サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

1.7 同種同効品一覧

※　最新の添付文書を参照すること。

Total number of pages:　2

販売名	オルツビーオ静注用 250/500/1000/ 2000/3000/4000	[イロクテイト静注用 250/500/750/1000/ 1500/2000/3000/4000]	[アディノベイト 静注用キット 250/500/1000/1500/ 2000/3000]	[ヘムライブラ皮下注 30mg/60mg/90mg/ 105mg/150mg]
一般名	エフアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）	ルリオクトコグ アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）	エミシズマブ（遺伝子組換え）
会社名	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社	武田薬品工業株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	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
添付文書改訂日	—	2021 年 10 月	2023 年 6 月	2022 年 6 月

＊2021年10月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
876349

貯　　法：２～８℃で保存
有効期間：48ヵ月

	承認番号	販売開始
250	22600AMX01398000	2015年３月
500	22600AMX01399000	2015年３月
750	22600AMX01400000	2015年３月
1000	22600AMX01401000	2015年３月
1500	22600AMX01402000	2015年３月
2000	22600AMX01403000	2015年３月
3000	22600AMX01404000	2015年３月
4000	23000AMX00841000	2019年５月

D9031604

遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子Fc領域融合タンパク質製剤
エフラロクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）

生物由来製品、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

イロクテイト®静注用250
イロクテイト®静注用500
イロクテイト®静注用750
イロクテイト®静注用1000
イロクテイト®静注用1500
イロクテイト®静注用2000
イロクテイト®静注用3000
イロクテイト®静注用4000

ELOCTATE®

ELOCTATE® Intravenous 250,500,750,1000,1500,2000,3000,4000

SANOFI

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は薬剤バイアル及び溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）からなる。

製　品　名	イロクテイト®静注用							
	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000
有効成分（１バイアル中、国際単位）								
エフラロクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000
添加剤（１バイアル中）								
精製白糖	40mg							
塩化ナトリウム	36mg							
L-ヒスチジン	3.1mg							
塩化カルシウム水和物	2.4mg							
ポリソルベート20	0.4mg							
添付溶解液	１シリンジ中　日局　注射用水３mLを含む。							

本剤は製造工程（培養工程）において、ヒト胎児腎臓由来細胞株を使用している。

3.2 製剤の性状

製　品　名	イロクテイト®静注用							
	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000
色・性状	本剤は白色～灰白色の塊又は粉末である（凍結乾燥製剤）。添付溶解液を加えて溶解するとき無色～微黄色を呈する、澄明～微乳白色の液となる。							
pH	6.5～7.5（添付の溶解液で溶解時）							
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	1.3～1.7（添付の溶解液で溶解時）							

4. 効能又は効果

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。

通常、１回体重１kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、１日目に体重１kg当たり25国際単位、４日目に体重１kg当たり50国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は１回体重１kg当たり25～65国際単位、投与間隔は３～５日の範囲で適宜調節する。週１回の投与を行う場合は、体重１kg当たり65国際単位を投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 体重１kg当たり１国際単位の本剤を投与することにより、循環血漿中の血液凝固第Ⅷ因子レベルが２%（２国際単位/dL）上昇することが見込まれる。

個々の患者における薬物動態（消失半減期、上昇値等）及び本剤に対する臨床効果は異なるため、必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

$$\text{必要量（国際単位）} = \text{体重（kg）} \times \text{血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値（%又は国際単位/dL）} \times 0.5 \left[\frac{\text{（国際単位/kg）}}{\text{（国際単位/dL）}}\right]$$

7.2 急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第Ⅷ因子活性の測定を行うなど患者の状態を観察し、下表を参考に投与量及び投与間隔を調節すること。［8.3 参照］

急性出血時における投与量及び投与間隔の目安
［16.1.1、16.1.2 参照］

出血の程度	必要な血液凝固第Ⅷ因子レベル（%又は国際単位/dL）	投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）
軽度及び中等度 例：関節出血、神経血管障害を伴わない表在筋出血（腸腰筋除く）、深い裂傷及び腎出血、表在性軟組織出血、粘膜出血	40～60	20～30国際単位/kg 出血所見が認められる場合、24～48時間毎に追加投与すること。
重度 例：生命を脅かす出血	80～100	40～50国際単位/kg 出血所見が認められる場合、12～24時間毎に追加投与すること。

