **Slowly** pull back the plunger to prevent air bubbles/foam. Fill the syringe with more than the amount of medicine needed for your prescribed dose.
- Be careful not to pull the plunger out of the syringe.

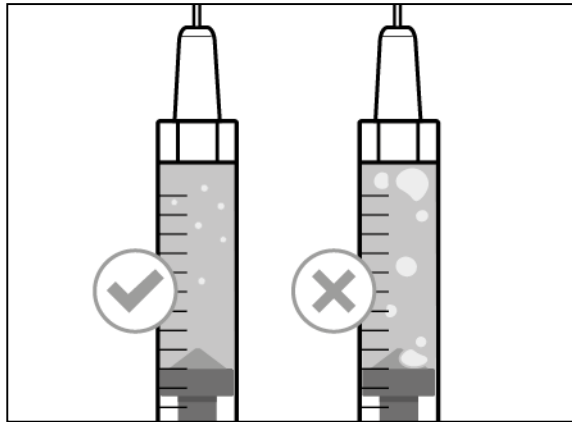
**Important:** If your prescribed dose is more than the amount of medicine in the vial, **withdraw all of the medicine** and go to the “**Combining Vials**” section now.

#### Step 6. Remove air bubbles



- Keep the needle in the vial and check the syringe for larger air bubbles. Large air bubble can reduce the dose you receive.
- **Remove the larger air bubbles** by gently **tapping** the syringe barrel with your fingers until the air bubbles rise to the top of the syringe. Move the tip of the needle **above the medicine** and slowly push the plunger

up to push the air bubbles out of the syringe.



- If the amount of medicine in the syringe is now at or below your prescribed dose, move the tip of the needle to **within the medicine** and slowly **pull** back the plunger until you have **more** than the amount of medicine needed for your **prescribed dose**.
- Be careful not to pull the plunger out of the syringe.
- Repeat the steps above until you have removed the larger air bubbles.

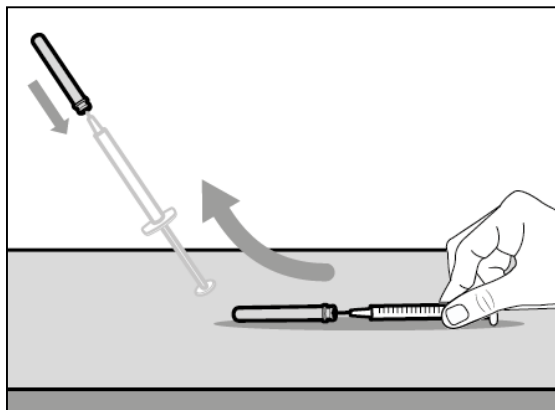
**Note:** Ensure you have enough medicine in the syringe to complete your dose before moving onto the next step. If you cannot remove all medicine, turn the vial upright to reach the remaining amount



**Do not** use the transfer needle to inject medicine as this may cause pain and bleeding.

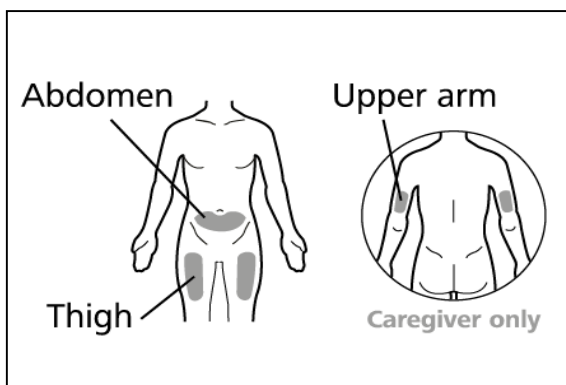
## 2. INJECTION

### Step 7. Recap transfer needle



- Remove the syringe and transfer needle from the vial.
- **Using one hand**, **slide** the transfer needle into the cap and **scoop upwards** to cover the needle.
- Once the needle is covered, push the transfer needle cap towards the syringe to fully attach it with **one hand** to prevent accidentally injuring yourself with the needle.

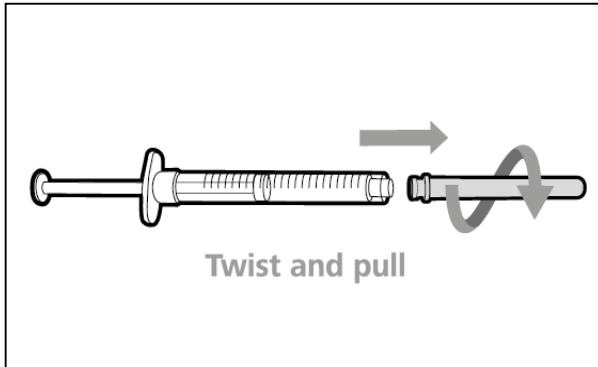
### Step 8. Clean injection site



- Select and **clean** your injection site with an alcohol wipe.

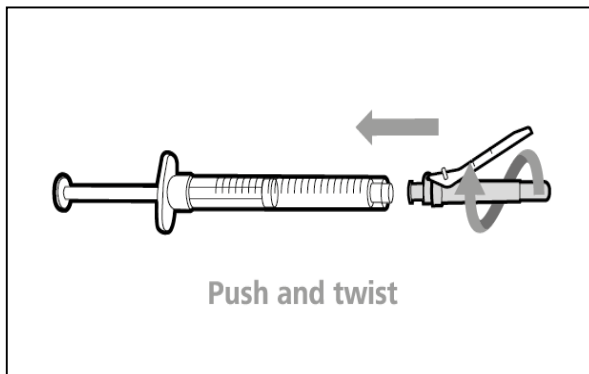


### Step 9. Remove transfer needle



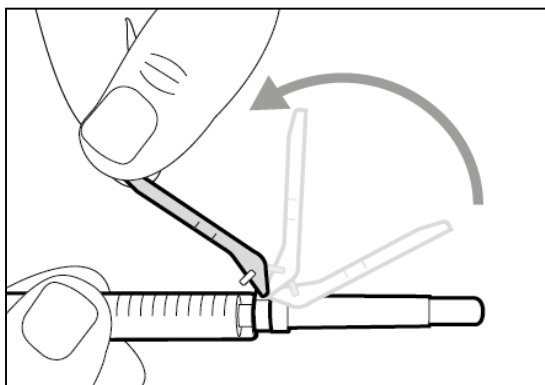
- Remove the transfer needle from the syringe by twisting anticlockwise and gently pulling.
- Throw away the used transfer needle into a sharps disposal container.

### Step 10. Attach injection needle to syringe



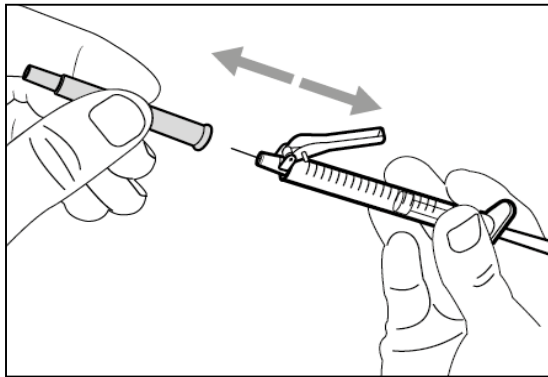
- Push and twist the injection needle clockwise onto the syringe until it is fully attached.

### Step 11. Move safety shield



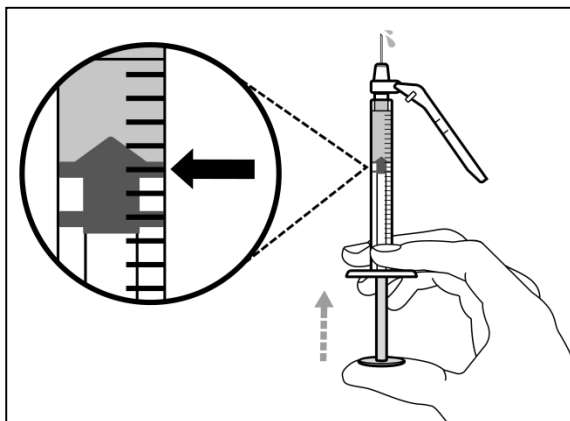
- Move the safety shield away from the needle and **towards** the syringe barrel.

### Step 12. Uncap injection needle



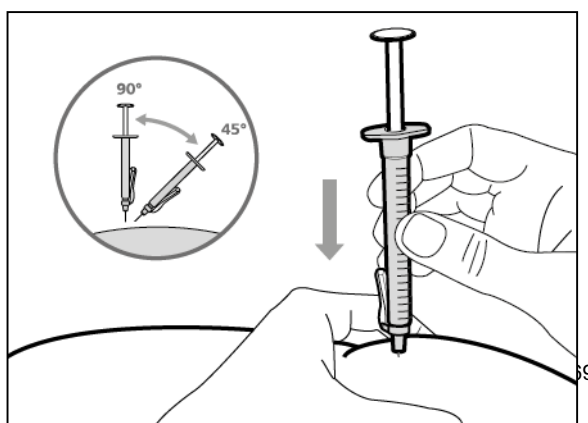
- **Carefully** pull the injection needle cap straightaway from the syringe.
- Throw away the cap into a sharps disposal container.
- **Do not touch** the needle tip or allow it to touch any surface.
- After the injection needle cap has been removed, the medicine in the syringe must be injected within 5 minutes.

### Step 13. Adjust plunger to prescribed dose



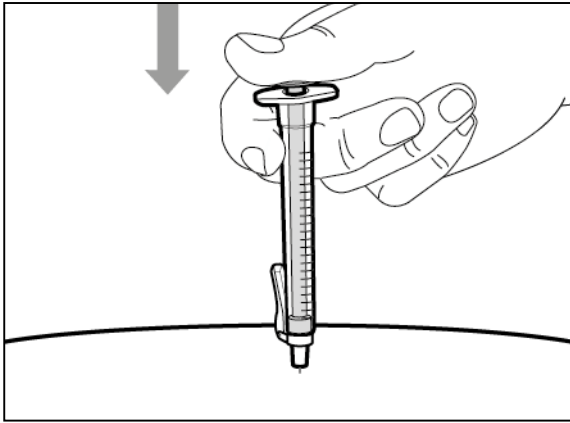
- Hold the syringe with the needle pointing up and slowly push the plunger to your prescribed dose.
- **Check your dose**, ensure the top rim of the plunger is in line with the mark on the syringe for your prescribed dose.

### Step 14. Subcutaneous (under the skin) injection



- Pinch the selected injection site and fully insert the needle at a **45° to 90° angle** with a quick, firm action. **Do not** hold or push on the plunger while inserting the needle.
- Hold the position of the syringe and let go of the pinched injection site.

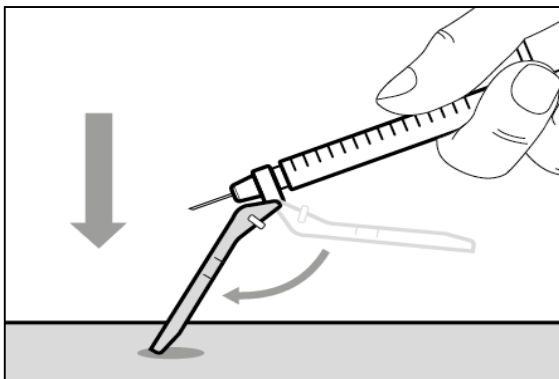
### Step 15. Inject the medicine



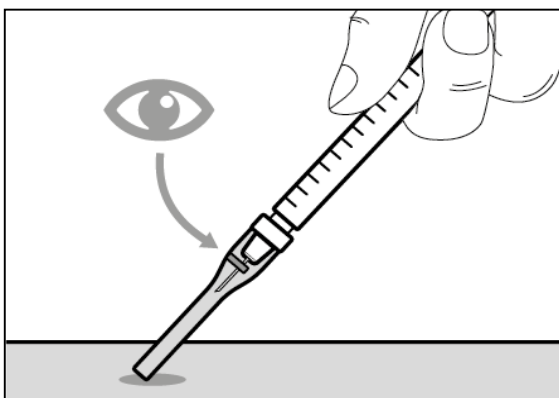
- Slowly inject all of the medicine by gently pushing the plunger all the way down.
- Remove the needle and syringe from the injection site at the same angle as inserted.

## 3 . DISPOSAL

### Step 16. Cover needle with safety shield

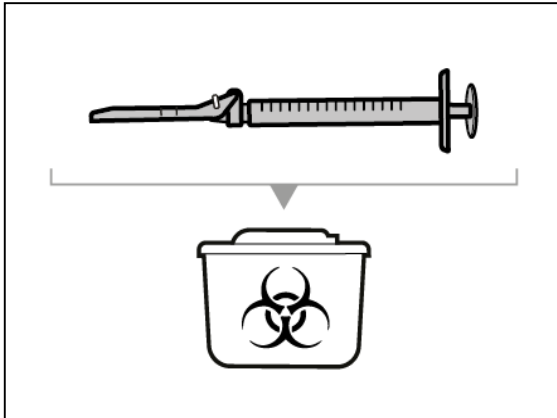


- Move the safety shield forward 90°, away from the syringe barrel.
- Holding the syringe with one hand, **press the safety shield down** against a flat surface with a firm, quick motion until you hear a “click”.



- If you do not hear a click, look to see that the needle is fully covered by the safety shield.
- Keep your fingers behind the safety shield and away from the needle at all times.
- **Do not** detach injection needle

**Step 17. Throw away the syringe and needle.**

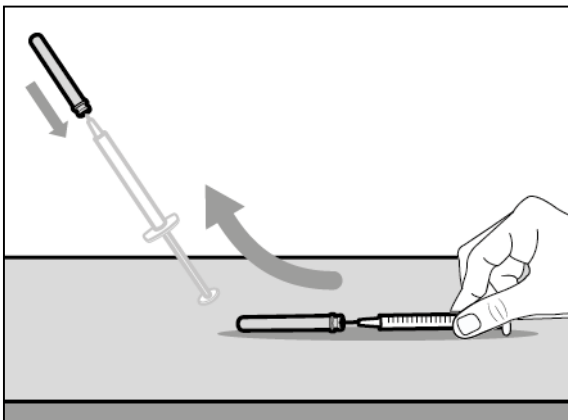


- Put **your** used needles and syringes in a sharps disposal container right away after use. For further information refer to the section “Disposing of the medicine and supplies”.
- **Do not** try to remove the used injection needle from the used syringe.
- **Do not recap** the injection needle with the cap.
- **Important:** Always keep the sharps disposal container out of reach of children.
- Throw away any used caps, vial(s), needles and syringes in a sharps or puncture-proof container

## Combining Vials

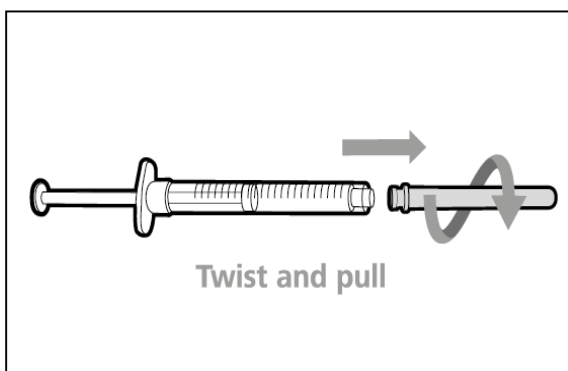
If you need to use more than 1 vial to get to your prescribed dose, follow these steps after you have drawn up the medicine from the first vial:

**Step A. Recap transfer needle**



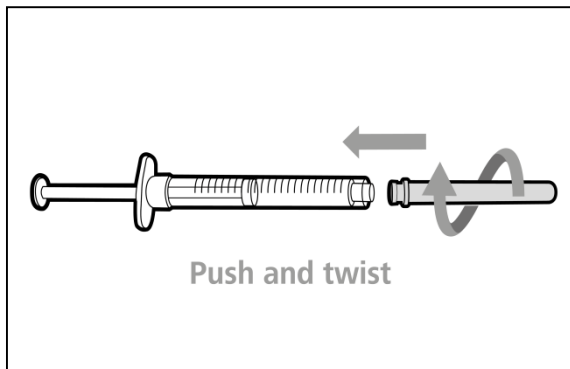
- Remove the syringe and transfer needle from the first vial.
- **Using one hand**, slide the transfer needle into the cap and **scoop upwards** to cover the needle.
- Once the needle is covered, push the transfer needle cap toward the syringe to fully attach it with **one hand** to prevent accidentally injuring yourself with the needle.

**Step B. Remove transfer needle**



- Remove the transfer needle from the syringe by twisting anticlockwise and gently pulling.
- Throw away the used transfer needle into a sharps disposal container.

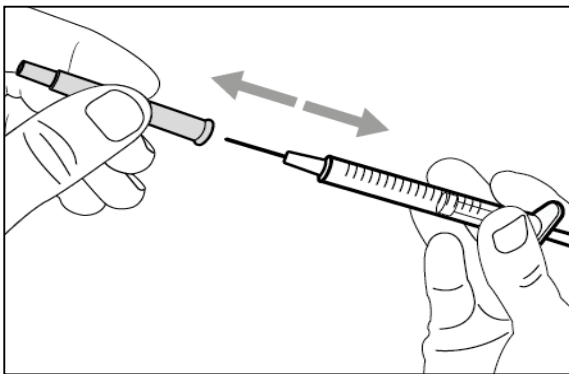
**Step C. Attach a new transfer needle with filter to syringe**



**Note: You must use a new transfer needle with filter each time you withdraw medicine from a new vial.**

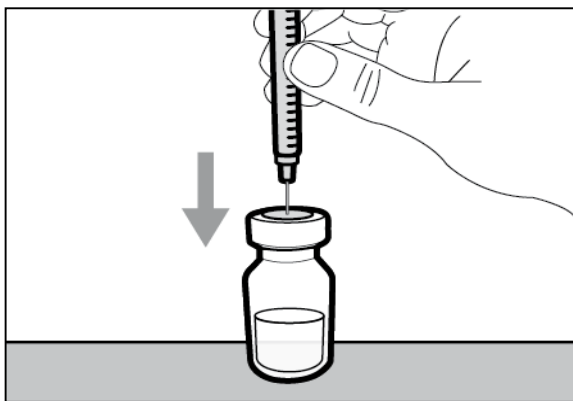
- Push and twist a **new** transfer needle clockwise on to the syringe until it is fully attached.
- Slowly pull back the plunger and draw some air into the syringe.

**Step D. Uncap transfer needle**

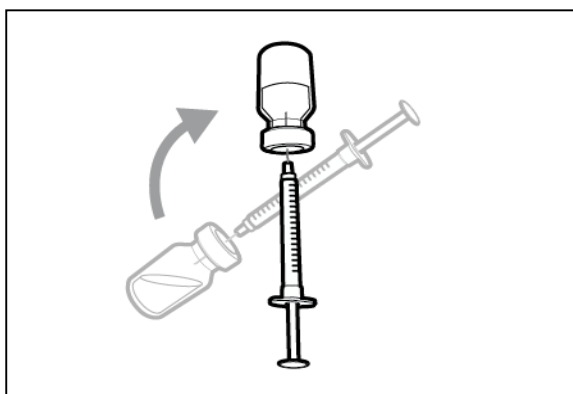


- Hold the syringe by the barrel with the transfer needle cap pointing up.
- Carefully pull the transfer needle cap straight off and away from your body. **Do not throw the cap** away. You will need to recap the transfer needle after drawing up the medicine.
- **Do not touch** the needle tip.

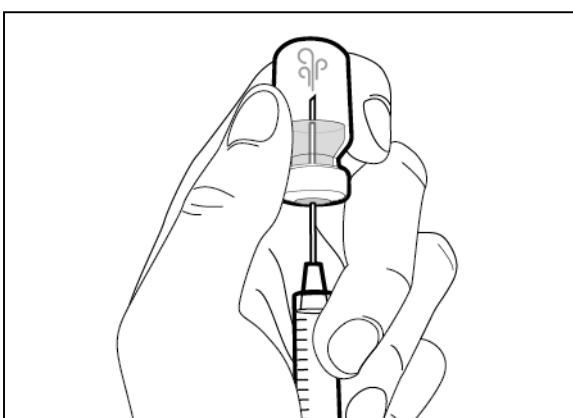
### Step E. Inject air into vial



- With the new vial on the flat working surface, insert the new transfer needle and syringe, straight down into the **centre** of the vial stopper.

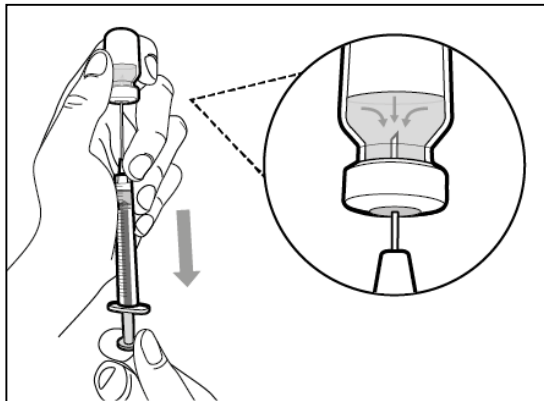


- Keep the transfer needle in the vial and turn the vial upside down.



- With the needle pointing upwards, inject the air from the syringe **above the medicine**.
- Keep your finger pressed down on the syringe plunger.
- **Do not** inject air into the medicine as this could create air bubbles or foam in the medicine.

### Step F. Transfer medicine to syringe



- Slide the tip of the needle down so that it is **within the medicine**.
- **Slowly** pull back the plunger to prevent air bubbles/foam. Fill the syringe barrel more than the amount of medicine needed for your prescribed dose.
- Be careful not to pull the plunger out of the syringe.

**Note:** Ensure you have enough medicine in the syringe to complete your dose before moving onto the next steps. If you cannot remove all medicine, turn the vial upright to reach the remaining amount

**!** **Do not** use the transfer needle to inject medicine as this may cause harm such as pain and bleeding.

**Repeat steps A to F with each additional vial until you have more than your prescribed dose. Once completed, keep the transfer needle inserted in the vial and return to Step 6. Continue with the remaining steps.**

## **Package leaflet: Information for the user**

### **Hemlibra 150 mg/mL solution for injection**

#### **emicizumab**

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

#### **What is in this leaflet**

1. What Hemlibra is and what it is used for
2. What you need to know before you use Hemlibra
3. How to use Hemlibra
4. Possible side effects
5. How to store Hemlibra
6. Contents of the pack and other information
7. Instructions for use

#### **1. What Hemlibra is and what it is used for**

##### **What Hemlibra is**

Hemlibra contains the active substance “emicizumab”. This belongs to a group of medicines called “monoclonal antibodies”. Monoclonal antibodies are a type of protein that recognise and bind to a target in the body.

##### **What Hemlibra is used for**

Hemlibra is a medicine used for treating patients of all ages with

- either haemophilia A who have developed factor VIII inhibitors
- or with severe haemophilia A who have not developed factor VIII inhibitors (the FVIII blood level is less than 1%).

Haemophilia A is an inherited condition caused by a lack of factor VIII, an essential substance required for blood to clot and stop any bleeding.

The medicine prevents bleeding or reduces bleeding episodes in people with this condition.

Some patients with haemophilia A can develop factor VIII inhibitors (antibodies against factor VIII) which stop the replacement factor VIII from working.



## How Hemlibra works

Hemlibra restores the function of missing activated factor VIII that is needed for effective blood clotting. Its structure is different from factor VIII, therefore Hemlibra is not affected by factor VIII inhibitors.

## 2. What you need to know before you use Hemlibra

### Do not use Hemlibra:

- if you are allergic to emicizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Hemlibra.

### Warnings and precautions

**Before you start using Hemlibra, it is very important to talk to your doctor about using “bypassing agents”** (medicines that help blood clot but which work in a different way from factor VIII). **This is because treatment with bypassing agents may need to change while receiving Hemlibra.** Examples of bypassing agents include activated prothrombin complex concentrate (aPCC) and recombinant FVIIa (rFVIIa). Serious and potentially life-threatening side effects can occur when aPCC is used in patients who are also receiving Hemlibra:

### Potentially serious side effects of using aPCC while receiving Hemlibra

- **Destruction of red blood cells (thrombotic microangiopathy)**
  - This is a serious and potentially life-threatening condition.
  - When people have this condition, the lining of the blood vessels can be damaged and blood clots may develop in small blood vessels. In some cases, this can cause damage to the kidneys and other organs.
  - Be cautious if you are at high risk for this condition (have had this condition in the past, or a member of your family have suffered from it), or if you are taking medicines that can increase the risk of developing this condition, such as ciclosporin, quinine or tacrolimus.
  - It is important to know the symptoms of thrombotic microangiopathy, in case you develop the condition (see section 4, “Possible side effects” for a list of symptoms).