周術期における投与量及び投与間隔の目安
［16.1.1、16.1.2 参照］

手術の種類	必要な初回血液凝固第Ⅷ因子レベル（%又は国際単位/dL）	投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）
小手術 （合併症のない抜歯を含む）	50～80	25～40国際単位/kg 通常、単回投与で十分であるが、必要に応じ、24時間毎に追加投与を行う。

手術の種類	必要な初回血液凝固第Ⅷ因子レベル(%又は国際単位/dL)	投与量(国際単位/kg)及び投与頻度(時間)
大手術 (腹腔内手術、人工関節置換術を含む)	80～120	初回投与40～60国際単位/kg。初回投与後、目標とする血液凝固第Ⅷ因子レベルを維持できるように、8～24時間後、及び24時間毎に40～50国際単位/kgの追加投与を考慮すること。

7.3 定期的に投与する場合、3～5日間隔での投与を原則とするが、患者の状態により週1回の投与を行うこともできる。[17.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

8.2 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率や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。

8.3 十分な血液凝固第Ⅷ因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること。[7.2 参照]

8.4 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。

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 本剤の成分又は他の血液凝固第Ⅷ因子製剤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。本剤はFc領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。また、動物実験(マウス)において胎盤通過が認められている。

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、授乳継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

12歳未満の小児では、通常よりも高い投与量及び頻回の投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調整について適宜検討すること。[16.1.2 参照]

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。一般に高齢者では生理機能が低下している。

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（頻度不明）

じん麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	器官別大分類	頻度	
		1%未満	頻度不明
	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感、胸痛、冷感、熱感	
	神経系障害	頭痛、浮動性めまい、味覚異常	
	筋骨格系および結合組織障害	関節痛、背部痛、筋肉痛、関節腫脹	
	胃腸障害	下腹部痛	
	血管障害	血管障害[注)]、ほてり、高血圧	
	心臓障害	徐脈	
	傷害、中毒および処置合併症	処置による低血圧	
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	
	皮膚および皮下組織障害	発疹	
*	血管およびリンパ系障害		第Ⅷ因子抑制

注）治験責任医師の報告事象名：治験薬投与後の血管痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、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）。

14.1.3 他の製剤と混合しないこと。

14.1.4 溶解した液を注射器に移す場合、添付のフィルター付バイアルアダプターを用いること。

14.1.5 溶解した液は、室温（30℃まで）で6時間保存することができる。6時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

14.1.6 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。

14.2.2 溶解した液は、無色～微黄色を呈する、澄明～微乳白色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、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。

14.3.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.3.3 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。

14.3.4 使用済み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。

VV-REG-1264151 1.0

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人（日本人及び外国人）

15歳以上の血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性が1％未満）を対象に、50国際単位/kgの本剤及びルリオクトコグ　アルファを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤の平均消失半減期は、対照薬であるルリオクトコグ　アルファと比較して1.53倍であった[1)]。［7.2 参照］

薬物動態パラメータ 平均値(95%信頼区間)[注1)]	本剤	ルリオクトコグ アルファ	ルリオクトコグ アルファに対する本剤の比
	N=28	N=28	N=28
$t_{1/2}$（時間）	19.0 (17.0, 21.1)	12.4 (11.1, 13.9)	1.53 (1.36, 1.71)
CL（mL/時間/kg）	1.95 (1.71, 2.22)	3.04 (2.71, 3.41)	0.64 (0.60, 0.69)
V_{ss}（mL/kg）	49.1 (46.6, 51.7)	51.2 (47.2, 55.5)	0.96 (0.90, 1.02)
上昇値[(国際単位/dL)/(国際単位/kg)]	2.24 (2.11, 2.38)	2.35 (2.21, 2.50)	0.95 (0.91, 0.99)
Time 1％（日）	4.918 (4.434, 5.455)	3.298 (2.985, 3.645)	1.49 (1.41, 1.57)
$t_{1/2}$（消失相半減期）、CL（クリアランス）、V_{ss}（定常状態分布容積）、Time 1％（FⅧ活性がベースラインの1％以上を維持した期間）			

注1）凝固一段法による測定

また、日本人及び外国人に50国際単位/kgの本剤を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 平均値(95%信頼区間)[注2)]	日本人	外国人
	N=13[注3)]	N=28
$t_{1/2}$（時間）	19.04（15.70, 23.09）	18.24（16.31, 20.40）
CL（mL/時間/kg）	2.381（1.927, 2.942）	2.065（1.797, 2.374）
V_{ss}（mL/kg）	64.27（61.54, 67.13）	51.42（48.36, 54.67）
上昇値[(国際単位/dL)/(国際単位/kg)]	1.6810 (1.5383, 1.8369)	2.2156 (2.0773, 2.3631)

注2）凝固一段法による測定
注3）本剤及び対照薬ルリオクトコグ　アルファの薬物動態を検討した評価可能な日本人患者1例、本剤のみの薬物動態を検討した評価可能な日本人患者12例

16.1.2 小児（外国人）

18歳未満の血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性が1％未満）を対象に、50国際単位/kgの本剤を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。［7.2、9.7 参照］

薬物動態パラメータ 平均値(95%信頼区間)[注4)]	12歳未満を対象とした試験		12歳以上を対象とした試験
	6歳未満（1－5歳）	6－12歳未満（6－11歳）	12歳-18歳未満（12-17歳）
	N=23	N=31	N=11
$t_{1/2}$（時間）	12.3 (11.0, 13.7)	13.5 (11.4, 15.8)	16.0 (13.9, 18.5)
CL（mL/時間/kg）	3.46 (3.06, 3.91)	2.61 (2.26, 3.01)	2.62 (2.33, 2.94)
V_{ss}（mL/kg）	57.9 (54.1, 62.0)	49.5 (44.1, 55.6)	59.4 (52.7, 67.0)
上昇値[(国際単位/dL)/(国際単位/kg)]	1.90 (1.79, 2.02)	2.30 (2.04, 2.59)	1.81 (1.56, 2.09)

注4）凝固一段法による測定

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

12～65歳の治療歴のある血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性が1％未満）165例を対象に、2種類の定期的な投与時の有効性、急性出血時及び周術期の止血効果を検討した[2)]。本試験に組み入れられた日本人被験者は14例であった。

(1) 定期的な投与（定期補充療法）に関する有効性

定期的に本剤を投与する群として、Arm1及びArm2が設定された。Arm1の被験者は、1日目に25国際単位/kg、4日目に50国際単位/kgの週2回投与から開始した。その後、トラフ値を1～3％、又は臨床所見に応じてより高いトラフ値を維持できるように、個別に投与量は25～65国際単位の範囲で、投与間隔は3～5日の範囲で適宜調節された。Arm2の被験者は65国際単位/kgを7日間毎に本剤の投与を受けた。定期的に本剤を投与する群（Arm1及びArm2）の年間出血エピソード回数は以下のとおりであり、出血時に本剤を投与する群（Arm3）と比較して、年間出血エピソード回数が減少した。［7.3 参照］

	Arm1 (117例)	Arm2 (24例)	Arm3 (23例)
年間出血エピソード回数[注)] [95%信頼区間]	2.91 [2.30, 3.68]	8.92 [5.48, 14.51]	37.25 [24.03, 57.74]
年間出血エピソード回数の群間比（減少率）[注)] [95%信頼区間]	0.08 [0.05, 0.13]	0.24 [0.12, 0.46]	－

注）投与群を固定効果、評価期間の日数の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

(2) 急性出血の止血効果

757件の出血のうち97.7％（740/757件）が、本剤1回又は2回の投与により止血した。また、本剤の初回投与での止血効果が評価された745件の出血のうち、78.1％（582/745件）が著効又は有効であった。

(3) 周術期の止血効果

9例の患者において、9件の大手術が実施された。すべての大手術において、止血効果は著効又は有効と評価された。

(4) 安全性

安全性評価対象例164例（日本人14例を含む）中9例（5.5％）に副作用が認められた。主な副作用は、倦怠感2例（1.2％）及び関節痛2例（1.2％）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、内在性血液凝固第Ⅷ因子と類似の機能的特性を有しており、第Ⅷ因子欠乏を一時的に補正し出血傾向を補正する。また、本剤に含まれるヒト免疫グロブリンG1のFc領域は、血液中の免疫グロブリンの再循環に関与するNeonatal Fc受容体と結合し、血液凝固第Ⅷ因子活性の長時間の維持に寄与すると考えられる。

18.2 主な非臨床成績

血友病Aマウス（尾出血モデル）において、本剤の定期補充療法及び急性出血の補充療法に関する止血効果が認められている。また、血友病Aマウス及び血友病Aイヌにおいて、本剤の血漿中薬物動態と相関して血漿中第Ⅷ因子活性の延長が認められている。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エフラロクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
Efraloctocog Alfa(Genetical Recombination)〔JAN〕