**Stop using Hemlibra and aPCC, and talk to a doctor immediately** if you or your caregiver notices any symptoms of thrombotic microangiopathy.

- **Blood clots (thromboembolism)**
  - In rare cases, a blood clot can form inside blood vessels and block them, which may be life-threatening.
  - It is important to know the symptoms of such internal blood clots, in case they develop (see section 4, “Possible side effects” for a list of symptoms).

**Stop using Hemlibra and aPCC, and talk to a doctor immediately** if you or your caregiver notices any symptoms of blood clots in blood vessels.

### Children below the age of 1 year

In children less than one year of age, the blood system is still developing. If your child is less than one year old, your doctor may prescribe Hemlibra only after carefully weighing the expected benefits and risks of using this product.

### Other medicines and Hemlibra

Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines.

- Using a bypassing agent while receiving Hemlibra
  - **Before you start using Hemlibra, talk to your doctor and carefully follow their instructions on when to use a bypassing agent and the dose and schedule you should use.** Hemlibra increases the ability of your blood to clot. Therefore, the dose of bypassing agent required may be lower than the dose you used before starting Hemlibra.
  - Use aPCC **only if** no other treatment can be used. If aPCC is required, talk to your doctor in case you feel you need a total of more than 50 units/kg of aPCC. For more information on using aPCC while receiving Hemlibra, see in section 2: “Potentially serious side effects of using aPCC while receiving Hemlibra”.
  - Despite limited experience with concomitant administration of anti-fibrinolytics with aPCC or rFVIIa in patients treated with Hemlibra, you should know that there may be a possibility of thrombotic events using anti-fibrinolytics administered intravenously in combination with aPCC or rFVIIa.

### Laboratory tests

Tell your doctor if you are using Hemlibra before you have laboratory tests to measure how well your blood is clotting. This is because Hemlibra in the blood may interfere with some laboratory tests, leading to inaccurate results.

### Pregnancy and breast-feeding

- You should use an effective method of birth control (contraception) during treatment with Hemlibra and for 6 months after your last injection of Hemlibra.
- If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine. Your doctor will consider the benefit of you taking Hemlibra against the risk to your baby.

### Driving and using machines

This medicine is not likely to affect your ability to drive or use machines.

## 3. How to use Hemlibra

Hemlibra is provided in single-use vials as ready to use solution which does not need to be diluted. A doctor qualified to care for patients with haemophilia will start you on treatment with Hemlibra. Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your healthcare provider if you are not sure.

### Keeping a record

Each time you use Hemlibra, record the name and batch number of the medicine.

## How much Hemlibra to use

The dose of Hemlibra depends on your weight and your doctor will calculate the amount (in mg) and corresponding amount of Hemlibra solution (in mL) to be injected:

- Loading dose regimen: Weeks 1 to 4: The dose is 3 milligrams for every 1 kilogram you weigh, injected once a week.
- Maintenance dose regimen: Week 5 and onwards: The dose is either 1.5 milligrams for every 1 kilogram you weigh, injected once a week, 3 milligrams for every 1 kilogram you weigh, injected every 2 weeks, or 6 milligrams for every 1 kilogram you weigh, injected every 4 weeks.

The decision, to use either the 1.5 mg/kg once weekly, 3 mg/kg every two weeks, or 6 mg/kg every four weeks maintenance dose, should be made in consultation with your doctor and, where applicable, with your caregiver.

Different Hemlibra concentrations (30 mg/mL and 150 mg/mL) **should not** be combined in a single injection when making up the total volume to be injected.

The amount of Hemlibra solution given in each injection must not be more than 2 mL.

## How Hemlibra is given

**If you inject Hemlibra yourself or if your caregiver injects it, you or your caregiver must carefully read and follow the instructions in section 7, “Instructions for use”.**

- Hemlibra is given by injection under the skin (subcutaneously).
- Your doctor or nurse will show you how to inject Hemlibra.
- Once you have been trained, you should be able to inject this medicine at home, by yourself or with the help of a caregiver.
- To correctly insert the needle under the skin, pinch a fold of loose skin at the clean injection site with your free hand. Pinching the skin is important to ensure that you inject under the skin (into fatty tissue) but not any deeper (into muscle). Injecting into a muscle could cause discomfort.
- Prepare and give the injection in clean and germ-free conditions using aseptic technique. Your doctor or nurse will give more information about this.

## Where to inject Hemlibra

- Your doctor will show you which areas of the body are suitable for injecting Hemlibra.
- The recommended places to give an injection are: the front of the waist (lower abdomen), upper outer arms, or the front of the thighs. Use only recommended places for injection.
- For each injection, use a different area of the body to the one you used last time.
- Do not give injections where the skin is red, bruised, tender, hard, or areas where there are moles or scars.
- When using Hemlibra, any other medicine injected under the skin should be given in a different area.

## Using syringes and needles

- A syringe, a transfer needle with 5 micrometre filter, and an injection needle are used to draw up the Hemlibra solution from the vial into the syringe and to inject it under the skin.
- Syringes, transfer needles with filter and injection needles are not provided in this pack. For more information, see in section 6 “What is needed for Hemlibra administration and is not contained in this pack”.
- Make sure that you use a new injection needle for each injection and dispose of it after a single use.
- A 1 mL syringe should be used for an injection up to 1 mL of Hemlibra solution.

- A 2 to 3 mL syringe should be used for an injection greater than 1 mL and up to 2 mL of Hemlibra solution.

### **Use in children and adolescents**

Hemlibra can be used in adolescents and children of all ages.

- A child can self-inject the medicine provided the child's healthcare provider and the parent or caregiver agree. Self-injection for children below the age of 7 years is not recommended.

### **If you use more Hemlibra than you should**

If you use more Hemlibra than you are supposed to, tell your doctor immediately. This is because you may be at risk of developing side effects such as blood clots. Always use Hemlibra exactly as your doctor has told you, and check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

### **If you forget to use Hemlibra**

- If you forget your scheduled injection, inject the forgotten dose as soon as possible before the day of the next scheduled dose. Then, continue to inject the medicine as scheduled. Do not inject two doses on the same day to make up for a forgotten dose.
- If you are not sure what to do, ask your doctor, pharmacist or nurse.

### **If you stop using Hemlibra**

Do not stop using Hemlibra without talking to your doctor. If you stop using Hemlibra, you may no longer be protected against bleeding.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

## **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

### **Serious side effects of using aPCC while receiving Hemlibra**

**Stop using Hemlibra and aPCC and talk to a doctor immediately** if you or your caregiver notices any of the following side effects:

- **Destruction of red blood cells (thrombotic microangiopathy):**
  - confusion, weakness, swelling of arms and legs, yellowing of skin and eyes, vague belly (abdominal) or back pain, feeling sick (nausea), being sick (vomiting) or urinating less – these symptoms may be signs of thrombotic microangiopathy.
- **Blood clots (thromboembolism):**
  - swelling, warmth, pain or redness – these symptoms may be signs of a blood clot in a vein near the surface of the skin.
  - headache, numbness in your face, eye pain or swelling or problems with your vision – these symptoms may be signs of a blood clot in a vein behind your eye.
  - blackening of the skin – this symptom may be a sign of severe damage to the skin tissue.

### **Other side effects when using Hemlibra**

**Very common:** may affect more than 1 in 10 people

- a reaction in the area where the injection is given (redness, itching, pain)
- headache
- joint pain

**Common:** may affect up to 1 in 10 people

- fever
- muscle aches
- diarrhoea
- itchy rash or hives (urticaria)
- skin rash

**Uncommon:** may affect up to 1 in 100 people

- destruction of red blood cells (thrombotic microangiopathy)
- blood clot in a vein behind your eye (cavernous sinus thrombosis)
- severe damage of the skin tissue (skin necrosis)
- blood clot in a vein near the surface of the skin (superficial thrombophlebitis)
- swollen face, tongue and/or throat and/or difficulty in swallowing, or hives, together with difficulty in breathing which are suggestive of an angioedema

## Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

## 5. How to store Hemlibra

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

Store in the original pack in order to protect from light.

Once removed from the refrigerator, unopened vials may be kept at room temperature (below 30°C) for up to 7 days. After storage at room temperature, unopened vials may be returned back to the refrigerator. The total time the medicine is stored at room temperature should not be more than 7 days.

Discard vials that have been kept at room temperature for more than 7 days or exposed to temperatures above 30°C.

Once transferred from the vial to the syringe, use Hemlibra straight away. Do not refrigerate the solution in the syringe.

Before using the medicine, check the solution for particles or discoloration. The solution should be colourless to slightly yellow. Do not use this medicine if it is cloudy, discoloured, or contains visible particles.

Throw away any unused solution appropriately. Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## 6. Contents of the pack and other information

### What Hemlibra contains

- The active substance is emicizumab. Each vial of Hemlibra contains 60 mg (0.4 mL at a concentration of 150 mg/mL), 105 mg (0.7 mL at a concentration of 150 mg/mL) or 150 mg (1 mL at a concentration of 150 mg/mL) of emicizumab.
- The other ingredients are L-arginine, L-histidine, L-aspartic acid, poloxamer 188 and water for injections.

### What Hemlibra looks like and contents of the pack

Hemlibra is a solution for injection. It is a colourless to slightly yellow liquid.

Each pack of Hemlibra contains 1 glass vial.

### What is needed for Hemlibra administration and is not contained in this pack

A syringe, a transfer needle and an injection needle are needed to withdraw the Hemlibra solution from the vial to a syringe and inject it under the skin (see section 7, “Instructions for use”).

#### Syringes

- **1 mL syringe:** Transparent polypropylene or polycarbonate syringe with Luer-lock tip, graduation 0.01 mL **or**
- **2 to 3 mL syringe:** Transparent polypropylene or polycarbonate syringe with Luer-lock tip, graduation 0.1 mL.

#### Needles

- **Transfer needle with filter:** Stainless steel with Luer-lock connection, gauge 18 G, length 35 mm (1½”), containing a 5 micrometre filter and preferably with semi-blunted tip, **and**
- **Injection needle:** Stainless steel with Luer-lock connection, gauge 26 G (acceptable range: 25-27 gauge), length preferably 9 mm (3/8”) or maximally 13 mm (½”), preferably including needle safety feature.

### Marketing Authorisation Holder

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

### Manufacturers

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

Roche Austria GmbH  
Engelhorngasse 3  
A-1211 Wien  
Austria

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**This leaflet was last revised in**

**Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu>



## 7. Instructions for use

### **Transfer Needle with Filter** (For transfer of HEMLIBRA from vial to syringe)



#### Instructions for Use Hemlibra Injection Single-Dose Vial(s)

You must read, understand and follow the Instructions for Use before injecting Hemlibra. Your healthcare provider should show you how to prepare, measure, and inject Hemlibra properly before you use it for the first time. Ask your healthcare provider if you have any questions.

#### **Important Information:**

- **Do not** inject yourself or someone else unless you have been shown how to by your healthcare provider.
- Make sure the name Hemlibra is on the box and vial label.
- Before opening the vial, read the vial label to make sure you have the correct medicine strength(s) to give the dose prescribed for you. You may need to use more than 1 vial to give yourself the correct dose.
- Check the expiry date on the box and vial label. **Do not** use if the expiry date has passed.
- **Only use the vial once.** After you inject your dose, throw away any unused Hemlibra left in the vial. Do not save unused medicine in the vial for later use.
- **Only use the syringes, transfer needles, and injection needles that your healthcare provider prescribes.**
- **Use the syringes, transfer needles and injection needles only once. Throw away any used syringes and needles.**
- If your prescribed dose is more than 2 mL, you will need to have more than one subcutaneous injection of Hemlibra; contact your healthcare provider for the injection instructions.
- You must inject Hemlibra only under the skin.

#### **Storing Hemlibra vials, needles and syringes:**

- Keep the vial in the original box to protect the medicine from light.
- Keep the vials, needles and syringes out of the sight and reach of children. Store the vial in the refrigerator.
- **Do not** freeze.

- **Do not** shake the vial.
- Take the vial out of the refrigerator 15 minutes before use and allow it to reach room temperature (below 30°C) before preparing an injection.
- Once removed from the refrigerator, the unopened vial can be kept at room temperature for up to 7 days. After storage at room temperature unopened vials may be returned to the refrigerator. The total amount of time outside cold storage and at room temperature should not exceed 7 days.
- Discard vials that have been kept at room temperature for more than 7 days or have been in temperatures above 30°C.
- Keep the transfer needle, injection needle and syringe dry.

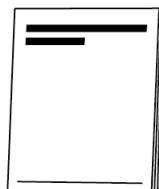
#### **Inspecting the medicine and your supplies:**

- Collect all supplies listed below to prepare and give your injection.
- **Check** the expiry date on the box, on the vial label and on the supplies listed below. **Do not use** if the expiry date has passed.
- **Do not use** the vial if:
  - the medicine is cloudy, hazy or coloured.
  - the medicine contains particles.
  - the cap covering the stopper is missing.
- Inspect the supplies for damage. **Do not use** if they appear damaged or if they have been dropped.
- Place the supplies on a clean, well-lit flat work surface.

#### **INCLUDED IN THE BOX:**

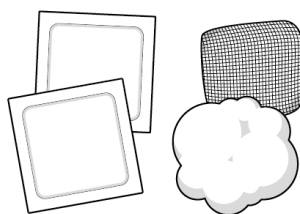


- **Vial containing the medicine**



- **HEMLIBRA Instructions for Use**

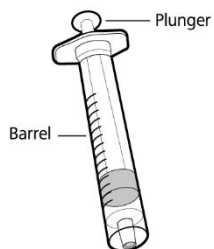
NOT INCLUDED IN THE BOX:



- **Alcohol wipes**

**Note:** If you need to use more than 1 vial to inject your prescribed dose, you must use a new alcohol wipe for each vial.

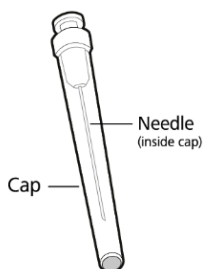
- **Gauze**
- **Cotton Ball**



- **Syringe**

**Note:** For injection amount up to 1 mL use a **1 mL syringe**.

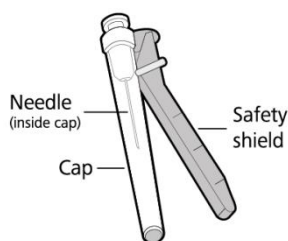
For injection amount between 1 mL and 2 mL use a **2 mL or 3 mL syringe**.



- **18G Transfer needle with 5 micrometre filter**

**Note:** If you need to use more than 1 vial to inject your prescribed dose, you must use a new transfer needle for each vial.

**Do not** use the transfer needle to inject the medicine.



- **26G Injection needle with safety shield**

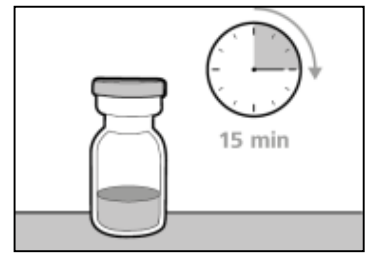
**Do not** use the injection needle to withdraw medicine from vial.



- **Sharps disposal container**

### Get ready:

- Before use, allow the vial(s) to reach room temperature for about 15 minutes on a clean flat surface away from direct sunlight.
- Do not try to warm the vial by any other way.
- **Wash your hands** well with soap and water.

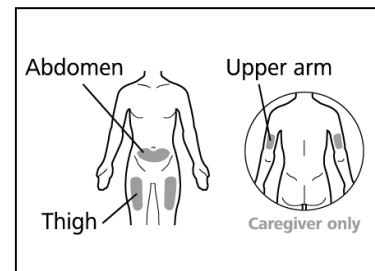


**Figure A**

### Selecting and preparing an injection site:

- Clean the chosen injection site area using an alcohol wipe.
- Let the skin dry for about 10 seconds. Do not touch, fan or blow on the cleaned area before your injection.

For injection, **you can use your:**



**Figure B**

- Thigh (front and middle).
- Stomach area (abdomen), except for 5 cm around the navel (belly button).
- Outer area of the upper arm (only if a caregiver is giving the injection).
- You should use a different injection site for each injection, at least 2.5 cm away from the area you used for your previous injection.
- Do not inject into areas that could be irritated by a belt or waistband. Do not inject into moles, scars, bruises, or areas where the skin is tender, red, hard or the skin is broken.

### Preparing the syringe for injection:

- Do not touch exposed needles or place them on a surface once the cap has been removed.
- Once the syringe has been filled with the medicine, the injection must be given immediately.
- Once the injection needle cap has been removed, the medicine in the syringe must be injected under the skin within 5 minutes. Do not use the syringe if the needle touches any surface.
- **Throw away any used vial(s), needles, vial or injection needle caps and used syringes in a sharps or puncture-proof container.**

**Important information after the injection:**

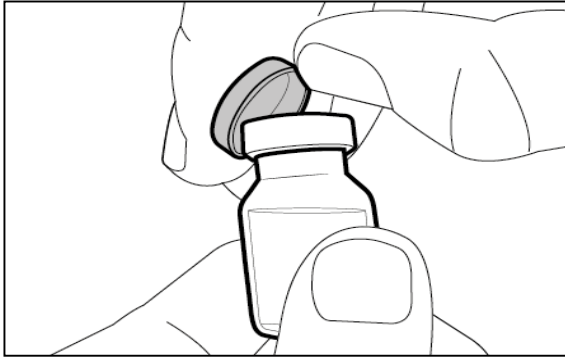
- Do not rub the injection site after injection.
- **If you see drops of blood at the injection site, you can press a sterile cotton ball or gauze over the injection site for at least 10 seconds, until bleeding has stopped.**
- If you have bruising (small area of bleeding under the skin), an ice pack can also be pressed gently on the site. If bleeding does not stop, please contact your healthcare provider.

**Disposing of the medicine and supplies:****Important: Always keep the sharps disposal container out of reach of children.**

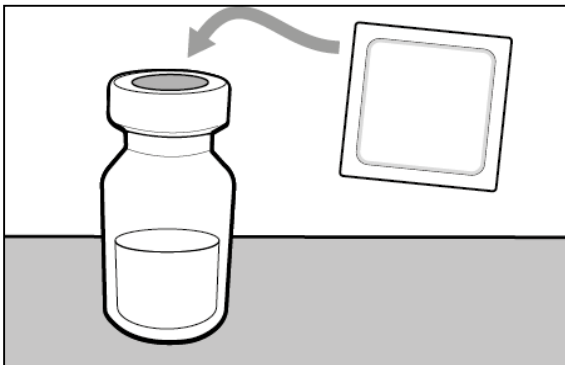
- Put your used needles and syringes in a sharps disposal container straight away after use. Do not throw away any loose needles and syringes in your household waste.
- If you do not have a sharps disposal container, you may use a household container that is:
  - made of heavy-duty plastic.
  - can be closed with a tight-fitting, puncture resistant lid, without sharps being able to come out.
  - upright and stable during use.
  - leak-resistant.
  - properly labelled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your local guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container.
- Do not throw away any used sharps disposal container in your household waste unless your local guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

## 1. PREPARATION

### Step 1. Remove vial cap and clean top

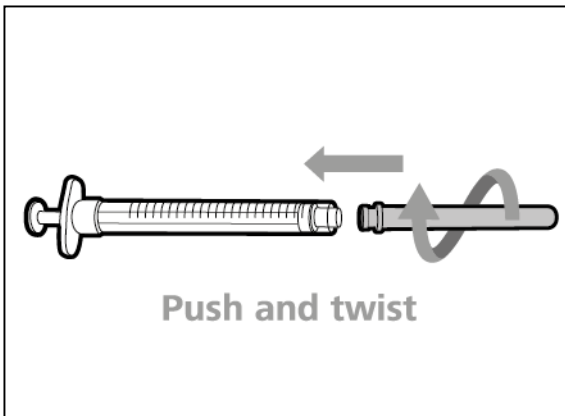


- Take the cap off the vial(s).
- Throw away the vial cap(s) into the sharps disposal container.

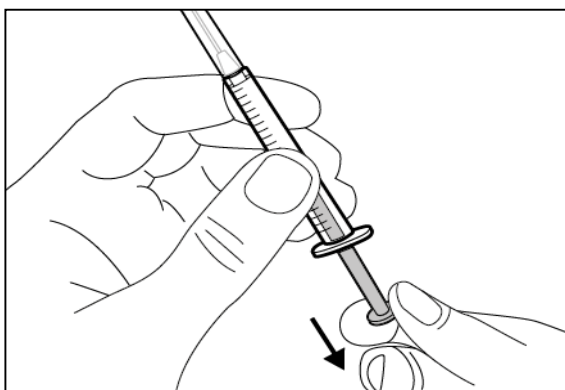


- Clean the top of the vial(s) stopper with an alcohol wipe.

### Step 2. Attach transfer needle with filter to syringe

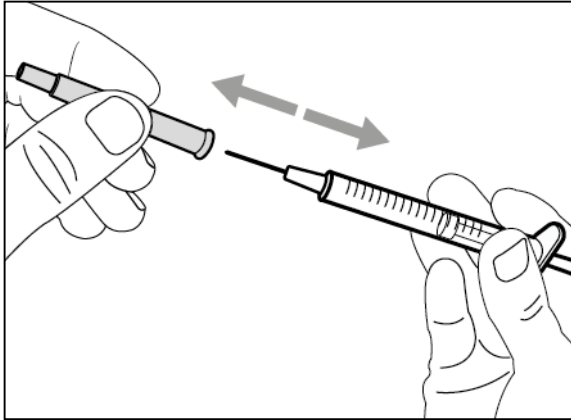


- **Push and twist the transfer needle with filter clockwise** on to the syringe until it is fully attached.



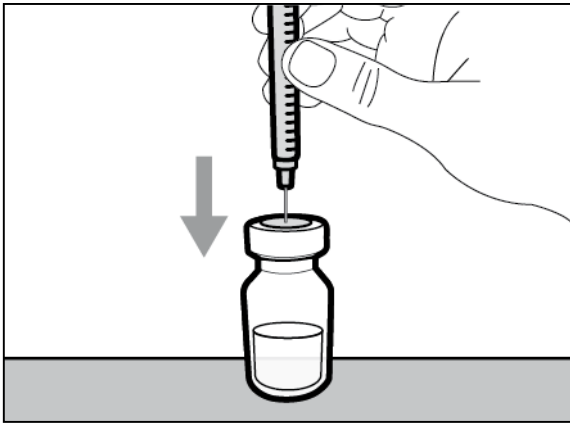
- Slowly pull back on the plunger and draw air into the syringe that is the same amount as your prescribed dose.

### Step 3. Uncap transfer needle

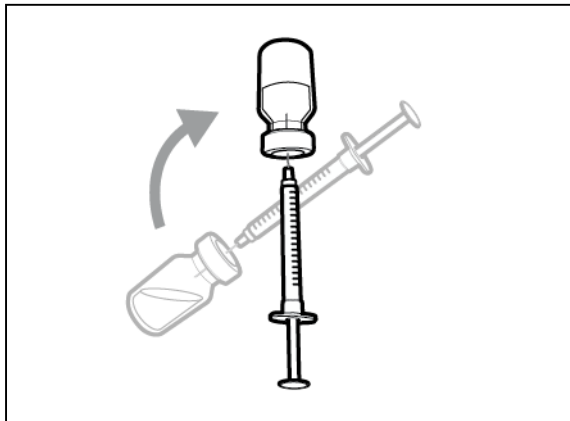


- Hold the syringe by the barrel with the transfer needle pointing up.
- Carefully pull the transfer needle cap straight off and away from your body. **Do not throw the cap away. Place the transfer needle cap down on a clean flat surface.** You will need to recap the transfer needle after transferring the medicine.
- **Do not touch** the needle tip or place it on a surface after the needle cap has been removed.

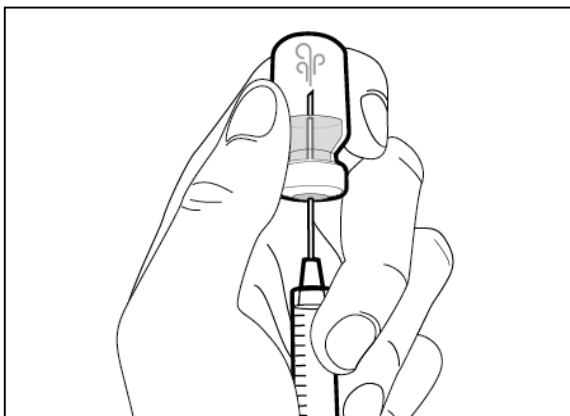
#### Step 4. Inject air into vial



- Keep the vial on the flat working surface and insert the transfer needle and syringe straight down into the centre of the vial stopper.



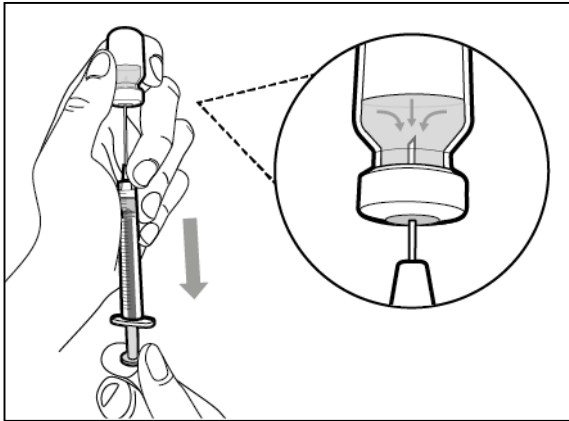
- Keep the needle in the vial and turn the vial upside down.



- With the needle pointing upwards, push on the plunger to inject the air from the syringe **above the medicine**.
- Keep your finger pressed down on the syringe plunger.
- **Do not** inject air into the medicine as this could create air bubbles or foam in the medicine.



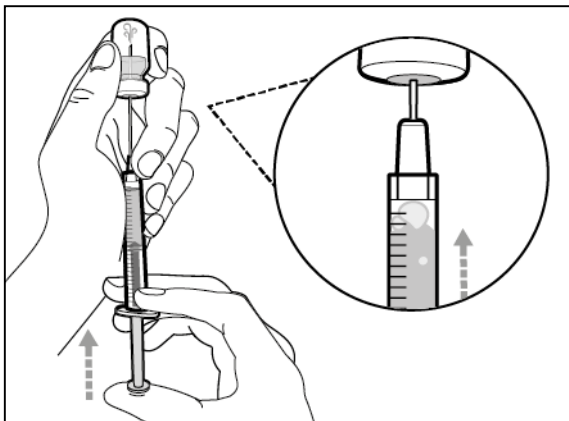
### Step 5. Transfer medicine to syringe



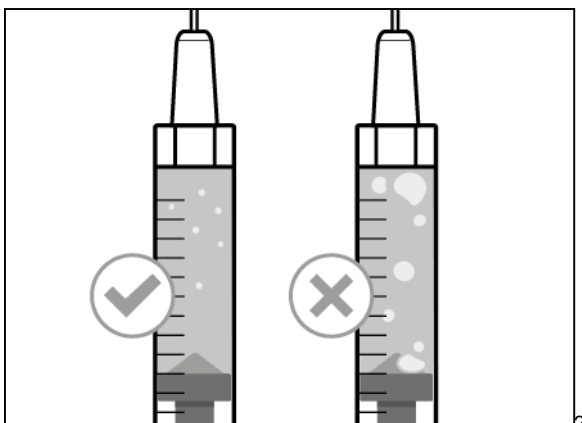
- Slide the tip of the needle down so that it is **within the medicine**.
- **Slowly** pull back the plunger to prevent air bubbles/foam. Fill the syringe with more than the amount of medicine needed for your prescribed dose.
- Be careful not to pull the plunger out of the syringe.

**Important:** If your prescribed dose is more than the amount of medicine in the vial, **withdraw all of the medicine** and go to the “Combining Vials” section now.

### Step 6. Remove air bubbles



- Keep the needle in the vial and check the syringe for larger air bubbles. Large air bubble can reduce the dose you receive.
- **Remove the larger air bubbles** by gently **tapping** the syringe barrel with your fingers until the air bubbles rise to the top of the syringe. Move the tip of the needle **above the medicine** and slowly push the plunger up to push the air bubbles out of the syringe.



- If the amount of medicine in the syringe is now at or below your prescribed dose, move the tip of the needle to **within the medicine** and slowly **pull back** the plunger until you have **more** than the amount of medicine needed for your **prescribed dose**.
- Be careful not to pull the plunger out of the syringe.

- Repeat the steps above until you have removed the larger air bubbles.

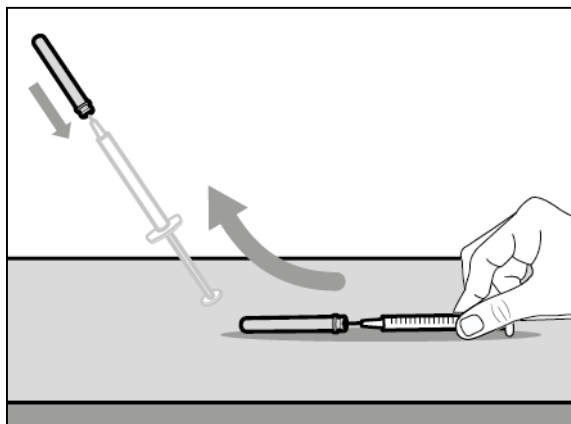
**Note:** Ensure you have enough medicine in the syringe to complete your dose before moving onto the next step. If you cannot remove all medicine, turn the vial upright to reach the remaining amount



**Do not** use the transfer needle to inject medicine as this may cause pain and bleeding.

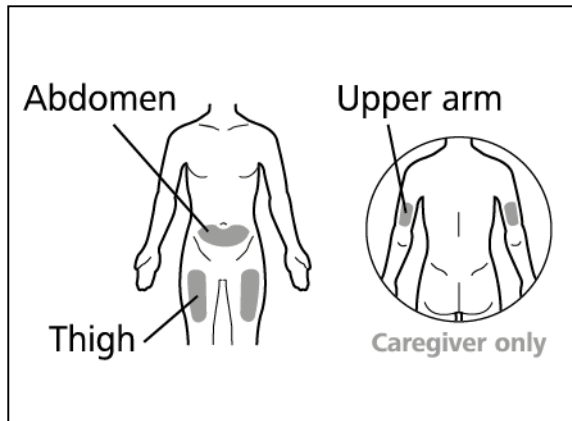
## 2 INJECTION

### Step 7. Recap transfer needle



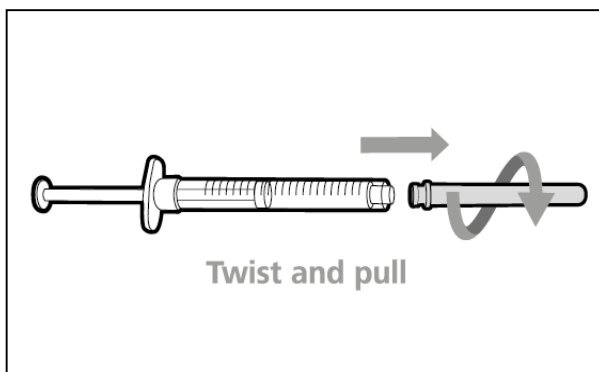
- Remove the syringe and transfer needle from the vial.
- **Using one hand, slide** the transfer needle into the cap and **scoop upwards** to cover the needle.
- Once the needle is covered, push the transfer needle cap towards the syringe to fully attach it with **one hand** to prevent accidentally injuring yourself with the needle.

### Step 8. Clean injection site



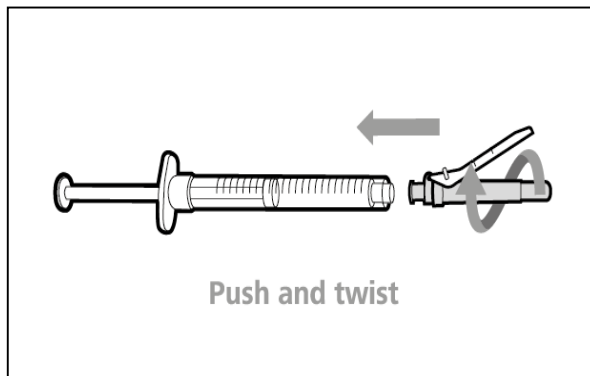
- Select and **clean** your injection site with an alcohol wipe.

### Step 9. Remove transfer needle



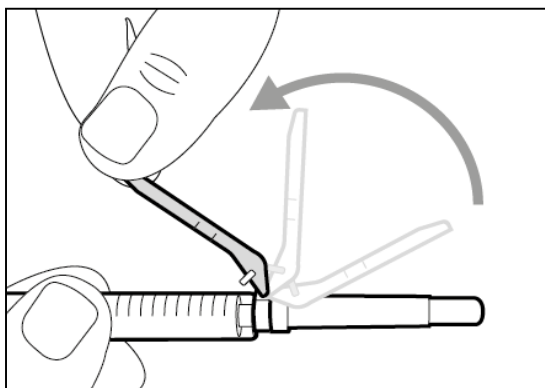
- Remove the transfer needle from the syringe by twisting anticlockwise and gently pulling.
- Throw away the used transfer needle into a sharps disposal container.

### Step 10. Attach injection needle to syringe



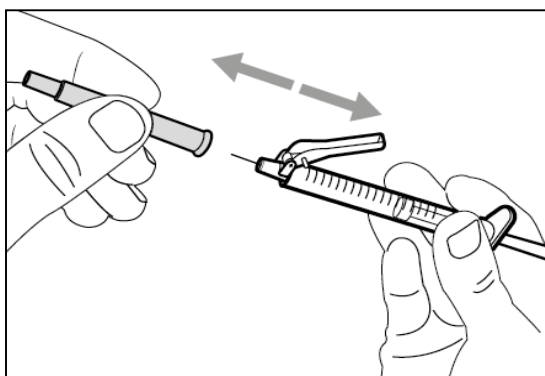
- Push and twist the injection needle clockwise onto the syringe until it is fully attached.

### Step 11. Move safety shield



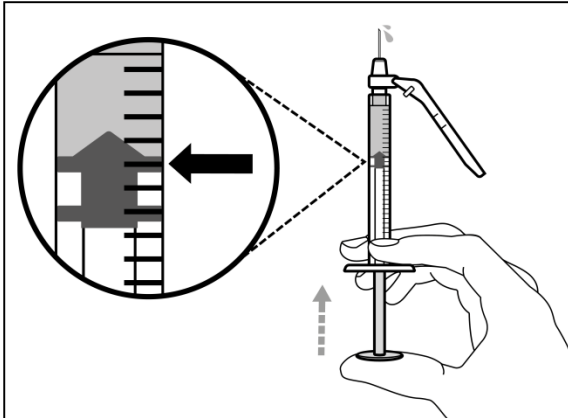
- Move the safety shield away from the needle and **towards** the syringe barrel.

### Step 12. Uncap injection needle



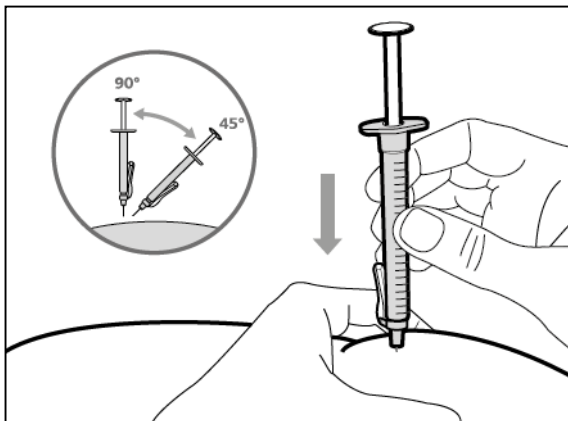
- **Carefully** pull the injection needle cap straightaway from the syringe.
- Throw away the cap into a sharps disposal container.
- **Do not touch** the needle tip or allow it to touch any surface.
- After the injection needle cap has been removed, the medicine in the syringe must be injected within 5 minutes.

### Step 13. Adjust plunger to prescribed dose



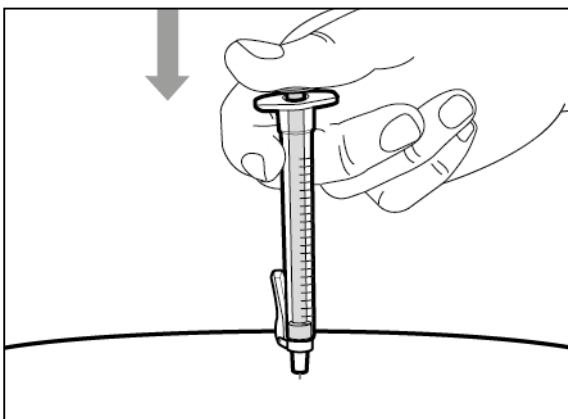
- Hold the syringe with the needle pointing up and slowly push the plunger to your prescribed dose.
- **Check your dose**, ensure the top rim of the plunger is in line with the mark on the syringe for your prescribed dose.

### Step 14. Subcutaneous (under the skin) injection



- Pinch the selected injection site and fully insert the needle at a **45° to 90° angle** with a quick, firm action. **Do not** hold or push on the plunger while inserting the needle.
- Hold the position of the syringe and let go of the pinched injection site.

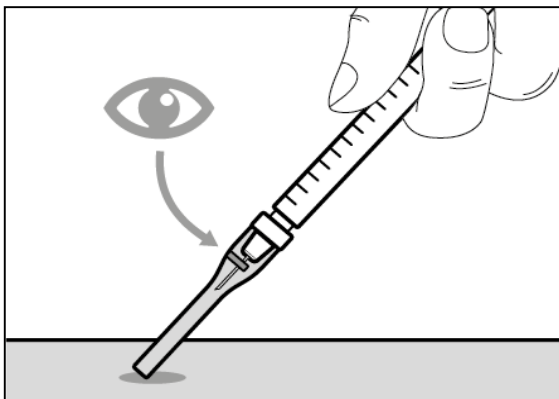
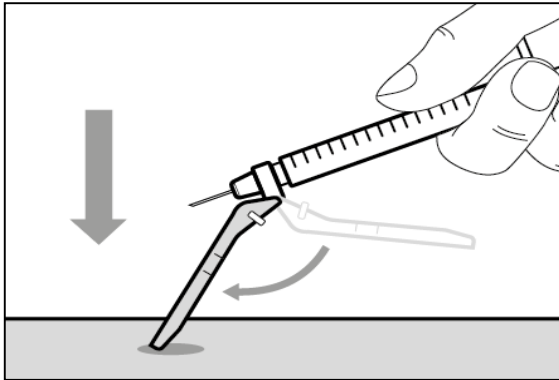
### Step 15. Inject the medicine



- Slowly inject all of the medicine by gently pushing the plunger all the way down.
- Remove the needle and syringe from the injection site at the same angle as inserted.

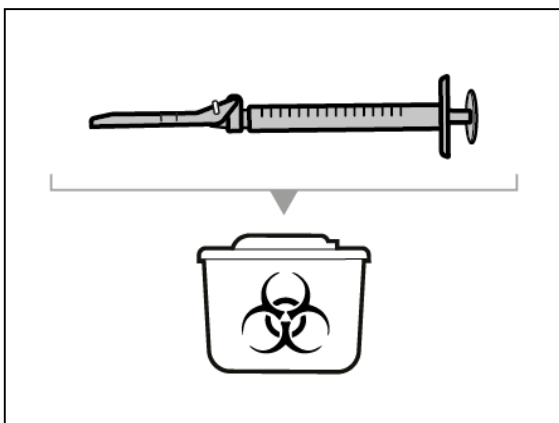
### 3.DISPOSAL

#### Step 16. Cover needle with safety shield



- Move the safety shield forward 90°, away from the syringe barrel.
- **Holding the syringe with one hand, press the safety shield down** against a flat surface with a firm, quick motion until you hear a “click”.
- If you do not hear a click, look to see that the needle is fully covered by the safety shield.
- Keep your fingers behind the safety shield and away from the needle at all times.
- **Do not** detach injection needle

#### Step 17. Throw away the syringe and needle.

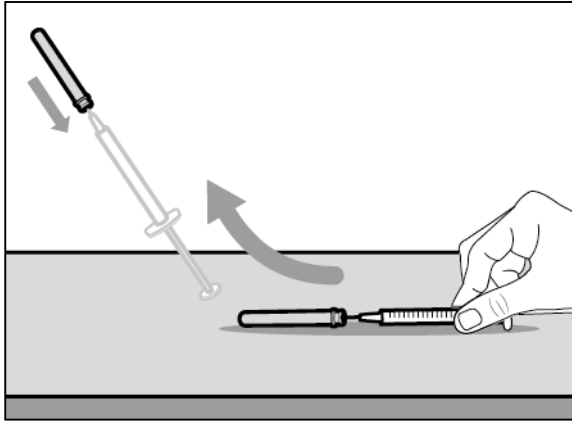


- Put **your** used needles and syringes in a sharps disposal container right away after use. For further information refer to the section “Disposing of the medicine and supplies”.
- **Do not** try to remove the used injection needle from the used syringe.
- **Do not recap** the injection needle with the cap.
- **Important:** Always keep the sharps disposal container out of reach of children.
- Throw away any used caps, vial(s), needles and syringes in a sharps or puncture-proof container.

## Combining Vials

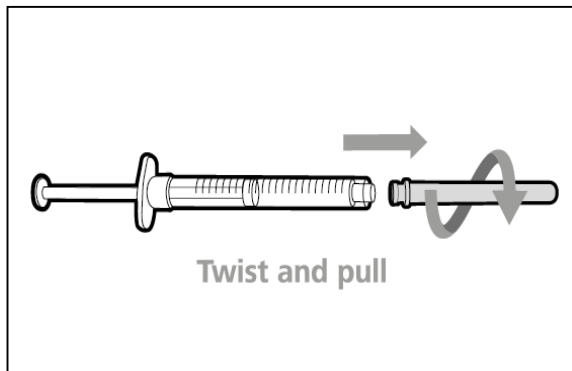
If you need to use more than 1 vial to get to your prescribed dose, follow these steps after you have drawn up the medicine from the first vial:

### Step A. Recap transfer needle



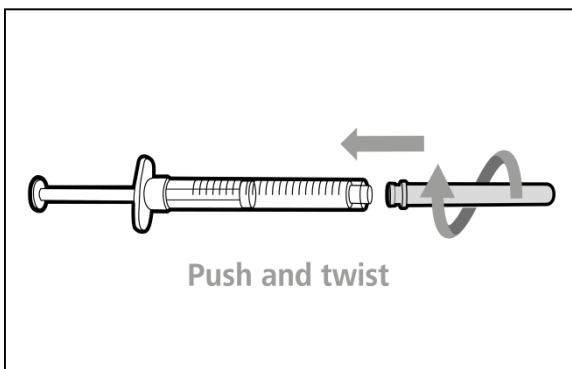
- Remove the syringe and transfer needle from the first vial.
- **Using one hand**, slide the transfer needle into the cap and **scoop upwards** to cover the needle.
- Once the needle is covered, push the transfer needle cap toward the syringe to fully attach it with **one hand** to prevent accidentally injuring yourself with the needle.

### Step B. Remove transfer needle



- Remove the transfer needle from the syringe by twisting anticlockwise and gently pulling.
- Throw away the used transfer needle into a sharps disposal container.

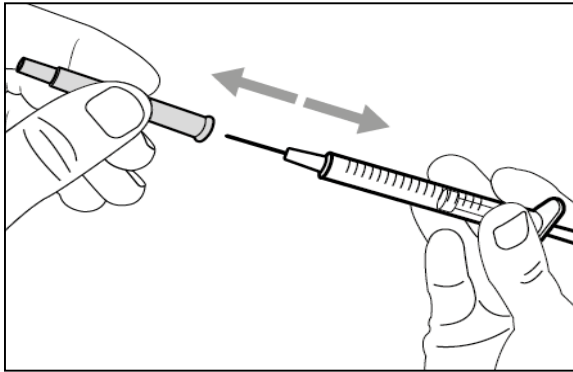
### Step C. Attach a new transfer needle with filter to syringe



**Note: You must use a new transfer needle with filter each time you withdraw medicine from a new vial.**

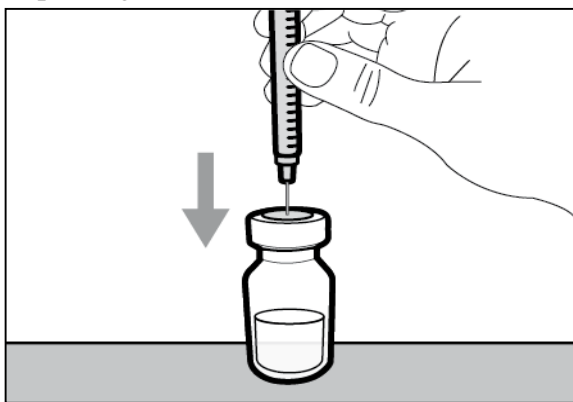
- Push and twist a **new** transfer needle clockwise on to the syringe until it is fully attached.
- Slowly pull back the plunger and draw some air into the syringe.

#### Step D. Uncap transfer needle

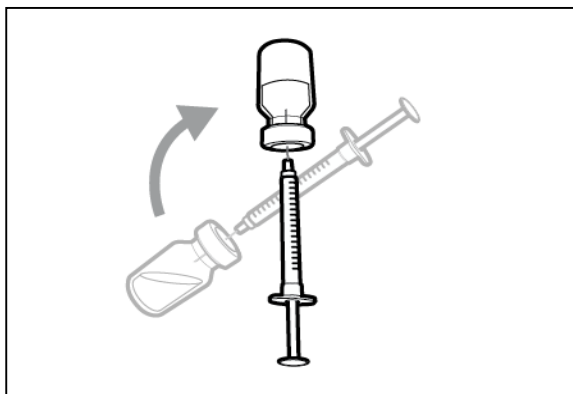


- Hold the syringe by the barrel with the transfer needle cap pointing up.
- Carefully pull the transfer needle cap straight off and away from your body. **Do not throw the cap** away. You will need to recap the transfer needle after drawing up the medicine.
- **Do not touch** the needle tip.

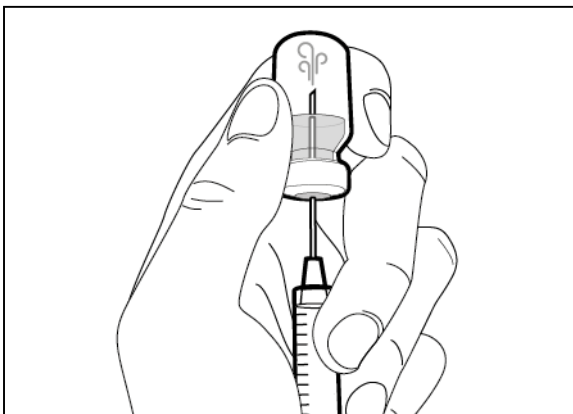
#### Step E. Inject air into vial



- With the new vial on the flat working surface, insert the new transfer needle and syringe, straight down into the **centre** of the vial stopper.

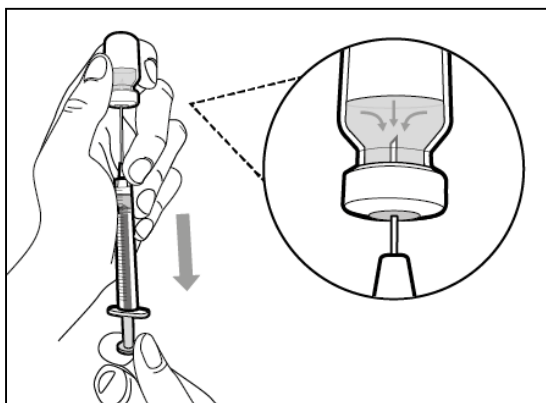


- Keep the transfer needle in the vial and turn the vial upside down.



- With the needle pointing upwards, inject the air from the syringe **above the medicine**.
- Keep your finger pressed down on the syringe plunger.
- **Do not** inject air into the medicine as this could create air bubbles or foam in the medicine.





- Slide the tip of the needle down so that it is **within the medicine**.
- **Slowly** pull back the plunger to prevent air bubbles/foam.  
Fill the syringe barrel more than the amount of medicine needed for your prescribed dose.
- Be careful not to pull the plunger out of the syringe.

**Note:** Ensure you have enough medicine in the syringe to complete your dose before moving onto the next steps. If you cannot remove all medicine, turn the vial upright to reach the remaining amount



**Do not** use the transfer needle to inject medicine as this may cause harm such as pain and bleeding.

**Repeat steps A to F with each additional vial until you have more than your prescribed dose. Once completed, keep the transfer needle inserted in the vial and return to Step 6. Continue with the remaining steps.**

HEMLIBRA (emicizumab RO5534262)

Core Data Sheet Version ■

## ENHANCED CORE DATA SHEET ■

---

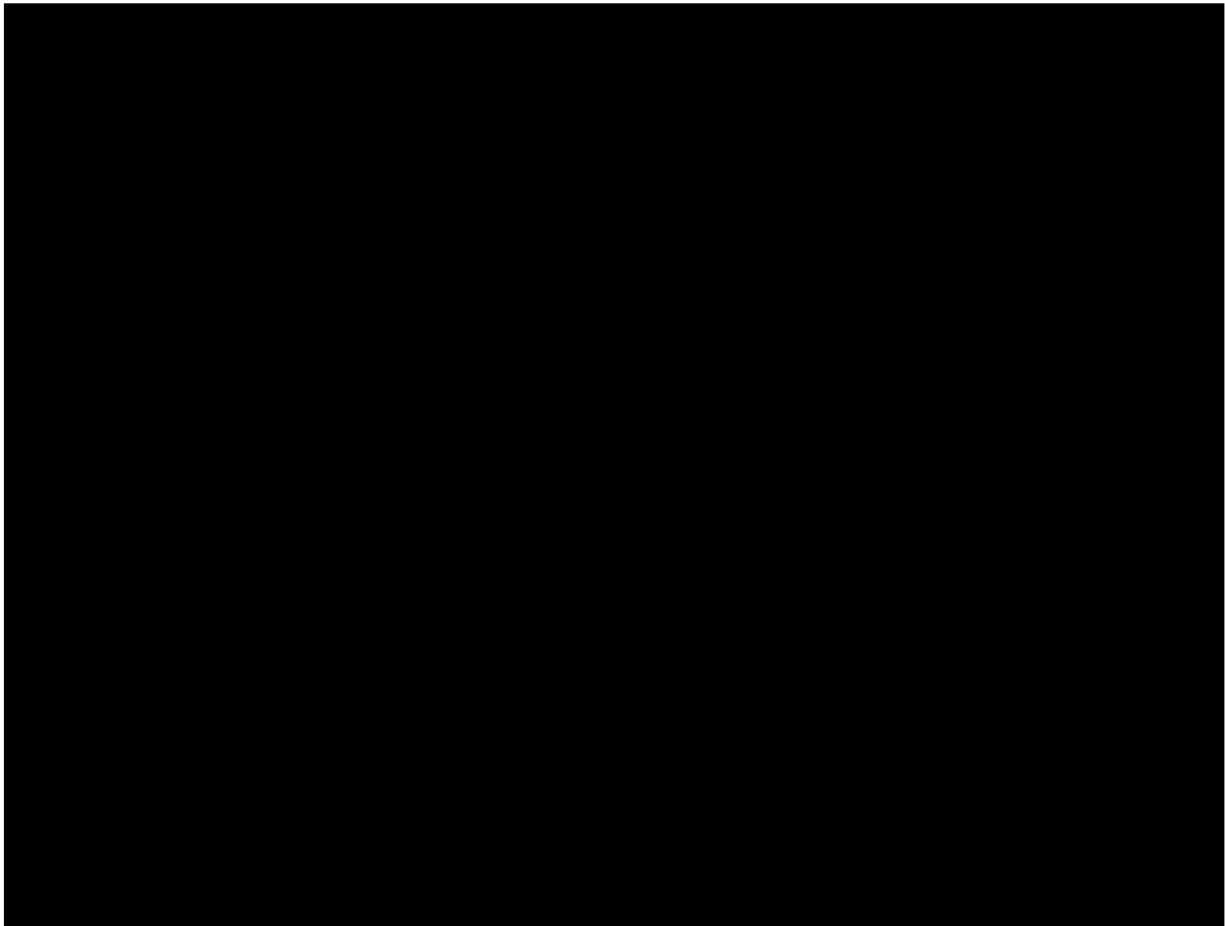
■ 20 ■

HEMLIBRA®

emicizumab

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

---



非公表のため144項～182項を削除

## 目次

1.7	同種同効品一覧表.....	2
-----	---------------	---

## 表一覧

表 1.7-1	同種同効品一覧表 .....	2
---------	----------------	---

各製品の最新の添付文書を参照すること。

## 1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

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	バイクロット配合静注用	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	ファイバ静注用1000
一般名	エミシズマブ（遺伝子組換え）	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子	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
会社名	中外製薬株式会社	KM バイオロジクス株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社
効能又は効果	○先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制 ○後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制	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	○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گران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。
添付文書改訂日	—	2021年1月改訂	2022年4月改訂	2021年11月改訂

\*\*2021年1月改訂（第3版）

\*2020年4月改訂

日本標準商品分類番号

876343

貯 法：10℃以下で凍結を避けて保存  
有効期間：製造日から3年

血漿分画製剤

生物学的製剤基準

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子

特定生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

バイクロット<sup>®</sup>配合静注用

献血

Byclot<sup>®</sup>

承認番号	22600AMX00772
販売開始	2014年11月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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。有効成分及び添加剤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。

## 1. 警告

エミシズマブ(遺伝子組換え)の臨床試験で、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)製剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微血管症の発現が複数例に認められている。本剤とエミシズマブ(遺伝子組換え)の併用例では重篤な血栓塞栓症及び血栓性微血管症の発現は認められていないが、エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は治療上やむを得ない場合に限ること。血栓塞栓症及び血栓性微血管症のリスクを増大させる可能性を否定できない。[8. 5、10. 2参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

1バイアル中の組成は下記のとおりである<sup>注)</sup>。

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 剤	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 精製白糖 78mg ポリソルベート80 0.13mg クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム pH調節剤

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、添加剤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(採血国：日本、採血方法：献血)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。

### 3.2 製剤の性状

性 状	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)

## 4. 効能・効果

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

## 6. 用法・用量

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。

## 7. 用法・用量に関連する注意

- 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。
- 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。

## 8. 重要な基本的注意

- 1 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、理解を得よう努めること。
- 2 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-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19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、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。
  - 2.1 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。[9.1.2、9.1.3、9.5参照]
  - 2.2 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。
- 3 マウスたん白質に対する抗体を産生する可能性を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。[9.1.5参照]
- 4 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。

- 8.5 エミシズマブ(遺伝子組換え)の臨床試験で、エミシズマブ(遺伝子組換え)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)製剤を併用した症例において、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。本剤とエミシズマブ(遺伝子組換え)の併用例では血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現は認められていないが、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれを否定できないため、以下の事項に注意すること。[1.、10.2参照]
- 8.5.1 エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中は本剤の投与を避けること。やむを得ず本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エミシズマブ(遺伝子組換え)の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.5.2 エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中止後6ヵ月間は、8.5.1と同じ対応をとること。
- 8.6 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。
- 8.7 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。
- 8.8 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 播種性血管内凝固(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)  
DICの悪化又はDIC誘発のおそれがある。[11.1.2参照]
- 9.1.2 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。[8.2.1参照]
- 9.1.3 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。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1参照]
- 9.1.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 9.1.5 マウスたん白質に対し過敏症の既往歴のある患者  
観察を十分に行うこと。[8.3参照]

- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回る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。[8.2.1参照]
- 9.7 小児等  
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者  
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗線溶剤 トランエキサム酸 等	血栓形成傾向があらわれる おそれがある。	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。
エミシズマブ(遺伝子組換え)	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。 エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は避けること。エミシズマブ(遺伝子組換え)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本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 [1.、8.5参照]。	本剤に含まれる血液凝固第X因子がエミシズマブ(遺伝子組換え)による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 血栓塞栓症 (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。
- 11.1.2 DIC (頻度不明)  
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。[9.1.1参照]
- 11.1.3 ショック、アナフィラキシー (頻度不明)
- 11.2 その他の副作用

	5%以上 <sup>注)</sup>	1%～5%未満 <sup>注)</sup>
循環器		血圧上昇
消化器		腹痛
血 液	TAT増加	
その他		発熱、頭痛、血中カリウム減少、 口腔ヘルペス

注)国内で承認時までに実施された臨床試験の総投与症例から算出

13. 過量投与

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。

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤調製時の注意
- 14.1.1 溶解の際は、添付の溶解液注入針を使用すること。
- 14.1.2 他の製剤と混合しないこと。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。
- 14.1.5 溶解時に沈殿が認められるものは使用しないこと。
- 14.1.6 【溶解方法】に従って溶解すること。



14. 2 薬剤交付時の注意

14. 2. 1 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。
14. 2. 2 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。
14. 2. 3 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。
14. 2. 4 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。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

非出血時のインヒビターを保有する先天性血友病患者に本剤の120  $\mu$ g/kg(4名)を静脈内へ単回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<sup>1)</sup>。AUC<sub>0- $t$</sub> 及びC<sub>max</sub>は、本剤の用量に依存して増加し、20～120  $\mu$ g/kg<sup>注)</sup>の用量範囲で線形性を認めた。

測定項目	AUC <sub>0-<math>t</math></sub> (IU・h/mL)	C <sub>max</sub> (IU/mL)	半減期 (h)	Vd <sub>SS</sub> (mL/kg)	生体内 回収率(%)
血液凝固 第Ⅶ因子活性	296.33 ±14.24	105.96 ±10.23	2.79 ±0.61	50.91 ±5.51	83.4 ±7.9
血液凝固 第Ⅹ因子活性	111.26 ±11.61	4.99 ±0.46	22.66 ±1.51	41.46 ±4.58	120.9 ±11.4

(平均値±SD、n=4)

注)血液凝固第Ⅶ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に対して承認されている本剤の用法・用量は「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60～120  $\mu$ gを2～6分かけて緩徐に静脈内に注射する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国内第Ⅱ相試験

16歳以上65歳以下のインヒビターを保有する先天性血友病の男性患者6例を対象とした多施設共同非盲検非対照試験において、軽度～中等度の関節内出血9エピソードで、本剤を60  $\mu$ g/kg又は120  $\mu$ g/kgを単回投与したときの有効率(著効+有効の割合)は、7/9(77.8%)であった<sup>2)</sup>。

用量	止血効果判定 (投与終了8時間後)				「著効」又は「有効」と判定された 出血エピソード
	著効	有効	やや有効	無効	
60 $\mu$ g/kg (n=5)	1	4	0	0	5
120 $\mu$ g/kg (n=4)	1	1	2	0	2

副作用は6例(延べ9例)中1例に2件認められた。その内訳は血圧上昇、発熱が各11.1%(1/9例)であった。

17. 1. 2 国内第Ⅲ相試験

12歳以上65歳以下のインヒビターを保有する先天性血友病の男性患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験において、患者14名の21出血エピソードに、総投与量として180  $\mu$ g/kgを超えない範囲で本剤の60  $\mu$ g/kg又は120  $\mu$ g/kgを1回又は2回投与した場合の有効率(著効+有効の割合)は、19/21(90.5%)であった。また、出血の重症度別の有効率は、軽度の出血が7/7(100%)、中等度の出血が12/13(92.3%)、重度の出血が0/1(0%)であった<sup>3)</sup>。

インヒビター 患者	出血数	著効	有効	やや 有効	無効	有効率 (%)
合計 (14名)	21	3	16	0	2	19/21 (90.5%)
血友病A (8名)	11	1	9	0	1	10/11 (90.9%)
血友病B (6名)	10	2	7	0	1	9/10 (90.0%)

副作用は14例(延べ21例)中1例に1件認められ、その内訳は血中カリウム減少4.8%(1/21例)であった。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

本剤の有効成分の一つであるFVIIaは、組織因子と結合し、FXを直接活性化することで、内因系凝固反応の因子であるFVIIIやFIXを迂回して、外因系凝固反応を促進する。本剤のもう一つの有効成分であるFXは、FVIIaの基質であり、血中のFX濃度を高めることでFVIIaによるFXの活性化効率を高め、トロンビンの産生量を増加させ、最終的にフィブリンの凝集塊(クロット)を形成して、インヒビター患者の出血を抑制する<sup>4)</sup>。

18. 2 血液凝固反応

*in vitro*試験において、本剤は、第Ⅶ因子インヒビター血漿及び第Ⅸ因子欠乏血漿のAPTT、PTの短縮、凝固加速度の増強及びトロンビン生産能の亢進を示した<sup>5)</sup>。

また、抗第Ⅶ因子抗体の投与により作製した血友病Aインヒビターモデルマウス、抗第Ⅸ因子抗体の投与により作製した血友病Bインヒビターモデルマウス又はサル<sup>6)</sup>において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。

20. 取扱い上の注意

20. 1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20. 2 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。

21. 承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

バイクロット配合静注用：1バイアル  
日本薬局方注射用水 2.5mL：1バイアル

23. 主要文献

- 1) Shirahata A et al.:Haemophilia, 2012;18(1)94
- 2) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(承認年月日：2014年7月4日、申請資料概要2.7.6.2)
- 3) 社内資料：国内第Ⅲ相試験(承認年月日：2014年7月4日、申請資料概要2.7.6.3)
- 4) 社内資料：製品開発の根拠(承認年月日：2014年7月4日、申請資料概要2.5.1.3)
- 5) Nakatomi Y et al.:Thromb Res, 2010;125(5)457
- 6) Tomokiyo K et al.:Vox Sang, 2003;85(4)290

24. 文献請求先及び問い合わせ先

KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口  
〒860-8568 熊本市北区大窪一丁目6番1号  
フリーダイヤル 0120-345-724

\*\*一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室  
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-1  
電話 0120-853-560

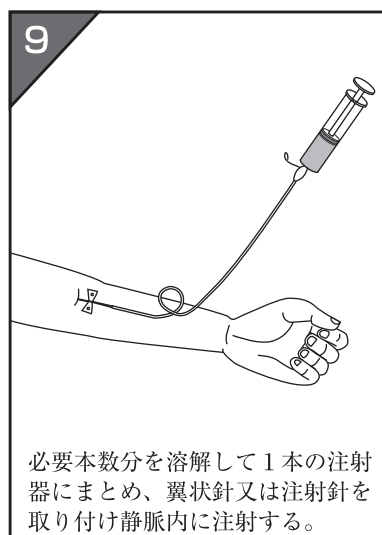
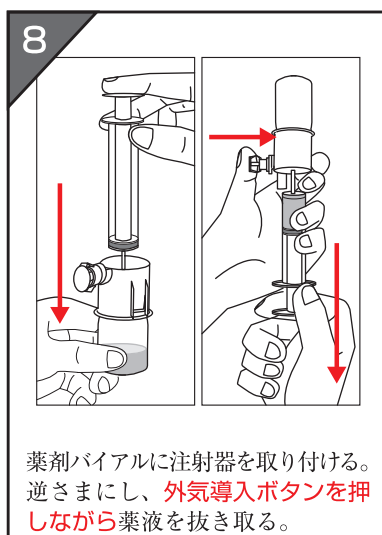
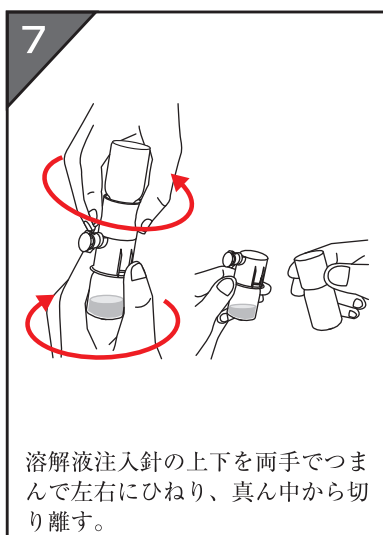
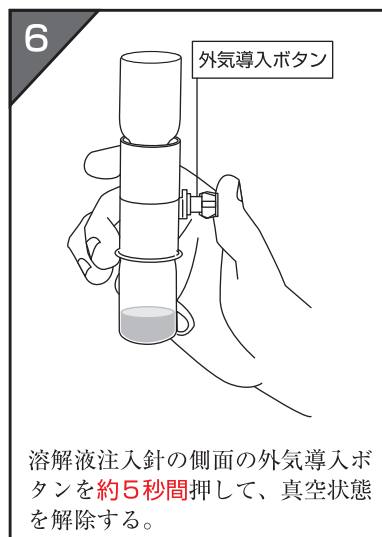
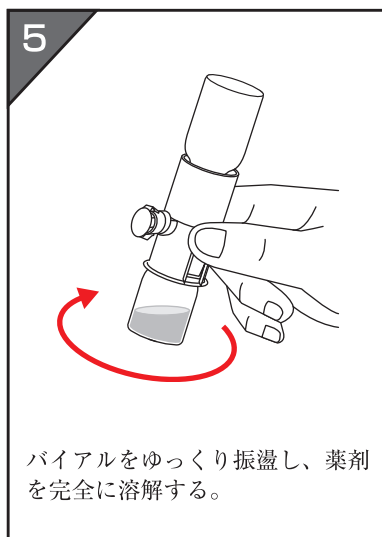
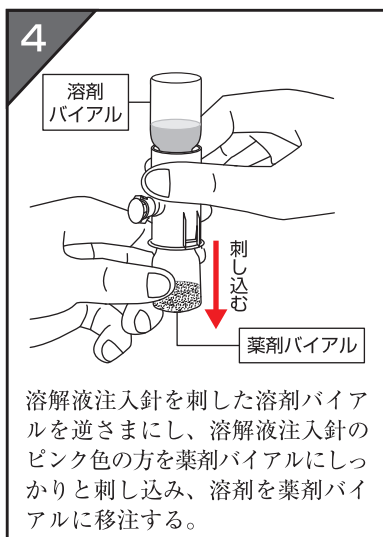
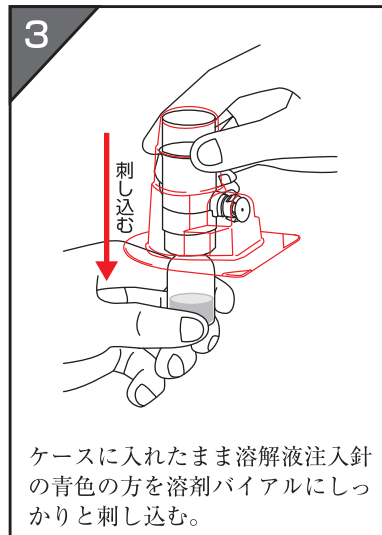
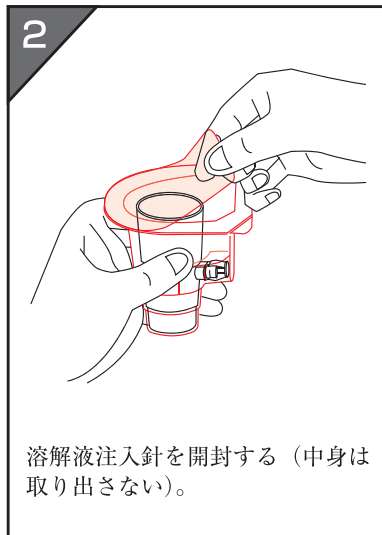
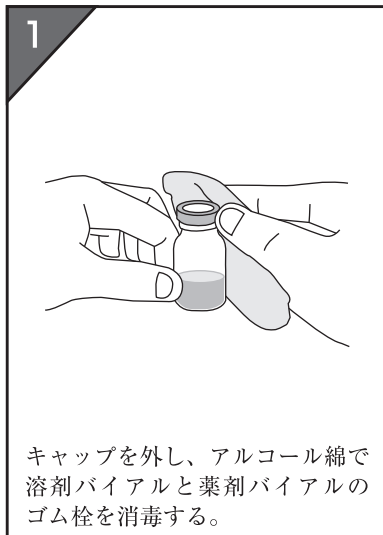
26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

**KMバイオロジクス株式会社**  
熊本市北区大窪一丁目6番1号

\*\*26. 2 プロモーション提携  
一般社団法人  
**JB 日本血液製剤機構**  
東京都港区芝浦3-1-1

【溶解方法】



この製品は献血血液から製造されています。



貯 法：凍結を避け、室温（1～30℃）で保存  
有効期間：24 ヶ月

遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤  
エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）

生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**ノボセブン<sup>®</sup> HI 静注用 1 mg シリンジ**  
**ノボセブン<sup>®</sup> HI 静注用 2 mg シリンジ**  
**ノボセブン<sup>®</sup> HI 静注用 5 mg シリンジ**

NovoSeven<sup>®</sup> HI Syringe for i.v. injection

承認番号	1mg	22600AMX00908000
	2mg	22600AMX00909000
	5mg	22600AMX00910000
販売開始	2015 年 1 月	

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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。

3. 組成・性状

3.1 組成

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。

1 バイアル中

販売名		ノボセブン <sup>®</sup> HI 静注用シリンジ		
		1mg	2mg	5mg
有効成分	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え） <sup>注)</sup>	1. 1mg	2. 1mg	5. 2mg
添加剤	グリシルグリシン	1. 45mg	2. 77mg	6. 86mg
	L-メチオニン	0. 55mg	1. 05mg	2. 60mg
	精製白糖	11. 0mg	21. 0mg	52. 0mg
	D-マンニトール	27. 5mg	52. 5mg	130. 0mg
	ポリソルベート80	0. 08mg	0. 15mg	0. 36mg
	塩化カルシウム水和物	1. 62mg	3. 09mg	7. 64mg
	塩化ナトリウム	2. 57mg	4. 91mg	12. 17mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
専用溶解用液（1 シリンジ中）	L-ヒスチジン	1. 74mg	3. 26mg	8. 01mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
	注射用水	適量	適量	適量
	全量	1. 1mL	2. 1mL	5. 2mL

注) 有効成分 1mg は 50KIU に相当する。

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、ブタ脾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、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。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	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。
溶解後の有効成分濃度	1mg/mL
pH	5. 5～6. 5(専用溶解用液で溶解時)
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0. 9～1. 1(専用溶解用液で溶解時)

4. 効能又は効果

- 血液凝固第Ⅶ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

5. 効能又は効果に関連する注意

＜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。

6. 用法及び用量

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。

効能又は効果	用法及び用量
血液凝固第Ⅶ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。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜インヒビターを保有する先天性血友病＞

- 7.1 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。
- 7.2 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＞

- 7.3 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。

## 8. 重要な基本的注意

### <効能共通>

8.1 本剤の血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグラント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、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。

8.2 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。

### <インヒビターを有する先天性血友病、後天性血友病>

8.3 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。

8.4 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。

8.5 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。

### <先天性第Ⅶ因子欠乏症患者>

8.6 本剤の投与は先天性第Ⅶ因子欠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。

8.7 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。

8.8 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<sup>1)</sup>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。

8.9 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。[9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.1 参照]

### <グラントマン血小板無力症>

8.10 本剤の投与はグラント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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 敗血症（特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症）患者  
治療上、やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。エンドトキシン血症に伴う播種性血管内凝固（DIC）誘発の危険性を否定できない。[9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.2 参照]

9.1.2 大手術後、挫滅創、DIC、進行性アテローム硬化症のある患者、冠動脈疾患の既往歴のある患者

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。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。[8.9、9.1.1、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
治療上、やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.4 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

### 9.3 肝機能障害患者

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。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。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.7.1、9.8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳への移行等のデータがない。

## 9.7 小児等

### 9.7.1 新生児

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。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。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.3、9.8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

### 9.8 高齢者

9.8.1 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。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。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.3、9.7.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.8.2 高齢者への270µg/kg 単回投与における使用経験はない。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗線溶剤 トラネキサム酸 アミノカプロン酸 等	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。	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。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 血栓塞栓症（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。[8.9、9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1 参照]

#### 11.1.2 DIC（頻度不明）

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。[9.1.1、9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1 参照]

### 11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	アレルギー反応、発疹、そう痒感
心血管系	血圧変動
消化器	嘔吐
その他	頭痛、発熱、疼痛、浮腫、プロトロンビン時間短縮

## 13. 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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。）

14.1.2 溶解後は、直ちに使用すること。

14.1.3 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。）

14.1.4 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。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。

14.2.2 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

<グランツマン血小板無力症>

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内血栓）が報告されている<sup>2),3)</sup>ことから、持続注入による投与は行わないこと。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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ⅢⅢⅢ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<sup>4)</sup>。本剤と遺伝子組換え血液凝固第ⅢⅢⅢ因子製剤は併用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

<インヒビターを保有する先天性血友病>

インヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者において、非出血時に本剤を 120μg/kg 静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下の通りである（標準血漿（健康者約 50 名の血漿プール）の第Ⅶ因子凝固活性を 100%とした）<sup>5)</sup>。

例数	C <sub>max</sub> (%) <sup>注1)</sup>	AUC (%)・hr	t <sub>1/2</sub> (hr)
8	777±89	2,648±422	3.5 <sup>注2)</sup>

平均±SD、注1) 投与前補正值、注2) 調和平均

<先天性第Ⅳ因子欠乏症患者>

本剤 15μg/kg 及び 30μg/kg を単回投与したとき、2 用量の間に用量非依存性パラメータに関する有意差は認められず、全身クリアランスは 70.8 と 79.1 mL/hr/kg、定常状態での分布容積は 280 と 290 mL/kg、平均滞留時間は 3.8 と 3.75 時間、半減期は 2.82 と 3.11 時間、血漿回収率 18.94 と 22.2%であった<sup>6)</sup>。（外国人データ）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<インヒビターを保有する先天性血友病>

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ 相試験

インヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者 10 例 157 出血において、本剤の初回投与量は原則として 90μg/kg とし、出血部位、程度及び症状等により 60～120μg/kg の範囲で増減した場合の止血効果は、著効 31.2%、有効 26.8%、やや有効 38.9%、無効 3.2%であり、総有効率（「有効」以上）は 58.0%（91/157 出血）であった。また、投与間隔が 3 時間以下の場合の止血効果は、著効 42.5%、有効 47.5%、やや有効 7.5%、無効 2.5%であり、総有効率（「有効」以上）は 90.0%（36/40 出血）であった。本試験では副作用は認められなかった<sup>5)</sup>。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（軽度～中等度の出血に 90μg/kg 投与（在宅治療））

本試験において、少なくとも本剤を 1 回投与されたインヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者計 60 例の内、有効性評価の基準を満たした 52 例 614 出血について有効性解析結果を示す。これらの出血において、本剤を原則として 90μg/kg を 3 時間ごとに 1～3 回投与し、止血後効果を維持するためにさらに 1 回投与したときの止血効果は次のとおりであった。

	出血数	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	評価なし (%)
合計	614	566 (92.2%)	31 (5.0%)	11 (1.8%)	6 (1.0%)
軽度	239	228 (95.4%)	7 (2.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
中等度	375	338 (90.1%)	24 (6.4%)	8 (2.1%)	5 (1.3%)
出血部位	関節内	490 (92.2%)	24 (4.9%)	8 (1.6%)	6 (1.2%)
	筋肉内	116 (92.2%)	6 (5.2%)	3 (2.6%)	0
	皮膚粘膜	6 (83.3%)	1 (16.7%)	0	0
	部位不明	2 (100%)	0	0	0

本試験において、安全性解析対象とされた 60 例中 13 例 (21.7%) に 32 件の副作用が認められ、その主なものは、関節出血 (13

件) 及び疼痛 (5 件) であった<sup>7)</sup>。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（軽度～中等度の出血に 270μg/kg 単回投与（在宅治療））

インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者を対象として、本剤 90μg/kg の 3 回投与（標準投与法）と 270μg/kg の単回投与（単回投与法）を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー、二重盲検試験を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価され、単回投与法は標準投与法と同様の有効性を示した。

投与群/指標	止血の成功 <sup>注1)</sup>	止血有効率 <sup>注2)</sup>
標準投与法群	85.7% (18/21 出血)	70% (14/20 出血)
単回投与法群	90.5% (19/21 出血)	65% (13/20 出血)

注1) 48 時間以内に追加の止血治療を必要としなかった患者の割合

注2) 全般的な治療反応指標（疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価）

本試験において、副作用は認められなかった<sup>8)</sup>。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（軽度～中等度の出血に 270μg/kg 単回投与（在宅治療））

インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者を対象として、本剤の標準投与法、単回投与法及び活性型プロトロンビン複合体製剤（APCC）75U/kg の単回投与を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー試験（本剤投与法については二重盲検）を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価された。9 時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合は、本剤の単回投与群で APCC の単回投与群よりも有意に低かった（p=0.032）。全般的な治療反応指標に基づく止血有効率では、3 群間に有意差はなかった。

投与群/指標	追加止血薬の投与 <sup>注3)</sup>	止血有効率 <sup>注4)</sup>
標準投与法群	9.1% (2/22 出血)	54.5% (12/22 出血)
単回投与法群	8.3% (2/24 出血)	37.5% (9/24 出血)
APCC 単回投与群	36.4% (8/22 出血)	27.3% (6/22 出血)

注3) 9 時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合

注4) 全般的な治療反応指標（疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価）

本試験において、副作用は認められなかった<sup>9)</sup>。

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（重篤な出血）

インヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者 11 例 12 出血（CNS 出血）において、本剤 90μg/kg を止血するまで 2 時間ごとに静脈内投与（投与量は必要に応じて 120μg/kg まで増量）した。止血後は必要に応じて 3～4 時間ごとに投与を継続したときの止血効果は、有効 90.9%（10/11 出血）、無効 9.1%（1/11 出血）であった。11 例中 1 例（1 出血）は、本剤の投与に関係なく死亡した。本試験において、11 例中 1 例に 1 件の副作用（治療効果減弱）が認められた<sup>10)</sup>。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（手術時）

手術を受ける予定のある、インヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者 14 例（大手術 6 例、小手術 8 例）において、90μg/kg を手術直前に投与し、2 時間ごとに投与を術後 48 時間まで繰り返した。その後 3 日間は 2～6 時間ごとに投与を継続したときの止血効果の判定において、「有効」又は「やや有効」と判定された症例及びその割合は次のとおりであった<sup>11)</sup>。

	例数	手術中 (%)	手術後 (%)						
			0hr	8hr	24hr	48hr	3day	4day	5day
大手術	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)
小手術	8	7 (88)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)

上記患者 14 例中 3 例に副作用が認められた。1 例に血腫（歯ぐき及びへそ等）、軽度の吐血、メレナ並びに鼻出血、1 例にカテーテル挿入部位の腫脹を伴った軽度の浮腫、及び 1 例に線溶活性の軽度の上昇（フィブリン分解物の上昇）が報告されたが、いずれも重篤な副作用ではなかった<sup>12)</sup>。

<先天性第Ⅶ因子欠乏症>

17.1.7 国内使用経験

公表文献の 13 例において 10～35μg/kg を 2～8 時間ごと（その後は適宜延長）に投与したときの有効率は 100%であった。13 例中 1 例で臨床検査値異常（血小板減少、フィブリノゲン上昇、血清 FDP 上昇、軽度の AST 及び ALT 上昇）の副作用が認められた<sup>13)</sup>。  
製造販売後調査の 7 例（手術時 5 例、出血エピソード 1 例、手術及び出血エピソード 1 例）において、16～35μg/kg 投与したときの有効率は 100%であった。なお、5 例は公表文献と製造販売後調査の重複である。（先天性第Ⅶ因子欠乏症承認



時)

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)

#### 17.1.8 海外 6 カ国における緊急使用プログラム

先天性第Ⅶ因子欠乏症患者を対象とした海外 6 カ国における緊急使用プログラムの 32 例 (手術 26 件、出血エピソード 43 出血) において、推奨用法・用量として 15~30µg/kg (実投与量 6~98µg/kg、中央値 22µg/kg) を 4~6 時間ごとに投与したとき、手術時の出血では 96% (25/26 件)、出血エピソードでは 86% (37/43 出血) が有効であった。本剤との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。

#### <グランツマン血小板無力症>

##### 17.1.9 海外使用経験

海外 14 カ国、37 施設から、本剤が投与されたグランツマン血小板無力症 (ただし、血小板に対する同種抗体や血小板輸血不応状態が確認されていない症例を含む) の症例を集積した結果、重度及び中等度の出血エピソードにおいて 80µg/kg 以上を 2.5 時間以内の投与間隔で 3 回以上反復投与した場合、本剤投与後 48 時間以内に止血できた出血エピソードの割合は 78.0% (32/41 件) であった。重篤な副作用として、2 件の血栓症 (肺塞栓症を伴う深部静脈血栓症及び尿管内血栓) が報告された<sup>2),3)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤が含有する遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子が、損傷部位において組織因子と複合体を形成し、第Ⅹ因子を活性化させることによるものと考えられている。

### 18.2 止血効果

*In vitro* 試験において、第Ⅷ因子欠乏又は第Ⅸ因子欠乏血漿に本剤を添加すると、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた<sup>14)</sup>。また、抗第Ⅷ因子抗体の投与により、血友病 A を誘発させたウサギ<sup>15)</sup>又は、血友病 A 及び B のイヌ<sup>16)</sup>において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。ウサギ鬱血モデルを用いた試験では、本剤の投与により、局所的な血栓形成が示されたが、血小板数及びフィブリノゲンに影響は認められなかった<sup>17)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

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)  
(Eptacog Alfa (Activated) (Genetical Recombination)) (JAN)

分子式：C<sub>1982</sub>H<sub>3054</sub>N<sub>560</sub>O<sub>618</sub>S<sub>28</sub>

分子量：45,513.22

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。

## 20. 取扱い上の注意

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。

## 22. 包装

<1mg>

1 パイアル (専用溶解用液シリンジ (1.1mL) 1 個添付)

<2mg>

1 パイアル (専用溶解用液シリンジ (2.1mL) 1 個添付)

<5mg>

1 パイアル (専用溶解用液シリンジ (5.2mL) 1 個添付)

## 23. 主要文献

- 1) Nicolaisen EM: Blood Coagulation and Fibrinolysis. 1998; 9: S119-23
- 2) Poon M-C, et al.: J Thromb Haemost. 2004; 2: 1096-103
- 3) d' Oiron R, et al.: Thromb Haemost. 2000; 83: 644-7
- 4) Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised Cynomolgus Primates (社内資料)
- 5) Shirahata A, et al.: Int J Hematol. 2001; 73: 517-25
- 6) Berrettini M, et al.: Haematologica. 2001; 86: 640-5
- 7) Key NS, et al.: Thromb Haemost. 1998; 80: 912-8
- 8) Kavakli K, et al.: Thromb Haemost. 2006; 95: 600-5
- 9) Young G, et al.: Haemophilia. 2008; 14: 287-94
- 10) Arkin S, et al.: Haemostasis. 1998; 28: 93-8
- 11) Shapiro AD, et al.: Thromb Haemost. 1998; 80: 773-8
- 12) 社内資料：海外における臨床試験成績 (手術時の治療)
- 13) 花房秀次ほか：血栓止血誌. 2006; 17: 695-705
- 14) Telgt DSC, et al.: Thromb Res. 1989; 56: 603-9
- 15) 社内資料：ウサギ抗Ⅷ抗体誘発血友病 A モデルにおける止血効果
- 16) Brinkhous KM, et al.: Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86: 1382-6
- 17) Diness V, et al.: Thromb Res. 1992; 67: 233-41

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1  
Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
東京都千代田区丸の内 2-1-1  
www.novonordisk.co.jp

ノボセブン<sup>®</sup>及びNovoSeven<sup>®</sup>はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。

## 血漿分画製剤

乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体

特定生物由来製品

処方箋医薬品<sup>注1</sup>

貯法：2～8℃

有効期間：2年

# ファイバ® 静注用1000

## FEIBA® NF Intravenous 1000

承認番号	22600AMX01332
販売開始	1984年6月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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。

## 1. 警告

エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験で、本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。エミシズマブ（遺伝子組換え）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、本剤の投与を避けること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性がある。[8.6、10.2参照]

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 血液凝固因子インヒビターを保有していない患者〔凝固亢進のおそれがある。〕

2.2 播種性血管内凝固症候群（DIC）を生じている患者〔血栓形成を加速するおそれがある。〕

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

1バイアル中の含量を示す。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。

販売名	ファイバ静注用1000
有効成分	1バイアル中 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体1000単位 <sup>注1</sup>
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物 80mg 塩化ナトリウム 160mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
溶剤	日局 注射用水20mL
備考	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体：[採血国：米国] [採血の区別：非献血 <sup>注2</sup> ]

注1) 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。

注2) 「献血又は非献血の区別の考え方」参照。

## 3.2 製剤の性状

販売名	ファイバ静注用1000
性状	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。
pH	6.8～7.6
浸透圧比	約1（0.9%生理食塩液に対する比）

## 4. 効能又は効果

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。

## 6. 用法及び用量

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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

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。

## 8. 重要な基本的注意

## （効能共通）

8.1 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、理解を得よう努めること。

8.2 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、ヒトバロウイルス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<sup>3</sup>IU/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℃、510～520分、19kPa加圧及び80℃、60～70分、37.5kPa加圧）及びウイルス除去膜による過処理（ナノフィルトレーション）を施している。

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。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトバロウイルス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。[9.1.5、9.1.6、9.5参照]

8.2.2 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。

8.2.3 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、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。

8.3 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。

8.4 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。

8.5 DIC及び心筋梗塞等を誘発することがあるので、1日に体重1kg当たり100単位をこえる投与や、1日に体重1kg当たり200単位をこえる場合には特に注意すること<sup>1)</sup>。

8.6 エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験において、エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中の出血時に本剤を併用した症例において、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<sup>2)</sup>ため、以下の事項に注意すること。[1.10.2参照]

8.6.1 エミシズマブ（遺伝子組換え）投与開始前日までに、本剤の定期輸注は中止すること。また、エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中止後6ヵ月間は、本剤の定期輸注は行わないこと。

8.6.2 エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中は本剤の投与を避けること。やむを得ず本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エミシズマブ（遺伝子組換え）の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.6.3 エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中止後6ヵ月間は、上記8.6.2と同じ対応を行うこと。

8.7 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。

8.8 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。[1.1.1参照]

8.9 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。

〈血液凝固第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者〉

8.10 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 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は、頭蓋内出血等、生命に危険のおよぶ出血の場合を除き、投与しないこと。血栓形成を助長するおそれがある。

#### 9.1.2 血小板数が少ない患者

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。

#### 9.1.3 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。

#### 9.1.4 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。

### 9.1.5 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。[8.2.1参照]

### 9.1.6 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。[8.2.1参照]

### 9.1.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。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。[8.2.1参照]

## 9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗線溶剤 トラスネキサム酸等	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	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。
濃縮血小板		血小板凝集活性を亢進させるとの報告がある。
エミシズマブ（遺伝子組換え） [1.8.6参照]	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症があらわれるおそれがある。エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は避けること。エミシズマブ（遺伝子組換え）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本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。	本剤由来の活性型血液凝固第Ⅸ因子及び第Ⅹ因子がエミシズマブ（遺伝子組換え）による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック・アナフィラキシー（いずれも頻度不明）  
[8.8参照]

11.1.2 DIC（頻度不明）

11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明）

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。

### 11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー反応、発熱、発疹	顔面紅潮、じん麻疹、そう痒症
精神神経系		浮動性めまい、頭痛	

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器		下痢	
肝臓	AST、ALT、LDHの上昇		
循環器		低血圧	心筋梗塞
投与部位			血管痛
その他			悪寒、腰痛

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 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。
- 12.2 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。
- 12.3 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<sup>3-7)</sup>。
- 12.4 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率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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 添付の溶剤以外は使用しないこと。
- 14.1.2 他の製剤と混合しないこと。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 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。
- 14.1.5 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。
- 14.1.6 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 注入速度は1分間につき2単位/kgをこえないこと。
- 14.2.2 溶解時に沈殿の認められるものを使用しないこと。
- 14.3 薬剤交付時の注意
- 14.3.1 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。
- 14.3.2 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。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

本剤のT<sub>1/2</sub>は6分程度と短く、一旦thrombin generationが生じかけると2～4分以内にトロンビン時間が急速に短縮することから<sup>8)</sup> 生体内では速やかに活性化すると考えられる。

患者投与後のTEG（r値、k値の短縮効果）から、ファイバ活性は本剤投与後5分以内でピークに達し、以後徐々に低下するとした<sup>3,9)</sup> が、現在のところ生体内ファイバ活性のピークを捉えることは困難である。

また、SchimpfらはTEGによる追跡データ等から、本剤の血中半減期は4～8時間の間にあると推察した<sup>10)</sup>（外国人データ）。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 日本人における臨床試験及び使用経験

次の表に本剤の第Ⅷ因子インヒビター及び第Ⅸ因子インヒビター症例に対する臨床効果のまとめを示した<sup>11-13)</sup>。

	施設数	出血件数	投与回数（平均）	1回投与量（単位/kg）（平均）	有効以上（%）	やや有効以上（%）
第Ⅷ因子インヒビター	3	6	1～14 (4.33)	50～80 (75.5)	50	100
第Ⅸ因子インヒビター	1	2	1～5 (3)	50	100	100

なお、本剤投与前後でPT、APTT、FDP、フィブリノゲン量、血小板数等を測定したが、すべての測定時点において異常所見を認

めず、DICを疑わせる血栓傾向は認められなかった。さらに、3ヵ月後の免疫機能及び一般臨床検査値でも異常は認められなかった。

### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験

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36例（日本人患者2例）を対象に、定期投与（70～100単位/kgを隔日投与）及び出血時投与における治療効果を無作為化多施設非盲検並行群間比較試験により検討した<sup>14)</sup>。

	症例数	年間出血回数 （中央値）	新たな標的関節 <sup>注</sup> での 年間出血回数（中央値）
定期投与	17 （日本人：1）	7.9	0
出血時投与	19 （日本人：1）	28.7	5.9

注）既存の標的関節以外で、新たに6ヵ月間に4回以上の出血が生じた関節

定期投与群では17例中6例（35.3%）の副作用が報告され、B型肝炎表面抗体陽性が3例（17.6%）、過敏症、発疹及び低血圧が各1例（5.9%）であった。

出血時投与群では19例中3例（15.8%）の副作用が報告され、浮動性めまい、頭痛及びB型肝炎表面抗体陽性が各1例（5.3%）であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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。

### 18.2 止血作用

- 18.2.1 本剤は、第Ⅷ因子インヒビター又は第Ⅸ因子インヒビター含有血漿のAPTTを正常化する作用を有する。
- 18.2.2 血小板凝集能の上昇作用や血小板による第Ⅸ因子活性化を増強する能力を有する。
- 18.2.3 カルシウム存在下でトロンビン産生能を有する<sup>15)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（Anti-inhibitor coagulant complex）

本質：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Ⅺa、Ⅺa、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。

## 20. 取扱い上の注意

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。

## 22. 包装

1バイアル

溶剤（日局 注射用水20mL）、薬液用両刃針 添付

## 23. 主要文献

- Ehrlich H.J, et al. Haemophilia. 2002;8:83.
- Oldenburg, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017;377:809-818.
- 福武勝博, 他. 日本輸血学会雑誌. 1981;27:546.
- 飯塚敦夫. ファイバ臨床研究会議事録. 1980;p40.
- Negrier C, et al. Thromb Haemost. 1997;77:1113.
- Yoshioka A, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 1991;2(Suppl2):51.
- Hilgartner M, et al. Transfusion. 1990;30:626.
- 福井弘他. 基礎と臨床. 1980;14:3603.
- 吉岡章他. 基礎と臨床. 1980;14:3958.
- Schimpf K, et al. Thromb Haemost. 1977;38:369.
- 福井弘他. 基礎と臨床. 1986;20:3117.

- 12) 上田一博他. 基礎と臨床. 1986;20:3112.
- 13) 稲垣稔他. 基礎と臨床. 1986;20:3125.
- 14) Antunes S.V, et al. Haemophilia. 2014;20:65.
- 15) Vermynen J, et al. Brit J Haemat. 1978;38:235.

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

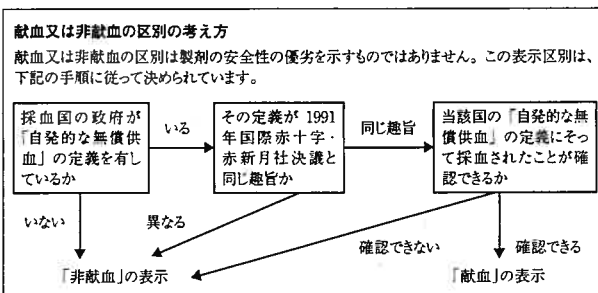
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売（輸入）元

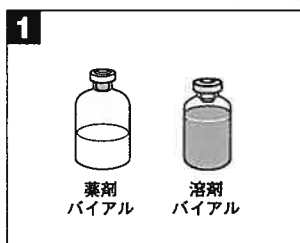
**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

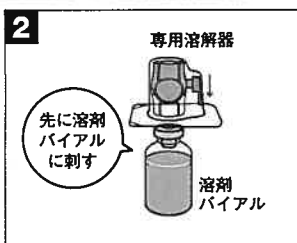


### ファイバ静注用の調製法及び専用溶解器（薬液用両刃針）の取り扱い方法

#### STEP 1

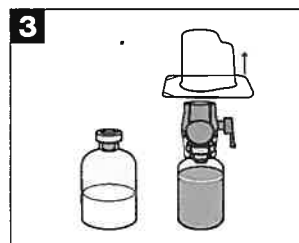


- ① 冷所より薬剤バイアル及び溶剤バイアルを取り出し、室温にもどす。
- ② 両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

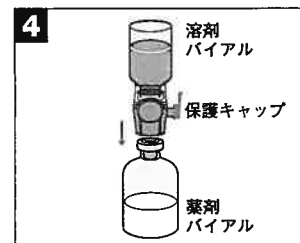


- ・必ず先に溶剤バイアルに刺して下さい。
- ・斜めに刺すとゴム栓の薄片が溶剤中に落下することがありますので垂直に刺して下さい。

#### STEP 2

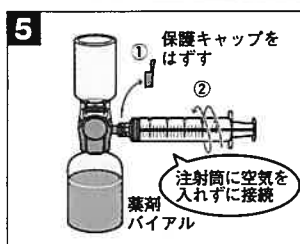


専用溶解器（薬液用両刃針）のケースを取りはずす。

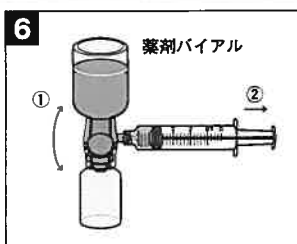


- ② バイアルを上下に連結したままの状態を溶をたてないようにゆるやかに揺り動かして溶解させる。

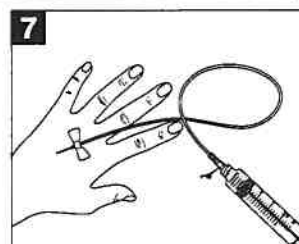
#### STEP 3



- ① 保護キャップをはずす。
  - ② 注射筒を専用溶解器（薬液用両刃針）に接続する。
- ・接続時に注射筒をつきつねじこむと注射筒の先端が破損することがありますのでご注意ください。
  - ・注射筒に空気を入れずに接続して下さい。

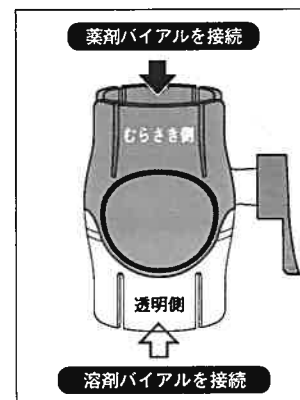


- ② 薬液がすべて注射筒に移行したら、注射筒を専用溶解器（薬液用両刃針）からははずす。



注射筒に翼付静注針を接続して、ゆっくりと静脈内に注射する。

#### 専用溶解器（薬液用両刃針）への接続



#### 【点滴注入の場合】

輸液セットを用いて投与する場合には、ゴム栓の破片などの不溶物を取り除くためフィルター（ろ過網）付き輸液セットを使用する。輸液セットの瓶針は溶解した薬剤バイアルに直接挿入すること。

製造販売（輸入）元

**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号



## 目次

1.8	添付文書（案） .....	2
1.8.1	効能又は効果，用法及び用量の設定根拠 .....	2
1.8.2	使用上の注意の設定の根拠 .....	11
	添付文書（案） .....	16

最新の添付文書を参照すること。

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 効能又は効果，用法及び用量の設定根拠

#### 1.8.1.1 効能又は効果及びその設定根拠

##### 1.8.1.1.1 効能又は効果

###### 4. 効能又は効果

○先天性血友病A（先天性血液凝固第VIII因子欠乏）患者における出血傾向の抑制

○後天性血友病A患者における出血傾向の抑制

###### 5. 効能又は効果に関連する注意

（先天性血友病A（先天性血液凝固第VIII因子欠乏）患者における出血傾向の抑制）

本剤は，血液凝固第VIII因子に対するインヒビターの有無によらず有効性が確認されている。[17.1.1-17.1.4参照]

<下線部分を追加>

##### 1.8.1.1.2 効能又は効果の設定根拠

後天性血友病 A は後天的に FVIII に対する自己抗体（FVIII インヒビター）が出現し，その結果，FVIII 活性が著しく低下し，突発的な皮下出血や筋肉内出血等の出血症状を呈する疾患であり，重篤な出血もまれではない。その本態は膠原病や悪性腫瘍，分娩等を背景に免疫機構が破綻することで FVIII インヒビターが産生される自己免疫疾患である。後天性血友病 A の出血症状は先天性血友病 A 患者に比べ重篤なものが多い。先天性血友病 A の特徴である関節内出血は比較的少なく，広範な皮下出血や筋肉内出血が多い。多くの場合は FVIII インヒビターが消失するまで常に出血リスクを伴う。後天性血友病 A の生命予後は決して良好とは言えず，特に発症早期の死亡が多く，死因の多くは重篤な出血（50%）と重症感染症（40%）である。

FVIII インヒビターが消失しない限り，重症・致命的な出血症状を来すリスクが存在するため，後天性血友病 A 患者に対する治療として診断後直ちに免疫抑制療法を開始する必要がある。また，治療すべき出血症状がある場合には止血治療が必要となる。後天性血友病 A に対する免疫抑制療法の第一選択は，プレドニゾロン（PSL）単独投与若しくは PSL とシクロホスファミドの併用療法とされている。後天性血友病 A の止血治療には，遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）製剤や活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）等のバイパス製剤が広く使用されている。

エミシズマブの作用機序並びに後天性血友病 A の病態，更にこれまでに得られている非臨床試験及び臨床試験の結果から，本剤は，後天性血友病 A 患者においても先天性血友病 A 患者において確認された高い出血抑制効果を発揮することが期待される。また，エミシズマブは皮下投与が可能であるため，静脈へのアクセスが不要になり，更に，エミシズマブはその薬物動態特性から，バイパス製剤よりも投与頻度を減らすことができる。これらにより投与負荷及び拘束時間が減少すること，半減期が長いことにより止血管理が容易となることなどが期待される。

後天性血友病 A においては，インヒビター保有先天性血友病 A 患者と同様にバイパス製剤が標準的な止血治療薬として用いられているが，インヒビター保有先天性血友病 A 患者においては，出血抑制効果に関して，バイパス製剤に対する本剤の1週間隔レジメンの優越性がすでに示されている。また，先天性血友病 A 患者における母集団曝露量-有効性解析により，およそ30 µg/mL 超の血漿中エミシズマブ濃度存在下で治療を要する出血に基づく年間出血率の低下効果が最大に達すると予測され，後天性血友病 A においても同様に30 µg/mL 超の血漿中エミシズマブ濃度が得られた場合には，本剤の出血抑制効果の最大化が可能であると考えられる。実際に，JO42003試験において，Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg を皮下投与（負荷投与）し，Day 8から1.5 mg/kg を1週間隔で皮下投与（維持投与）する用法・用量を検討したと

ころ、血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、本剤投与開始1～4週後にわたり目標有効濃度である30 µg/mL 超を維持し続けることが確認され、先天性血友病 A 患者において既承認用法・用量により達成されているように、本剤の出血抑制効果が最大に達している可能性が示唆された。また、本剤投与開始早期から良好な出血コントロールが得られ、更に、血液凝固因子製剤や輸血を要する患者割合の減少、ヘモグロビン値の改善傾向、早期の初回リハビリテーション開始、本剤投与終了前の退院の実現など複数の評価指標において一貫性のある良好な結果が得られた。これらの結果に対して IST 奏功による後天性血友病 A 寛解の影響は完全には否定できないものの、インヒビター保有先天性血友病 A 患者において確認された本剤のバイパス製剤に対する優越性が後天性血友病 A においても再現できる可能性が強く示唆された。

更に、JO42003試験において、本剤の負荷投与期間の短縮化によって、出血リスクが高いとされる後天性血友病 A の部分寛解達成前に血漿中エミシズマブ濃度を有効濃度域にまで上昇させ、本剤の出血抑制効果を早期に最大化することも目指したが、実際に得られた血漿中エミシズマブ濃度推移や、本剤投与開始早期からの良好な出血コントロールなどの結果は、そのコンセプトを支持するものであった。

JO42003試験の安全性については、これまでの臨床試験の安全性プロファイルと同様であると考えられた。JO42003試験では、aPCC 又は FVIIa/FX 併用時の血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症は認められていないものの、aPCC 又は FVIIa/FX 非併用時の血栓塞栓性事象（深部静脈血栓症）が1例に認められた。本剤との因果関係は関連ありと判断されたものの、治療を必要とせず発現から7日後に所見消失が確認され、回復と判断された。曝露量-安全性解析の結果からは、血漿中エミシズマブ濃度と血栓塞栓性事象の発現との間に明確な関連性は認められなかった。また、エミシズマブ存在下での血液凝固因子製剤（ほぼすべてが rFVIIa 製剤）の投与又は FVIII 活性の回復に起因して D-ダイマー又は F1+2濃度が上昇する傾向が認められたものの、D-ダイマー又は F1+2濃度の上昇と関連して血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症を発現した症例は認めなかった。

以上、本剤の後天性血友病 A 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果に「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を追加することとし、申請を行った。

その後、申請時の効能・効果に関して、単に「後天性」という文言だけでは、自己免疫性（自己抗体発現）以外の理由（大量出血等）で後天的に血液凝固第 VIII 因子が欠乏している状態も厳密には含まれてしまうこと、医療現場では「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者」という用語は一般に用いられておらず、どの疾患のことを指しているのか分かりづらいとの助言を専門家より受けたため、対象患者をより正確に反映した記載かつ医療現場にとってより受け入れられやすい記載にすべきと考え、効能・効果を「後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制」へと変更することとした。また、本変更に伴い、既承認効能・効果の「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」においても、その投与対象が先天性血友病 A 患者と同義であることをより明確にするために「先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制」へと変更することとした。

#### 1.8.1.1.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

効能又は効果に関連する使用上の注意に変更はない。

## 1.8.1.2 用法及び用量及びその設定根拠

### 1.8.1.2.1 用法及び用量

<p>6. 用法及び用量</p> <p><u>〈先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉</u></p> <p>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、<u>その1週間後（初回投与から4週間後）の5回目投与から以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔</li><li>・1回3mg/kg（体重）を2週間の間隔</li><li>・1回6mg/kg（体重）を4週間の間隔</li></ul> <p><u>〈後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制〉</u></p> <p>通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1日目に6mg/kg（体重）、2日目に3mg/kg（体重）を皮下投与し、8日目から1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p><u>7.1 本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。</u></p> <p><u>〈後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制〉</u></p> <p><u>7.2 凝固能に関する検査結果及び患者の状態を考慮して、適切な時期に投与を終了すること。</u></p> <p><u>[8.5, 17.1.5参照]</u></p>
--

< 下線部分を追加 >

## 1.8.1.2.2 用法及び用量の設定根拠

### 1.8.1.2.2.1 先天性血友病 A 患者での有効性及び曝露量-反応関係

#### 1) 先天性血友病 A 患者におけるバイパス製剤に対する優越性

先天性血友病 A における臨床開発プログラムを通じて、後天性血友病 A において標準的な止血治療薬として用いられているバイパス製剤に対し、出血抑制効果に関する本剤1週間隔レジメンの優越性がインヒビター保有先天性血友病 A 患者において示されている。

インヒビター保有先天性血友病 A 成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH2984試験）において、試験参加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対象に、本剤を1週間隔レジメンにて定期投与した際（A 群）、本剤定期投与非実施群（B<sub>control</sub> 群）と比較して、治療を要した出血の年間出血率について統計学的に有意で臨床的に意味のある低下が認められた（eCTD 受付番号290616001-2.7.3.2.1.2.1参照）。また、同試験において、試験参加前に非介入試験（BH29768試験）に参加してバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けていた患者（それぞれ A<sub>NIS</sub> 群又は C<sub>NIS</sub> 群）を対象に、本剤を同用法・用量にて定期投与した際、バイパス製剤による出血時止血療法実施時又は定期輸注時と比較して、いずれも治療を要した出血の年間出血率の低下が認められた（eCTD 受付番号290616001-2.7.3.2.1.2.1参照）。インヒビター保有先天性血友病 A 小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH2992試験）においても、試験参加前に BH29768試験に参加してバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けていた患者を対象に、本剤を同用法・用量にて定期投与した際、バイパス製剤による出血時止血療法実施時又は定期輸注時と比較して、治療を要した出血の年間出血率の低下が認められた（eCTD 受付番号300329001-2.7.3.2.3.2参照）。

#### 2) 先天性血友病 A 患者における曝露量-有効性関係

インヒビター保有先天性血友病 A 患者において示されたバイパス製剤に対する本剤1週間隔

レジメンの優越性は、多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mL を上回る用法・用量間で一般化が可能であると考えられる。

BH29884試験、BH29992試験、インヒビター非保有先天性血友病 A 成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH30071試験）、並びにインヒビター保有及び非保有先天性血友病 A 成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BO39182試験）を通じて、本剤を1週、2週又は4週間隔レジメンにて定期投与した際の出血抑制効果は、FVIII インヒビターの有無及び用法・用量に依らず同程度であった（eCTD 受付番号300329001-2.7.3.3.2.1参照）。1週、2週又は4週間隔レジメンを投与した際、有効性解析期間全体におけるエミシズマブの平均血漿中濃度と治療を要した出血に基づく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、用法・用量に依らず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。また、母集団曝露量-有効性解析により、およそ30 µg/mL 超の血漿中エミシズマブ濃度存在下で治療を要する出血に基づく年間出血率の低下効果が最大に達すると予測され、多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mL を上回ると推定される1週、2週及び4週間隔レジメン間の血漿中エミシズマブ濃度推移の違い〔定常状態における血漿中濃度トラフ値（C<sub>trough,ss</sub>）（平均値 ± 標準偏差）として、それぞれ51.1 ± 15.3, 46.7 ± 14.9及び38.3 ± 14.3 µg/mL〕は、有効性に影響を与えないと考えられた（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.7.1参照）。

#### 1.8.1.2.2.2 JO42003試験の目標有効濃度及び用法・用量の設定根拠

##### 1) 後天性血友病 A 患者における想定有効濃度

エミシズマブの分子構造は FVIII と異なることから、FVIII インヒビターはエミシズマブの FVIII 機能代替活性に影響を与えず、FVIII インヒビターの有無に依らず本剤定期投与により出血抑制効果が得られると考えられる。先天性血友病 A 患者において、エミシズマブの FVIII 機能代替活性及び出血抑制効果は、インヒビター保有患者と非保有患者で類似していた（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.6.3及びeCTD 受付番号300329001-2.7.3.3.2.1参照）。

エミシズマブの効力を裏付ける薬効薬理試験（in vivo）として、カニクイザルに抗 FVIII 抗体を投与して後天的な血友病 A 状態にした上で筋肉内穿刺等を施して出血を惹起させるモデル（カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデル）、及び同方法で FVIII 活性を低下させた状況下で日常行動・操作により出血を惹起させるモデル（カニクイザル FVIII 中和血友病 A/自然出血モデル）において、エミシズマブの出血抑制効果及び止血効果が示唆された（eCTD 受付番号290616001-2.6.2.2.10, eCTD 受付番号290616001-2.6.2.2.11, eCTD 受付番号290616001-2.6.2.2.12, eCTD 受付番号290616001-2.6.2.2.13及びeCTD 受付番号290616001-2.6.2.2.14参照）。健康成人男性及び先天性血友病 A 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験）においては、健康成人から得られた本剤投与前の血漿検体に ex vivo で抗 FVIII 抗体を添加して後天的な血友病 A 状態を模倣し、そこに複数濃度のエミシズマブを添加して APTT 及びトロンビン生成を測定した結果、先天性血友病 A 患者から得られた本剤投与前後の血漿検体で測定した場合と同様に、血漿中エミシズマブ濃度依存的な APTT の短縮及びトロンビン生成の促進が認められた（eCTD 受付番号290616001-5.3.3.1-1 11.4.2.1, eCTD 受付番号290616001-5.3.3.1-1 11.4.2.2及びeCTD 受付番号290616001-5.3.3.1-1 11.4.4.8参照）。また、後天性血友病 A 患者から得られた血漿検体に ex vivo で複数濃度のエミシズマブを添加して包括的凝固能検査を実施した結果、血漿中エミシズマブ濃度依存的な凝固能の改善が認められたことが報告されている。

これらの結果から、後天性血友病 A 患者においても本剤定期投与により出血抑制効果が得られ、先天性血友病 A 患者と同様の曝露量-有効性関係を示すことが期待される。そのため、後天性血友病 A において標準的な止血治療薬として用いられているバイパス製剤に対する優越性の一般化が可能になると考えられる30 µg/mL 超を、後天性血友病 A 患者における想定有効濃度に設定することとした。

## 2) 後天性血友病 A 患者における想定至適用法・用量

FVIII の先天性欠損又は機能不全に起因し、生涯にわたり止血及び出血予防を目的とした治療が必要とされる先天性血友病 A とは異なり、後天性血友病 A に起因して出血リスクに晒される期間は、FVIII インヒビターが存在して FVIII 活性が低下している期間に限定的であると考えられる。免疫抑制療法により FVIII 活性が回復し、出血リスクが最小化されるまでに要する期間の指標として、免疫抑制療法を開始してから部分寛解（PR；FVIII 活性50 IU/dL 超、かつ最後の血液凝固因子製剤投与後24時間以内に出血が認められていない）を達成するまでの期間が中央値で31日という報告がある。この期間の長さは、先天性血友病 A における本剤の既承認用法・用量の負荷投与の期間（4週間）に相当しており、1週間隔レジメンにおいて血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達する期間でもある（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.1.4参照）。したがって、将来的な後天性血友病 A の治療体系として、免疫抑制療法の開始と同時に本剤定期投与が開始されることを想定した場合、既承認用法・用量では、出血リスクが高い PR 達成前は血漿中エミシズマブ濃度が上昇している最中である一方、血漿中エミシズマブ濃度が上昇し終わった投与開始4週後（Day 29）の時点では、およそ半数の患者が既に PR を達成しており、それ以上の本剤の投与が必要とされなくなっていることが想定される。そのため、既承認用法・用量では、後天性血友病 A における出血予防を目的とした本剤定期投与のポテンシャルを最大化できない可能性がある。

これらの想定に基づき、後天性血友病 A の治療体系及び臨床経過に適合する本剤の用法・用量を検討した。先天性血友病 A 患者の血漿中エミシズマブ濃度データを用いて構築した母集団薬物動態モデル（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照）を用い、後天性血友病 A 患者における血漿中エミシズマブ濃度推移をシミュレーションした。検討した用法・用量は、既承認の1週間隔レジメンに加え、血漿中エミシズマブ濃度がより早期に想定有効濃度である30 µg/mL 超に到達し、かつより早期に安定化することが期待される、Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg を皮下投与（負荷投与）し、Day 8から1.5 mg/kg を1週間隔で皮下投与（維持投与）する用法・用量（JO42003試験の用法・用量）とした。Day 1に投与する用量である6 mg/kg は、先天性血友病 A における臨床開発プログラムを通じて検討された最高用量であり、投与1回あたりの投与量として既承認の最高用量である。維持投与の用法・用量を既承認の1週間隔レジメンに合わせた理由は、定常状態における最高血漿中濃度を低く抑えることで、免疫抑制療法が奏効して FVIII 活性が回復してきた際の FVIII とエミシズマブの共存下での過凝固リスクを最小化するためである。

既承認の1週間隔レジメン及び JO42003試験の用法・用量を後天性血友病 A 患者に投与した際の血漿中エミシズマブ濃度推移のシミュレーションを図 2.7.2.3.10.2-1に示す。既承認の1週間隔レジメンでは、投与開始1週後（Day 8）及び4週後（Day 29）における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の中央値は、それぞれ11.6及び37.8 µg/mL と予測された。一方、JO42003試験の用法・用量では、投与開始1週後（Day 8）及び4週後（Day 29）における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の中央値は、それぞれ34.6及び36.9 µg/mL と予測された。JO42003試験の用法・用量では、投与開始1週後（Day 8）までに多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mL を上回り、投与開始2週後（Day 15）までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達すると予測されたことから、後天性血友病 A における出血予防を目的とした本剤定期投与の効果が速やかかつ安定的に得られる可能性があると考えられた。

なお、本シミュレーションに用いた母集団薬物動態モデルでは、バイオアベイラビリティに対する年齢の影響により、77歳（母集団薬物動態解析対象集団での最大値）の患者では30歳（同中央値）以下の患者に比べてバイオアベイラビリティが31%低下することが示唆されている（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照）。後天性血友病 A 患者の年齢層は先天性血友病 A よりも高く、JO42003試験の対象集団とした妊娠非関連後天性血友病 A 患者の診断時年齢の中央値は74.9歳という報告があることから、先天性血友病 A 患者においてバイオアベイラ



ビリティに対する年齢の影響を検討した際の年齢の最大値（77歳）を上回る年齢の患者がある程度存在することが想定される。そのような患者集団におけるエミシズマブの薬物動態の予測は、JO42003試験立案時点で利用可能な母集団薬物動態モデルを用いて実施することが困難であったことから、本シミュレーションの結果及びそれに基づく用法・用量の設定には、不確実性が含まれていると考えられた。本シミュレーションでは、77歳超の患者におけるバイオアベイラビリティは、一貫して77歳の患者と等しいことを仮定したが、77歳超においてもバイオアベイラビリティが年齢依存的に低下し続けることが真であった場合、後天性血友病 A 患者における血漿中エミシズマブ濃度は事前予測よりも低くなることが想定された。

また、後天性血友病 A における出血症状は先天性血友病 A よりも重篤なものが多く、輸血を要するほどの貧血を伴う場合もあることから、後天性血友病 A 患者では出血症状に起因する血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められる可能性があると考えられた。更に、後天性血友病 A の自己免疫的病態、若しくは基礎疾患として知られている他の自己免疫疾患又は悪性腫瘍等に伴う炎症性の全身状態により、IgG 抗体であるエミシズマブの体内での消失は先天性血友病 A 患者よりも後天性血友病 A 患者で早くなる可能性も考えられた。

そこで JO42003試験では、中間データレビューを実施し、用法・用量の適切性を判断することとした。上述の想定に基づくと、JO42003試験において用法・用量を変更する場合、安全性上の懸念が無い限り、曝露量を上げる方向で変更する可能性が高いと考えられた。

### 3) 想定至適用法・用量の安全域

エミシズマブの毒性評価プログラムとして、カニクイザルを用いた13週間及び26週間皮下投与試験、並びに4週間静脈内投与試験が実施された。無毒性量（NOAEL）はそれぞれ1週間隔投与量として30、30及び100 mg/kg と判断され、NOAEL における最終投与時の平均最高血漿中濃度（静脈内投与試験では平均初期血漿中濃度）は、それぞれ1070～1200、1340～1370及び3550～3560 µg/mL であった（eCTD 受付番号290616001-2.6.6.10参照）。後天性血友病 A 患者で想定される JO42003試験の用法・用量における血漿中エミシズマブ濃度（図 2.7.2.3.10.2-1）は、これらのカニクイザルでの NOAEL における曝露量よりも十分に低いと考えられた。ヒトにおいては、JO42003試験の用法・用量で想定される曝露量（図 2.7.2.3.10.2-1）は、先天性血友病 A における臨床開発プログラムを通じて忍容性が確認された最高用量である3 mg/kg 1週間隔投与での  $C_{trough,ss}$  の平均値 [120 µg/mL（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.2.2.1.1参照）] を下回っていた。

JO42003試験の用法・用量における負荷投与の投与間隔である1日は、これまでの非臨床試験及び臨床試験において経験のない短い投与間隔であるが、投与直後に急速に血漿中エミシズマブ濃度が上昇する静脈内投与での毒性試験成績に基づき、急性毒性に関する安全域は確保されていると考えられた。カニクイザルを用いた4週間静脈内投与試験での NOAEL における初回投与時の平均初期血漿中濃度は2160～2270 µg/mL であり（eCTD 受付番号290616001-2.6.4.3.2.1参照）、JO42003試験の用法・用量における負荷投与時の血漿中エミシズマブ濃度（図2.7.2.3.10.2-1）を十分にカバーできていると考えられた。

これらの結果から、JO42003試験の用法・用量には安全域が確保されており、同用法・用量にて後天性血友病 A 患者を対象とした臨床試験を実施することは妥当であると考えられた。

## 1.8.1.2.2.3 JO42003試験中間データレビューでの用法・用量の適切性の評価

### 1) 用法・用量の適切性の判断方法

コホート1に登録された最初の6例が本剤投与開始4週後に至った時点で、例えば以下の基準に該当した場合は、効果不十分又は曝露不十分等と判断し、曝露量を上げる方向で用法・用量を変更する可能性があることとした。

- コホート1 に登録された患者の過半数で本剤投与開始後に治療を要する出血が新規に認

められた場合

- コホート1 に登録された患者の血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値又は中央値が本剤投与開始1 週後まで30 µg/mL 以下であり続けた場合
- コホート1 に登録された患者の血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値又は中央値が本剤投与開始2～4 週後に30 µg/mL 以下であり続けた又は低下傾向にある場合

## 2) 用法・用量の適切性の判断結果

中間データレビュー用の2020年12月2日のデータカットオフ時点までに9例がコホート1に登録され、全例が本剤の投与を受けた。データカットオフ時点では、3例が本剤の投与を継続中、5例が本剤の投与を終了後に安全性フォローアップを実施中、1例が本剤の投与を終了後に安全性フォローアップを中止済みであった。データカットオフ時点までの本剤投与期間の範囲は、0.3～9.1週であった。

本剤の投与を受け、投与開始後に血漿中エミシズマブ濃度が測定された9例の内、6例（66.7%）では本剤投与開始1週後までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在し、7例（77.8%）では本剤投与開始4週後までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、本剤投与開始1週後の時点で30 µg/mL を上回っており、その後も定常状態で維持された。本剤投与開始1～4週後における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、35.4～40.7 µg/mL の範囲であった。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の中央値も同様に、本剤投与開始1～4週後を通じて30 µg/mL を上回っていた。

本剤投与開始後に治療を要する出血が発現した患者は9例中2例（22.2%）であり、過半数には至らなかった。また、本剤投与開始後に治療を要する大出血が発現した患者はいなかった。これらの結果を本剤投与開始前及び過去の臨床研究の結果と比較したところ、エミシズマブが良好な出血抑制効果を有している可能性が示唆された。

本剤の忍容性は良好であり、新たに特定された临床上重要な安全性リスクはなかった。血栓塞栓性事象が1例で1件発現し、本剤との因果関係は否定されなかったものの、当該患者が有する他のリスク因子が関連している可能性も考えられた。本剤の投与終了基準を満たした際又はその後において、临床上重要な過凝固傾向は認められず、血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症も発現しなかった。

以上より、JO42003試験で検討された用法・用量及び設定された後述の投与終了基準に基づいて本剤を定期投与することにより、後天性血友病 A 患者において有効なレベルの曝露量が得られ、ベネフィット・リスク・バランスも良好であることが確認された。したがって、JO42003試験の用法・用量は適切であり、用法・用量の変更は不要であると判断された。

### 1.8.1.2.2.4 JO42003試験主要解析での用法・用量の適切性

#### 1) 薬物動態、薬力学及び曝露量-反応関係

主要解析の結果は総じて中間データレビューの結果と一貫しており、中間データレビューにおいて得られた用法・用量の適切性に関する結論を支持するものであった。

事前予測の通り、JO42003試験の用法・用量では、既承認用法・用量よりも早期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た（4週間から1週間に短縮）ことから、負荷投与と維持投与の用法・用量のバランスが適切であることが示された。また、血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、本剤投与開始1～4週後にわたり目標有効濃度である30 µg/mL 超を維持し続けていたことから、先天性血友病 A 患者において既承認用法・用量により達成されているように、エミシズマブの出血抑制効果が最大に達している可能性が示唆された。これらの結果から、JO42003試験の用法・用量では、後天性血友病 A における出血予防を目的とした本剤定期投与の効果が速やかに最大化され、かつ安定的に得られる可能性があると考えられた。

後天性血友病 A 患者において認められた曝露量-有効性関係は、およそ30 µg/mL 超の血漿中



エミシズマブ濃度存在下で出血抑制効果が最大に達する可能性があるという点で、先天性血友病 A 患者における曝露量-有効性関係と類似していることが示唆された。このことは、後天性血友病 A 患者においても先天性血友病 A 患者と同様に、多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mLを上回る用法・用量では血漿中エミシズマブ濃度推移の違いが有効性に影響を与えず、また、そのような用法・用量にて本剤を定期投与する場合は、先天性血友病 A における既承認の1週、2週及び4週間隔レジメンと同様に、インヒビター保有先天性血友病 A 患者において示されたバイパス製剤に対する本剤1週間隔レジメンの優越性を後天性血友病 A 患者に一般化することが可能であることを意味している。

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意であると特定された共変量について、後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者におけるこれらの共変量効果の違いの有無を結論付けることは困難であると考えられた。また、JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意であると特定された新規の共変量もなかった。これらの結果から、体重換算用量で投与すること以外に共変量に基づく用量調整は不要であると結論付けられた先天性血友病 A 患者での検討結果に対し、後天性血友病 A 患者に固有の変更を施す必要性を裏付ける強いエビデンスはないと考えられた。

## 2) 有効性の結果

本剤投与開始後の有効性評価期間では、治療を要した出血は12例中2例（16.7%）で発現した。治療を要した大出血、すべての大出血のいずれも発現しなかった。

また、本剤投与開始後の有効性評価期間における負の2項回帰モデルを用いて算出した治療を要した出血の年間出血率において、JO42003試験での結果とこれらのインヒビター保有先天性血友病 A を対象とした試験の本剤定期投与群の結果は同程度であった。

更に、本剤投与終了基準を達成した11例において、安全性フォローアップ期間に治療を要した出血は発現しなかった。

## 3) 安全性の結果

JO42003試験の主要解析のデータカットオフ日までのデータにおいて、本剤の安全性は良好であり、新たな安全性のシグナルは認められなかった。JO42003試験で死亡は1例認められたものの、合併症の慢性腎臓病の悪化による死亡であり、本剤との因果関係は関連なしと判断された。重篤な有害事象は上記の死亡例を含めて4例（33.3%）に6件認められたが、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。特に注目すべき有害事象（AESI）は1例で血栓塞栓性事象に分類される深部静脈血栓症が1件認められた。血栓塞栓性事象を発現した場合、休薬すると治験実施計画書に規定していたことから本剤の休薬に至った。血栓塞栓性事象は、発現した反対の足の足背浮腫調査目的で実施した下肢エコーにて、末梢下肢静脈に血栓所見が認められた事象であった。肺塞栓症リスクは低いと判断されたことから治療は行われなかったが、発現から7日後に行った下肢エコーにて血栓所見は消失していることが確認され、回復と判断された。深部静脈血栓症は、治験責任（分担）医師により、本剤投与開始後に発生した事象であり、本剤の作用機序からも本剤との因果関係は否定できないと判断された。また、患者は安静臥床・原疾患治療のためにPSL服薬中であることも本事象発生の要因と考えられると判断された。

更に、本剤投与終了基準を達成した11例において、安全性フォローアップ期間に血栓塞栓性事象及びTMAは発現しなかった。

## 4) まとめ

以上より、後天性血友病 A 患者に対して、JO42003試験で検討された用法・用量を本剤の推奨用法・用量とすることは、妥当であると考えられた。また、安全性フォローアップ期間における有効性と安全性の結果より、JO42003試験で設定された本剤の投与終了基準も妥当である

と考えられた。

なお、後天性血友病 A の用法・用量追加に伴い、先天性血友病 A の用法・用量について投与間隔の記載をより分かりやすくするために記載整備を行った。

#### 1.8.1.2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

JO42003試験において、エミシズマブ投与終了基準が設定され、その適切性が確認された。

##### 1) エミシズマブ投与終了基準の設定根拠

エミシズマブ投与終了基準は、FVIII 活性（エミシズマブ非反応性；エミシズマブ中和下凝固一段法）が50 IU/dL 超、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過していることである。設定根拠を以下に示す。

- 後天性血友病 A 患者において、免疫抑制療法が奏効し FVIII 活性が回復してきた際に、正常範囲上限値（150 IU/dL）以上となった症例が複数例報告されていることから、FVIII 活性が回復する際の過凝固リスクに注意が必要と考えられる。本治験の用法・用量では、投与開始4週後（Day 29）における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の中央値は36.9 µg/mL と予測され、その際の FVIII 機能代替活性は、11 IU/dL 程度にすぎない可能性がある。そのため、エミシズマブが FVIII 活性に与える上乗せ効果は限定的であると考えられるが、過凝固リスクを最小限に抑えるために、エミシズマブ投与を終了するタイミングとして、FVIII 活性が正常範囲下限値（50 IU/dL）超となったことが確認できた時点を設定した。
- 国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH）標準・基準小委員会（Subcommittee on Standards and Criteria, SSC）の FVIII/FIX 小委員会では、出血に対する治療として最後に血液凝固因子製剤を投与してから72時間以内に同一部位で認められた出血は、前回の出血に付随するものと定義され、72時間を超えたものは新しい出血と定義されている。そのため、直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与後72時間の経過観察を行い、止血の完了を判断した後にエミシズマブ投与を終了することとした。

##### 2) JO42003試験におけるエミシズマブ投与終了基準適切性の確認

JO42003試験における主要解析のタイミングの設定根拠の1つとして、本剤投与終了後にエミシズマブが血中に残存している状況下で内因性 FVIII 活性が回復していく際の安全性を確認する意図があった。主要解析では、中間データレビューよりも多くのデータに基づき、JO42003試験で設定された本剤の投与終了基準が適切であることが確認された。具体的には、本剤投与終了基準を達成した11例において、安全性フォローアップ期間に治療を要した出血は発現せず、血栓塞栓性事象及び TMA も発現しなかった。

以上より、エミシズマブ投与終了基準の適切性が確認されたことから、用法及び用量に関連する使用上の注意に「凝固能に関する検査結果及び患者の状態を考慮して、適切な時期に投与を終了すること」を追加することとした。なお、臨床現場においては、個々の患者のリスクファクターや治療経過などをもとに、より柔軟かつ総合的に投与終了判断を行うべきであることから、JO42003試験で設定したような具体的な FVIII 活性値等の基準は明記不要と考えた。

## 1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

&lt;下線部分を追加・変更&gt;

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 警告</p> <p>1.1 インヒビター保有<u>先天性</u>血友病A患者を対象とした本剤の臨床試験で、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤投与中及び投与中止後6カ月間は、治療上やむを得ない場合を除き、活性型血液凝固第IX因子及び血液凝固第X因子を含む、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤の投与を避けること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性がある。[8.1、10.2、11.1.1、11.1.2参照]</p> <p>1.2 本剤は血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。[8.1、10.2、11.1.1、11.1.2参照]</p> <p>1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に危険性（出血時のバイパス止血製剤の投与における危険性を含む）を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。</p>	<p>1.1 インヒビター保有先天性血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）での報告に基づいて記載したものであり、対象患者がインヒビター保有先天性血友病 A 患者であることを明確にするため追記した。</p>
<p>2.禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>変更なし。</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>8.1 インヒビター保有<u>先天性</u>血友病A患者を対象とした臨床試験において、本剤投与中の出血時に活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を併用した36例において、血栓塞栓症が2例（5.6%）、血栓性微小血管症が3例（8.3%）に認められている。また、乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤を投与することにより血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれがあるため、以下の事項に注意すること。当該事項については、その重要性及び必要性を患者又はその家族にも説明し、理解及び同意を得た上で投与を開始すること。[1.1、1.2、10.2、11.1.1、11.1.2参照]。</p> <p>8.1.1 本剤投与開始前日までに、バイパス止血製剤による定期輸注は中止すること。また、本剤投与中止後6カ月間は、バイパス止血製剤による定期輸注は行わないこと。</p> <p>8.1.2 本剤投与中にバイパス止血製剤を投与する場合は、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤の投与は避け、活性型血液凝固第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。</p> <p>(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ため、投与の必要性の判断方法、用量等を、あらかじめ患者に指導すること。また、在宅自己注射を1回実施しても止血できない場合は、医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。</p>	<p>8.1 インヒビター保有先天性血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）での報告に基づいて記載したものであり、対象患者がインヒビター保有先天性血友病 A 患者であることを明確にするため追記した。</p> <p>8.5 後天性血友病 A においては FVIII インヒビターの消失に伴い FVIII 活性が正常化し、症例によっては正常値以上に増加する場合があるため、定期的なモニタリングが必要になることを追記した。</p>

<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>8.1.3 本剤投与中止後6カ月間は、上記8.1.2と同じ対応を行うこと。</p> <p>8.2 本剤は活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）又はAPTTの測定原理に基づく検査値に影響を及ぼすため、本剤を投与した患者の検査値には従来の判断基準が適用できないことに注意すること。</p> <p>8.3 在宅自己注射における注意</p> <p>8.3.1 本剤の在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。</p> <p>8.3.2 患者又はその家族に対し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。</p> <p>8.3.3 在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><u>〈先天性血友病A（先天性血液凝固第VIII因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉</u></p> <p>8.4 本剤投与開始前に血液凝固第VIII因子製剤による定期補充療法を実施している患者については、本剤2回目の投与前日までは出血のリスクを低減するため血液凝固第VIII因子製剤の定期補充を継続することが望ましい。また、本剤投与中の出血に対する血液凝固第VIII因子製剤の自己注射の必要性及び種類・用量等について、医師はあらかじめ患者又はその家族に指導すること。</p> <p><u>〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉</u></p> <p>8.5 凝固能が回復する場合があるため、第VIII因子活性、インヒビター力価等の検査を定期的の実施すること。[7.2、17.1.5参照]</p>	
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠可能な女性には、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。</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>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。</p>	<p>変更なし。</p>

<p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は母乳に分泌されることが知られている。</p> <p>9.7 小児等 低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p>			
<p>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p>			用いた試料の由来を明確にするため追記した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
<p>活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体) 製剤 [1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2 参照]</p> <p>乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤 [1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2 参照]</p>	<p>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。</p> <p>本剤投与中及び投与中止後6カ月間は、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤の投与は避けること。</p> <p>本剤投与中及び投与中止後6カ月間の出血に対してやむを得ず活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤を投与する場合は必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。</p>	<p>先天性血液凝固第VIII因子欠乏ヒト血漿を用いたプロトロンビン生成試験（<i>in vitro</i>）において、本剤単独時に比べて本剤との併用時に顕著なプロトロンビン生成の促進が認められた<sup>1)</sup>。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	

<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 血栓塞栓症（<u>0.7%</u>）</p> <p>本剤投与中の出血に対して活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤等のバイパス止血製剤を投与する際、または血栓塞栓症の危険因子を有する<u>後天性血友病 A 患者に本剤を投与する際は、血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</u>[1.1、1.2、8.1、10.2参照]</p> <p>11.1.2 血栓性微小血管症（<u>0.7%</u>）</p> <p>本剤投与中の出血に対して活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤等のバイパス止血製剤を投与する際は血栓性微小血管症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、8.1、10.2参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <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、頭痛、血液検査異常（ABO 式血液型の凝集素検出能の低下）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td></tr></table>				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、頭痛、血液検査異常（ABO 式血液型の凝集素検出能の低下）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	<p>後天性血友病 A 患者を対象とした臨床試験（JO42003試験，データカットオフ：2021年4月23日）における副作用発現に基づき変更した。</p>
	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、頭痛、血液検査異常（ABO 式血液型の凝集素検出能の低下）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加													
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 異なる濃度の本剤を混注しないこと。</p> <p>14.1.2 他の製剤と本剤を混注しないこと。</p> <p>14.2 薬剤投与前の注意</p> <p>14.2.1 室温に戻しておくこと。</p> <p>14.3 薬剤投与時の注意</p> <p>14.3.1 使用後の残液は使用しないこと。</p> <p>14.3.2 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。</p> <p>14.3.3 投与は腹部又は上腕部や大腿部に行うこと。同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。</p> <p>14.3.4 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。</p> <p>14.4 薬剤交付時の注意</p> <p>14.4.1 患者が家庭で保存する場合は、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温（30℃以下）で保存する場合は、室温保存期間の累</p>			<p>変更なし。</p>												

<p>積として7日以内に使用すること。</p> <p>14.4.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。</p> <p>14.4.3 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。</p>	
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p><u>先天性血友病 A 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が398例中14例（3.5%）に報告されている。また、先天性血友病 A 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が18例中4例に報告されている。これらのうち、国際共同第Ⅲ相臨床試験において、中和活性を有すると考えられる抗エミシズマブ抗体の産生が3例に認められ、効果の減弱（APTT 延長、出血の発現）を認めた症例も報告されている。</u></p> <p><u>後天性血友病 A 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が14例中2例に報告されている。このうち1例では、抗エミシズマブ抗体に起因すると考えられる血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められた。</u></p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 本剤はマウス及びラットには交差反応性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。</p> <p>15.2.2 <u>先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験（in vitro）において、本剤と活性型血液凝固第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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。</u></p>	<p>15.1 各臨床試験の対象患者を明確にするため追記した。</p> <p>後天性血友病 A 患者を対象とした臨床試験（JO42003試験，データカットオフ：2021年9月10日）における抗薬物抗体の発現状況を記載した。</p> <p>15.2.2 用いた試料の由来を明確にするため追記した。</p>

貯 法：2～8℃保存  
有効期間：24 箇月

抗血液凝固第Ⅸa/X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体  
血液凝固第Ⅷ因子機能代替製剤  
エミシズマブ（遺伝子組換え）注  
生物由来製品、処方箋医薬品<sup>（注）</sup>

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  
HEMLIBRA® for Subcutaneous Injection

	30mg	60mg	90mg
承認番号	23000AMX00451	23000AMX00447	23000AMX00448
販売開始	2018 年 5 月	2018 年 5 月	2018 年 5 月

	105mg	150mg
承認番号	23000AMX00449	23000AMX00450
販売開始	2018 年 5 月	2018 年 5 月



ロシュグループ

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

- 1.1 インヒビター保有先天性血友病 A患者を対象とした本剤の臨床試験で、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤投与中及び投与中止後 6 カ月間は、治療上やむを得ない場合を除き、活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子を含む、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅷ因子製剤の投与を避けること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性がある。  
[8. 1、10. 2、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]
- 1.2 本剤は血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。  
[8. 1、10. 2、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]
- 1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に危険性（出血時のバイパス止血製剤の投与における危険性を含む）を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ヘムライブラ 皮下注 30mg	ヘムライブラ 皮下注 60mg	ヘムライブラ 皮下注 90mg	ヘムライブラ 皮下注 105mg	ヘムライブラ 皮下注 150mg
有効成分	1 バイアル (1. 0mL) 中 エミシズマブ（遺伝 子組換え） <sup>（注）</sup> 30mg	1 バイアル (0. 4mL) 中 エミシズマブ（遺伝 子組換え） <sup>（注）</sup> 60mg	1 バイアル (0. 6mL) 中 エミシズマブ（遺伝 子組換え） <sup>（注）</sup> 90mg	1 バイアル (0. 7mL) 中 エミシズマブ（遺伝 子組換え） <sup>（注）</sup> 105mg	1 バイアル (1. 0mL) 中 エミシズマブ（遺伝 子組換え） <sup>（注）</sup> 150mg
添加剤	L-アルギニン：26. 1mg/mL L-ヒスチジン：3. 1mg/mL ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール：0. 5mg/mL L-アスパラギン酸：適量				

注）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。

### 3.2 製剤の性状

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
剤形	注射剤（バイアル）				
性状	無色～微黄色の液				
pH	5. 5～6. 5				
浸透圧比 （生理食塩 液に対する 比）	約 1. 0	約 1. 2			



## 4. 効能又は効果

○先天性血友病A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制

○後天性血友病A患者における出血傾向の抑制

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈先天性血友病A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

本剤は、血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターの有無によらず有効性が確認されている。[17. 1. 1-17. 1. 4 参照]

## 6. 用法及び用量

〈先天性血友病A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、その1週間後（初回投与から4週間後）の5回目投与から以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

- ・ 1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔
- ・ 1回3mg/kg（体重）を2週間の間隔
- ・ 1回6mg/kg（体重）を4週間の間隔

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1日目に6mg/kg（体重）、2日目に3mg/kg（体重）を皮下投与し、8日目から1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみで使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

7.2 凝固能に関する検査結果及び患者の状態を考慮して、適切な時期に投与を終了すること。[8. 5、17. 1. 5 参照]

## 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 インヒビター保有先天性血友病A患者を対象とした臨床試験において、本剤投与中の出血時に活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を併用した36例において、血栓塞栓症が2例（5.6%）、血栓性微小血管症が3例（8.3%）に認められている。また、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤を投与することにより血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれがあるため、以下の事項に注意すること。当該事項については、その重要性及び必要性を患者又はその家族にも説明し、理解及び同意を得た上で投与を開始すること。[1. 1、1. 2、10. 2、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]

8.1.1 本剤投与開始前日までに、バイパス止血製剤による定期輸注は中止すること。また、本剤投与中止後6カ月間は、バイパス止血製剤による定期輸注は行わないこと。

8.1.2 本剤投与中にバイパス止血製剤を投与する場合は、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は避け、活性型血液凝固第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ため、投与の必要性の判断方法、用量等を、あらかじめ患者に指導すること。また、在宅自己注射を1

回実施しても止血できない場合は、医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。

(2) やむを得ず活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を投与する場合は、必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。また、投与後は血液凝固系検査等により患者の凝固系の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤は、本剤と併用された経験が極めて少ないため、上記(2)と同じ対応をとること。

8.1.3 本剤投与中止後6カ月間は、上記8.1.2と同じ対応を行うこと。

8.2 本剤は活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）又はAPTTの測定原理に基づく検査値に影響を及ぼすため、本剤を投与した患者の検査値には従来の判断基準が適用できないことに注意すること。

8.3 在宅自己注射における注意

8.3.1 本剤の在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性に対処法について患者又はその家族が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

8.3.2 患者又はその家族に対し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。

8.3.3 在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

〈先天性血友病A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

8.4 本剤投与開始前に血液凝固第Ⅷ因子製剤による定期補充療法を実施している患者については、本剤2回目の投与前日までは出血のリスクを低減するため血液凝固第Ⅷ因子製剤の定期補充を継続することが望ましい。また、本剤投与中の出血に対する血液凝固第Ⅷ因子製剤の自己注射の必要性及び種類・用量等について、医師はあらかじめ患者又はその家族に指導すること。

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

8.5 凝固能が回復する場合があるため、第Ⅷ因子活性、インヒビター力価等の検査を定期的に実施すること。[7. 2、17. 1. 5 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは母乳に分泌されることが知られている。

9.7 小児等

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生  
理機能が低下している。

## 10.2 併用注意(併用に注意すること)

### 11.1.1 血栓塞栓症 (0.7%)

本剤投与中の出血に対して活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤等のバイパス止血製剤を投与する際は血栓性微小血管症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔1.1、1.2、8.1、10.2 参照〕

	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、頭痛、血液検査異常（ABO式血液型の凝集素検出能の低下）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

### 15.1 臨床使用に基づく情報

(3)

られ、効果の減弱（APTT 延長、出血の発現）を認めた症例も報告されている。  
後天性血友病 A 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が 14 例中 2 例に報告されている。このうち 1 例では、抗エミシズマブ抗体に起因すると考えられる血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められた。

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤はマウス及びラットには交差反応性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。

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

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人の健康成人男性に本剤 0.01、0.1、0.3 又は 1mg/kg（各 6 例）を単回皮下投与<sup>注）</sup>した際の血漿中エミシズマブ濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであった<sup>2)</sup>。

用量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>inf</sub> (μg・ day/mL)	t <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub> のみ中央値（範囲）]

#### 16.1.2 反復投与

〈先天性血友病 A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

##### (1) 1 週間隔

12 歳以上のインヒビター保有先天性血友病 A 患者 112 例、12 歳未満（体重 40kg 未満の 12～17 歳を含む）のインヒビター保有先天性血友病 A 患者 63 例、又は 12 歳以上のインヒビター非保有先天性血友病 A 患者 99 例に本剤を 3mg/kg の用量で 1 週間隔にて 4 週間反復皮下投与し、その後 1.5mg/kg の用量で 1 週間隔にて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 程度又はそれをやや上回る平均値を維持した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移はこれら 3 つの集団間で同様であった<sup>3), 4), 5)</sup>（日本人及び外国人データ）。

##### (2) 2 週間隔

12 歳以上のインヒビター非保有先天性血友病 A 患者 49 例に本剤を 3mg/kg の用量で 1 週間隔にて 4 週間反復皮下投与し、その後 3mg/kg の用量で 2 週間隔にて反復皮下投与

した際、投与開始 4 週後までの血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は「(1) 1 週間隔」と同様であり、その後 45 μg/mL をやや上回る平均値を維持した<sup>5)</sup>（日本人及び外国人データ）。

##### (3) 4 週間隔

12 歳以上のインヒビター保有及び非保有先天性血友病 A 患者 41 例に本剤を 3mg/kg の用量で 1 週間隔にて 4 週間反復皮下投与し、その後 6mg/kg の用量で 4 週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始 4 週後までの血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は「(1) 1 週間隔」と同様であり、その後 40 μg/mL をやや上回る平均値を維持した<sup>6)</sup>（日本人及び外国人データ）。

### 〈後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制〉

18 歳以上の後天性血友病 A 患者 12 例に本剤を 1 日目に 6mg/kg、2 日目に 3mg/kg の用量で皮下投与し、8 日目から 1.5mg/kg の用量で 1 週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始 1 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 35 μg/mL をやや上回る平均値を維持した<sup>7)</sup>。

### 16.2 吸収

日本人の健康成人男性に本剤 1mg/kg を腹部、上腕部又は大腿部（各 12 例）に単回皮下投与<sup>注）</sup>した際、血漿中エミシズマブ濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> 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。なお、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<sup>8)</sup>。

### 16.3 分布

日本人の健康成人男性 12 例に本剤 0.25mg/kg を単回静脈内投与<sup>注）</sup>した際、エミシズマブの V<sub>ss</sub> の平均値は 106mL/kg であった<sup>8)</sup>。

注) 承認された用法・用量は、1 回 3mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、その 1 週間後の 5 回目投与から 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間の間隔又は 1 回 6mg/kg（体重）を 4 週間の間隔で皮下投与する、又は、1 日目に 6mg/kg（体重）、2 日目に 3mg/kg（体重）を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する、である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈先天性血友病 A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（BH29884 試験）

成人/青年（12 歳以上）のインヒビター保有先天性血友病 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（日本人 6 例を含む）を、本剤を 3mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復皮下投与した後 1.5mg/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：本剤週 1 回定期投与群（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）（回/年）	0.0（0.00, 33.72）	18.8（0.00, 77.80）
年間出血率〔95%信頼区間〕（回/年） <sup>注1)</sup>	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 <sup>注1)</sup>	0.13 〔0.057, 0.277〕、<0.0001	

注1) 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、試験登録前にバイパス止血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）での患者内比較〔24例（日本人6例を含む）〕では、副次的評価項目とした治療を要した出血の年間出血率〔95%信頼区間〕は、本剤投与前のバイパス止血剤定期輸注時〔観察期間の中央値（範囲）：32.1週（8.1～49.3週）〕には15.7〔11.08, 22.29〕回/年であったのに対し、その後の本剤定期投与時〔観察期間の中央値（範囲）：30.1週（6.9～45.3週）〕には3.3〔1.33, 8.08〕回/年であった（初回承認時）。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は29.5%（33/112例）であった。主な副作用は、注射部位反応15.2%（17/112例）であった<sup>3)</sup>（承認事項一部変更承認時）。〔5.参照〕

#### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（BH29992試験）

小児（12歳未満）のインヒビター保有先天性血友病A患者60例〔2歳以下の10例（1歳が5例、2歳が5例）を含む〕（日本人8例を含む）に本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した。その内、12週間以上投与された59例（日本人8例を含む）の観察期間の中央値（範囲）は29.6週（18.4～63.0週）であった。同59例での治療を要した出血の年間出血率〔95%信頼区間〕は0.3〔0.13, 0.52〕回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は19.0%（12/63例）であった。主な副作用は、注射部位反応17.5%（11/63例）であった<sup>4)</sup>（承認事項一部変更承認時）。〔5.参照〕

#### 17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（BH30071試験）

成人/青年（12歳以上）のインヒビター非保有重症先天性血友病A患者を対象とし、血液凝固第Ⅷ因子製剤による出血時の止血療法を実施していた患者89例（日本人10例を含む）を対象に、本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与する群（A群：本剤週1回定期投与群）、本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後3mg/kgの用量で2週に1回反復皮下投与する群（B群：本剤2週に1回定期投与群）又は出血時の止血療法を継続する群（C群：本剤定期投与群）にランダムに2：2：1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A群及びB群とC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年間出血率の成績は下表のとおりであった。

	A群：本剤週1回定期投与群（36例）	B群：本剤2週に1回定期投与群（35例）	C群：本剤定期投与群（18例）
年間出血率の中央値（範囲）（回/年）	0.0（0.0, 10.8）	0.0（0.0, 26.8）	40.4（4.3, 98.7）
年間出血率〔95%信頼区間〕（回/年） <sup>注2)</sup>	1.5〔0.9, 2.5〕	1.3〔0.8, 2.3〕	38.2〔22.9, 63.8〕
群間比（A群/C群又はB群/C群）〔95%信頼区間〕、P値 <sup>注2)</sup>	0.04〔0.020, 0.075〕<0.0001	0.03〔0.017, 0.066〕<0.0001	

注2) 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、試験登録前に血液凝固第Ⅷ因子製剤の定期補充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（D群）での患者内比較〔48例（日本人9例を含む）〕では、副次的評価項目とした治療を要した出血の年間出血率〔95%信頼区間〕は、本剤投与前の血液凝固第Ⅷ因子製剤の定期補充時〔観察期間の中央値（範囲）：30.1週（5.0～45.1週）〕には4.8〔3.22, 7.09〕回/年であったのに対し、その後の本剤の定期投与時〔観察期間の中央値（範囲）：33.7週（20.1～48.6週）〕には1.5〔0.98, 2.33〕回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は30.7%（46/150例）であった。主な副作用は、注射部位反応25.3%（38/150例）であった<sup>5)</sup>（承認事項一部変更承認時）。〔5.参照〕

#### 17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（B039182試験）

成人/青年（12歳以上）のインヒビター保有及び非保有先天性血友病A患者41例（日本人6例を含む）に本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後6mg/kgの用量で4週に1回反復皮下投与した。観察期間の中央値（範囲）は25.6週（24.1～29.4週）であった。治療を要した出血の年間出血率〔95%信頼区間〕は2.4〔1.38, 4.28〕回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は27.1%（13/48例）であった。主な副作用は、注射部位反応20.8%（10/48例）であった<sup>6)</sup>（承認事項一部変更承認時）。〔5.参照〕

#### 〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

##### 17.1.5 国内第Ⅲ相臨床試験（J042003試験）

成人（18歳以上）の後天性血友病A患者を対象とし、試験登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の患者12例を対象に、本剤を1日目に6mg/kg、2日目に3mg/kgの用量で皮下投与し、8日目から1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した。第Ⅷ因子活性が50IU/dL超であることが確認され、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与から72時間超が経過していた場合に本剤の投与を終了した（投与終了基準）。本剤投与開始から投与終了基準を満たすまで（又はデータカットオフ日のいずれか早い方）の評価期間〔中央値（範囲）：44.5日（8～208日）〕では、12例中2例（16.7%）

で治療を要した出血が発現し、治療を要した大出血は発現しなかった。診断日又は初回出血日のいずれか早い方（最大本剤投与開始から24週間前）から本剤投与開始日まで  
の評価期間〔中央値（範囲）：68.0日（17～168日）〕では、12例中6例（50.0%）で治療を要した出血が発現し、その6例全例で治療を要した大出血が発現した。治療を要した出血の年間出血率において、本剤投与開始前と比較して本剤投与開始後で減少或いは0を維持したのは、12例中11例（91.7%）であった。  
本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は25%（3/12例）であった。その内訳は、深部静脈血栓症、プロトロンビンフラグメント1・2増加、血小板減少症が各1例（8.3%）であった<sup>7)</sup>。〔7.2、8.5参照〕

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は、活性型血液凝固第IX因子及び血液凝固第X因子に結合するヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、血液凝固第VIII因子の機能代替作用を有する。

### 18.2 *In vitro* 抗原結合及び活性型血液凝固第IX因子による血液凝固第X因子活性化の促進作用

本剤は、ブ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<sup>9)</sup>、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<sup>10)</sup>。

### 18.3 *In vitro* 血液凝固反応促進作用

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<sup>10)・11)</sup>。また本剤は、後天性血友病A患者血漿においても、*in vitro* 添加によりインヒビターのエピトープの違いによらずトロンビン生成の増加を示した<sup>12)</sup>。

### 18.4 *In vivo* 出血傾向抑制作用及び止血作用

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<sup>11)・13)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

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

分子式：C<sub>6434</sub>H<sub>9940</sub>N<sub>1724</sub>O<sub>2047</sub>S<sub>45</sub>

分子量：約148,000

本質：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

## 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 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。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈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友病A（先天性血液凝固第VIII因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

21.2 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 22. 包装

〈ヘムライブラ皮下注 30mg〉

1. 0mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注 60mg〉

0. 4mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注 90mg〉

0. 6mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注 105mg〉

0. 7mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注 150mg〉

1. 0mL×1バイアル

## 23. 主要文献

- 1) トロンビン生成における血液凝固第VIII因子製剤及びバイパス製剤の作用に対する影響（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.7）
- 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：国際共同第III相臨床試験（BH30071試験）
- 6) 社内資料：国際共同第III相臨床試験（B039182試験）
- 7) 国内第III相臨床試験（J042003試験）（2022年●月承認、CTD2.7.2.2.2.1.1、2.7.3.2.1.4.1及び2.7.4.2.1）
- 8) バイオアベイラビリティ試験（JP29574試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.1.2.1）
- 9) Kitazawa T, et al. Thromb Haemost. 2017;117(7):1348-57.
- 10) Sampei Z, et al. PLoS One. 2013;8(2):e57479.
- 11) Muto A, et al. J Thromb Haemost. 2014;12(2):206-13.
- 12) Takeyama M, et al. J Thromb Haemost. 2020;18(4):825-33.
- 13) Muto A, et al. Blood. 2014;124(20):3165-71.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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/>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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

Roche ロシュグループ

® 登録商標

## 目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	<a href="#">2</a>
-----------------------------	-------------------

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

&lt;現行&gt;

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	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、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。 ・1回 1.5 mg/kg (体重) を1 週間の間隔 ・1回 3 mg/kg (体重) を2 週間の間隔 ・1回 6 mg/kg (体重) を4 週間の間隔				
劇薬等の指定	生物由来製品, 処方箋医薬品				
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 <sup>a</sup> (mg/kg/週)		
			皮下	静脈内	
	カニクイザル♂・♀		>30	>100	
	<sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> ・ 6 mg/kg/ 週 以上: 投与部位反応 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>a</sup>
APTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間 <sup>a</sup> 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) <sup>b</sup> 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* 113/391例 = 28.9% *上記発現率は、臨床試験結果〔血友病 A 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（Part C）、国内第 I/II 相臨床試験及び国際共同第 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	84
	頭痛	4
	悪心	4
	血液検査異常	3
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3
	疲労	3
	血栓性微小血管症	3
	毛髪成長異常	3
	血栓塞栓症	2
	下痢	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	FTLTISLQ	EDIATYYCQQ	YSDPPLTFGG
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVQLLNIFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

## 抗 FIXa-H 鎖

QVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	YYDIQWVRQA	PGKGLEWVSS
ISPSGQSTYY	RREVKGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARRT
GREYGGGWYF	DYWGQGTSLV	VSSASTKGPS	VFPLAPCSRS	TSESTAALGC
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG
TQYTCNVDP	KPSNTKVDKR	VESKYGPPCP	PCPAPEFLGG	PSVFLFPPKP
KDTLMISRT	EVTQVVDVS	QEDPEVQFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQYN
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKG	LPSSIEKTIS	KAKQPREPQ
VYTLPPSQKE	MTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTPPVP
LDSDGSFFLY	SKLTVDKSRW	QEGNVFSCSV	MHEALHNRYT	QKSLSLSP

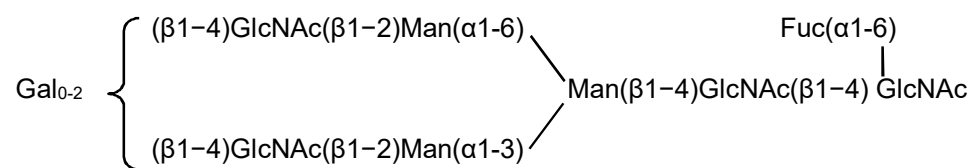
## 抗 FX-H 鎖

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



## &lt;追加及び変更&gt;

下線：追加及び変更箇所

化学名・別名																									
構 造 式																									
効 能 ・ 効 果	<p>○<u>先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制</u></p> <p>○<u>後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制</u></p>																								
用 法 ・ 用 量	<p>〈<u>先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制</u>〉</p> <p>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，<u>その1週間後（初回投与から4週間後）の5回目投与から以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔</li> <li>・ 1回3 mg/kg（体重）を2週間の間隔</li> <li>・ 1回6 mg/kg（体重）を4週間の間隔</li> </ul> <p>〈<u>後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制</u>〉</p> <p><u>通常，エミシズマブ（遺伝子組換え）として1日目に6 mg/kg（体重），2日目に3 mg/kg（体重）を皮下投与し，8日目から1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。</u></p>																								
劇薬等の指定																									
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量																									
毒 性																									
副 作 用	<p>副作用・臨床検査値異常発現率* <math>\frac{116}{403}\text{例} = 28.8\%</math></p> <p>*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 相臨床試験（Part C），国内第 I/II 相臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験，<u>及び後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験</u>〕より算出した。</p> <table> <tr> <th>副作用・臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th></tr> <tr> <td>注射部位反応</td><td>84</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>4</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>4</td></tr> <tr> <td>血液検査異常（<u>ABO 式血液型の凝集素検出能の低下</u>）</td><td>3</td></tr> <tr> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>3</td></tr> <tr> <td>疲労</td><td>3</td></tr> <tr> <td>毛髪成長異常</td><td>3</td></tr> <tr> <td>血栓塞栓症</td><td>3</td></tr> <tr> <td>血栓性微小血管症</td><td>3</td></tr> <tr> <td><u>発疹</u></td><td><u>2</u></td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>2 等</td></tr> </table>	副作用・臨床検査値異常の種類	例数	注射部位反応	84	頭痛	4	悪心	4	血液検査異常（ <u>ABO 式血液型の凝集素検出能の低下</u> ）	3	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	疲労	3	毛髪成長異常	3	血栓塞栓症	3	血栓性微小血管症	3	<u>発疹</u>	<u>2</u>	下痢	2 等
副作用・臨床検査値異常の種類	例数																								
注射部位反応	84																								
頭痛	4																								
悪心	4																								
血液検査異常（ <u>ABO 式血液型の凝集素検出能の低下</u> ）	3																								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3																								
疲労	3																								
毛髪成長異常	3																								
血栓塞栓症	3																								
血栓性微小血管症	3																								
<u>発疹</u>	<u>2</u>																								
下痢	2 等																								
会 社																									

## 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						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.1.2 副次的薬理試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
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						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.2 吸収						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
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						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
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	—	—	—	—	—	—
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	—	—	—	—	—	—

## 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
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.7 その他の試験						
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

## 4.3 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	Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, 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;12:206-13	2.4 1)
4.3-2	Takeyama M, Nogami K, Matsumoto T, et al.	An anti-factor IXa/factor X bispecific antibody, emicizumab, improves ex vivo coagulant potentials in plasma from patients with acquired hemophilia A	J Thromb Haemost 2020;18:825-33	2.4 2)



## 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
5.2	全臨床試験一覧表

## 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							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> 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	—	Emicizumab（ACE910）中和下における第VIII因子活性測定法のバリデーション試験	2011年1月1日 - 2011年1月1日	国内	—	評価	無
5.3.1.4-2	—	Factor VIII in citrate plasma by chromogenic assay (Siemens) on Stago Evolution (including Amendment 1 & 2)	2011年1月1日 - 2011年1月1日	海外	—	評価	無
5.3.1.4-3	—	Factor VIII in citrate plasma by chromogenic assay (Biophen) on Stago Evolution	2011年1月1日 - 2011年1月1日	海外	—	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	—	Factor VIII in citrate plasma by chromogenic assay (Biophen) on Stago Evolution, amendment 1 (update analytical measuring range)	2011年11月1日 - 2012年11月1日	海外	—	評価	無
5.3.1.4-5	—	Factor VIII in citrate plasma by chromogenic assay (Biophen) on Stago Evolution, amendment 2 (update long term storage stability)	2011年11月1日 - 2012年11月1日	海外	—	評価	無
5.3.1.4-6	—	第VIII因子インヒビター力価分析法（ベセスダ法）の前処理変更のバリデーション試験	2011年11月1日 - 2012年11月1日	国内	—	評価	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							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
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							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

## 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 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	—	5.3.5.2-1と同じ	—	—	—	—	—
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	—	5.3.3.5-2と同じ	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	—	Population Pharmacokinetic Simulation to Guide the Dose Selection of Emicizumab for Study JO42003 (ACE910-IPK04)	—	国内	—	評価	有
5.3.3.5-2	—	Population Pharmacokinetic Analysis of Emicizumab in Patients with Acquired Hemophilia A Enrolled in Study JO42003 (ACE910-IPK05)	—	国内	—	評価	有
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							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
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	—	5.3.5.2-1と同じ	—	—	—	—	—

## 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 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							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	—	Primary CSR Study JO42003. A multicenter, open-label, non-randomized, phase III study to evaluate the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of emicizumab in patients with acquired hemophilia A.	2020年6月6日 - 2021年4月23日	国内	—	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	—	Interim CSR Study BO41423 (HAVEN 6). A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients with Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors.	2020年2月10日 - 2021年4月16日	海外	—	参考	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
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	—	新医療用医薬品に関する安全性定期 報告書	20 年 月 日 - 20 年 月 日	国内	—	—	—
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							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7.2 副作用一覧表							
5.3.7.2-1	—	副作用一覧表（JO42003試験）	—	国内	—	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（JO42003試験）	—	国内	—	評価	—
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（JO42003試験）	—	国内	—	評価	—
5.3.7.5 臨床検査値変動図							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

## 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	酒井道生, 天野景裕, 小川孔幸, 高見昭良, 徳川多津子, 野上恵嗣, 他.	後天性血友病A診療ガイドライン2017年改訂版.	血栓止血誌 2017;28:715-47.	2.5 1) 2.7.1 2) 2.7.2 12) 2.7.4 3)
5.4-2	Franchini M, Veneri D.	Acquired coagulation inhibitor-associated bleeding disorders: an update.	Hematology 2005;10:443-9.	2.5 2)
5.4-3	Cohen AJ, Kessler CM.	Acquired inhibitors.	Baillieres Clin Haematol 1996;9:331-54.	2.5 3)
5.4-4	田中一郎, 天野景裕, 瀧正志, 岡敏明, 酒井道生, 白幡聡, 他.	わが国における後天性凝固因子インヒビターの実態に関する3年間の継続調査—予後因子に関する検討.	血栓止血誌 2008;19:140-53.	2.5 4)
5.4-5	Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation	Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation.	Blood 2007;109:1870-7.	2.5 5) 2.7.3 7)
5.4-6	公益財団法人エイズ予防財団.	血液凝固異常症全国調査令和2年度報告書.	2021.	2.5 6)
5.4-7	Moraca RJ, Ragni MV.	Acquired anti-FVIII inhibitors in children.	Haemophilia 2002;8:28-32.	2.5 7)
5.4-8	Franchini M, Zaffanello M, Lippi G.	Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review.	Pediatr Blood Cancer 2010;55:606-11.	2.5 8)
5.4-9	Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A.	Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors.	Br J Haematol 2003;121:21-35.	2.5 9)
5.4-10	Bossi P, Cabane J, Ninet J, Dhote R, Hanslik T, Chosidow O, et al.	Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients.	Am J Med 1998;105:400-8.	2.5 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.
5.4-11	Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R.	A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A.	Br J Haematol 2004;124:86-90.	2.5 11)
5.4-12	Amano K, Seita I, Higasa S, Sawada A, Kuwahara M, Shima M.	Treatment of acute bleeding in acquired haemophilia A with recombinant activated factor VII: analysis of 10-year Japanese postmarketing surveillance data.	Haemophilia 2017;23:50-8.	2.5 12)
5.4-13	Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al.	Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.	Am J Clin Oncol 1982;5:649-55.	2.5 13) 2.7.3 4)
5.4-14	W Collins P, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization.	Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO.	Br J Haematol 2013;162(6):758-73.	2.5 14)
5.4-15	Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, et al.	Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A.	BMC Res Notes 2010;3:161.	2.5 15)
5.4-16	Holstein K, Liu X, Smith A, Knöbl P, Klamroth R, Geisen U, et al.	Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study.	Blood 2020;136:279-87.	2.5 16) 2.7.3 5)
5.4-17	Knoebel P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al.	Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2).	J Thromb Haemost 2012;10:622-31.	2.5 17) 2.7.2 11) 2.7.3 6)
5.4-18	Tiede A, Kemkes-Matthes B, Knöbl P.	Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A?	J Thromb Haemost 2021;19:637-44.	2.5 18) 2.7.3 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.
5.4-19	Franchini M, Schiavulli M, Liumbruno GM.	Hemostatic therapy as a management strategy for acquired hemophilia: what does the future hold?	Expert Rev Hematol 2021;14:263-70.	2.5 19) 2.7.3 11)
5.4-20	Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al.	Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study.	Blood 2015;125:1091-7.	2.5 20) 2.7.2 10) 2.7.3 9)
5.4-21	CSLベーリング株式会社.	血漿分画製剤（乾燥濃縮人血液凝固第XIII因子製剤）フィブロガミンP静注用 添付文書.	2019年10月改訂（第17版）.	2.5 21) 2.7.4 2)
5.4-22	Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I.	Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays.	Thromb Haemost 2019;119:1084-93.	2.7.1 1) 2.7.2 1)
5.4-23	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 2)
5.4-24	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 3)
5.4-25	Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors.	WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition.	Haemophilia 2020;26 Suppl 6:1-158.	2.7.2 4)
5.4-26	Dirks NL, Meibohm B.	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.	2.7.2 5)
5.4-27	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH.	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.	2.7.2 6)

## 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.
5.4-28	Takeyama M, Nogami K, Matsumoto T, Noguchi-Sasaki M, Kitazawa T, Shima M.	An anti-factor IXa/factor X bispecific antibody, emicizumab, improves ex vivo coagulant potentials in plasma from patients with acquired hemophilia A.	J Thromb Haemost 2020;18:825-33.	2.7.2 8)
5.4-29	Takeyama M, Furukawa S, Yada K, Ogiwara K, Shimonishi N, Nakajima Y, et al.	Ex vivo prediction of comprehensive coagulation potential using simulated blood concentrations of emicizumab in patients with acquired hemophilia A.	Thromb Haemost 2021 Feb 28. doi: 10.1055/s-0041-1725009. Online ahead of print.	2.7.2 9)
5.4-30	Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al.	Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A.	N Engl J Med 2016;374:2044-53.	2.7.3 1)
5.4-31	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.	2.7.3 2)
5.4-32	Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis.	Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH.	J Thromb Haemost 2014;12: 1935–9.	2.7.3 3)
5.4-33	Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H; SACHA Study Group.	Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hé mophilie Acquisée) registry.	Haemophilia 2013;19:564-70.	2.7.3 8)
5.4-34	Hess KJ, Patel P, Joshi AM, Kotkiewicz A.	Utilization of Emicizumab in Acquired Factor VIII Deficiency.	Am J Case Rep 2020;21:e922326.	2.7.3 12)

## 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.
5.4-35	Al-Banaa K, Alhillan A, Hawa F, et al.	Emicizumab use in treatment of acquired hemophilia A: A case report.	Am J Case Rep 2019;20:1046-8.	2.7.3 13)
5.4-36	Möhnle P, Pekrul I, Spannagl M, Sturm A, Singh D, Dechant C.	Emicizumab in the treatment of acquired haemophilia: a case report.	Transfus Med Hemother 2019;46:121-3.	2.7.3 14)
5.4-37	Dane KE, Lindsley JP, Streiff MB, Moliterno AR, Khalid MK, Shanbhag S.	Successful use of emicizumab in a patient with refractory acquired hemophilia A and acute coronary syndrome requiring percutaneous coronary intervention.	Res Pract Thromb Haemost 2019;3:420-3.	2.7.3 15)
5.4-38	Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner K, Sperr WR.	Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A.	Blood 2021;137:410-9.	2.7.3 16)
5.4-39	Knoebl P, Sperr W, Schellongowski P, Staudinger T, Jilma P, Quehenberger P, et al.	Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A: lessons learned from 4 very different cases.	Hamostaseologie 2019;39:S1-92.	2.7.3 17)
5.4-40	Flommersfeld S, Slonka J, Bieberle I, Stockschlader A, Kemkes-Matthes B, Sachs UJ.	Successful Control of Bleeding with Emicizumab in Acquired Haemophilia A: A Case Report.	Hamostaseologie 2019;39:S1-92.	2.7.3 18)
5.4-41	Escobar M, Aboshady I, Montanez N.	Prophylactic potential of standard and modified emicizumab prophylaxis in 2 patients with acquired hemophilia: A case report.	Res Pract Thromb Haemost 2020;4(SUPPL 1):385-7.	2.7.3 19)
5.4-42	Chen EC, Gibson WJ, Temoczko P, Connell NT, Handin R, Parnes AD.	Treatment of acquired hemophilia a with rituximab and emicizumab.	Blood 2020;136(SUPPL 1):18-9.	2.7.3 20)
5.4-43	Ganslmeier M, Pekrul I, Heinrich DA, Angstwurm M, Spannagl M, Möhnle P.	Persistent inhibitor in acquired haemophilia A: A case for emicizumab?	Haemophilia 2020 Dec 13.	2.7.3 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.
5.4-44	Jena SS, Meher D, Dhankar N.	Unforeseen encounter of acquired hemophilia A in a preoperative case of periampullary carcinoma: A case report.	Int J Surg Case Rep 2021;79:146-9.	2.7.3 22)
5.4-45	Escobar M, Aboshady I, Montanez N.	Emicizumab prophylaxis in a patient with acquired hemophilia (Texas protocol): Case report.	Haemophilia 2021;27(SUPPL):69.	2.7.3 23)
5.4-46	Chen SL, Ellsworth P, Kasthuri RS, Moll S, Ma AD, Key NS.	Emicizumab reduces re-hospitalization for bleeding in acquired haemophilia A.	Haemophilia 2021 May 29.	2.7.3 24)
5.4-47	中外製薬株式会社.	日本における医療情報データベースを用いた後天性血友病A治療実態調査.	社内報告書（CMA-0061試験）, Ver.1.0 2021.	2.7.3 25)
5.4-48	Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al.	Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.	J Allergy Clin Immunol 2006;117: 391-7.	2.7.4 1)
5.4-49	Shima M, Nagami S, Yoneyama K, Nomura A, Ogawa Y, Amano K, et al.	An investigational dosing algorithm of emicizumab for prophylaxis in acquired hemophilia A.	Blood 2020;136 (Supplement 1): 26-7.	2.7.6 1)

## 提出すべき資料がない項目リスト

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
1.13.3		照会事項（写）及び照会事項に対する回答（写）
1.13.4		その他の資料
1.13.5		eCTDの形式に関する留意事項等
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
2.6		非臨床試験の概要文及び概要表
第3部（モジュール3） 品質に関する文書		
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書		
4.2.1		薬理試験
4.2.2		薬物動態試験
4.2.3		毒性試験
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書		
5.3.1.1		バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2		比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3		<i>In Vitro -In Vivo</i> 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
5.3.3.1		健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.4		外因性要因を検討したPK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
5.3.5.1		申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.3		複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.7.1		症例一覧表
5.3.7.5		臨床検査値変動図