本　　質：エフラロクトコグ　アルファは、遺伝子組換えFc-ヒト血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）融合糖タンパク質（分子量：約225,000）であり、754個のアミノ酸残基からなるA鎖、911個のアミノ酸残基からなるB鎖、及び227個のアミノ酸残基からなるC鎖で構成される。A鎖はFⅧの１～743番目及び1638～1648番目のアミノ酸に相当する。B鎖の１～684番目のアミノ酸はFⅧの1649～2332番目のアミノ酸に相当する。B鎖の685～911番目のアミノ酸及びC鎖は、ヒトIgG1のFcドメインに相当する。エフラロクトコグ　アルファは、ヒト胎児由来腎細胞により産生される。

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、本剤を血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に投与(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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

250国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］
500国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］
750国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］
1000国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］
1500国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］
2000国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］
3000国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］
4000国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］

23. 主要文献

1)社内資料：日本人および外国人における薬物動態試験（2014年12月26日承認、CTD2.7.2）
2)社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（2014年12月26日承認、CTD2.7.3）

24. 文献請求先及び問合せ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番２号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

VV-REG-1264151 1.0

＊＊2023年6月改訂（第2版、用法及び用量変更）
＊2021年7月改訂

日本標準商品分類番号
876349

ペグ化遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤

ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存すること。
有効期間：24ヵ月

アディノベイト®静注用キット250
アディノベイト®静注用キット500
アディノベイト®静注用キット1000
アディノベイト®静注用キット1500
アディノベイト®静注用キット2000
アディノベイト®静注用キット3000

ADYNOVATE® Intravenous Kit

	250国際単位	500国際単位	1000国際単位	1500国際単位	2000国際単位	3000国際単位
承認番号	22900AMX00991	22900AMX00992	22900AMX00993	23000AMX00475	22900AMX00994	23000AMX00476
販売開始	2018年6月	2018年6月	2018年6月	2018年11月	2018年6月	2018年11月

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品[注]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル中

成分名		アディノベイト静注用キット250	アディノベイト静注用キット500	アディノベイト静注用キット1000	アディノベイト静注用キット1500	アディノベイト静注用キット2000	アディノベイト静注用キット3000
有効成分（国際単位）	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）	250	500	1000	1500	2000	3000
添加剤	D-マンニトール	160mg					
	トレハロース水和物	40mg					
	L-ヒスチジン	7.8mg					
	トロメタモール	6.1mg					
	塩化カルシウム水和物	1.2mg					
	ポリソルベート80	0.5mg					
	グルタチオン	0.4mg					
添付溶解液：日局 注射用水		5mL					

本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーで、マウスモノクローナル抗体を使用している。

3.2 製剤の性状

	アディノベイト静注用キット250	アディノベイト静注用キット500	アディノベイト静注用キット1000	アディノベイト静注用キット1500	アディノベイト静注用キット2000	アディノベイト静注用キット3000
色・性状	本剤は白色の粉末であり、溶解液を加えて溶かすと無色澄明の液となる。					
pH	6.7～7.3					
浸透圧比	1.2～1.6（生理食塩液に対する比）					

4. 効能又は効果

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

＊＊6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液5mLで溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。

通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、成人及び12歳以上の小児には、1回体重1kg当たり40～50国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、1回体重1kg当たり40～50国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～7日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4～7日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5日間隔投与まで、さらに7日間隔投与まで段階的に延長すること。

12歳未満の小児には、1回体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、1回体重1kg当たり40～60国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～4日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 体重1kg当たり1国際単位（IU）の本剤を投与することにより、血漿中の第Ⅷ因子レベルが2%（2 IU/dL）上昇することが見込まれる。必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

$$必要量[IU] = \frac{体重[kg]}{} \times \frac{第Ⅷ因子の目標上昇値[\%又はIU/dL]}{} \times \frac{0.5[(IU/kg)/(IU/dL)]}{}$$

7.2 出血時に使用する場合は、出血の程度に応じて下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、個々の症例において投与量及び投与頻度を調整すること。

出血時における投与量及び投与頻度の目安

出血の程度	目標第Ⅷ因子レベル（%又はIU/dL）	投与量（IU/kg）	投与頻度
軽度 初期の関節内出血、軽度の筋肉内出血、軽度の口腔内出血	20-40	10-20	12-24時間おきに出血症状消失まで
中等度 中等度の筋肉内出血、口腔内出血、著明なノより広範な関節内出血、及び既知の外傷	30-60	15-30	12-24時間おきに出血症状消失まで
重度 消化管出血、頭蓋内出血、腹腔内出血、胸郭内出血、中枢神経系の出血、咽頭後隙/後腹膜腔又は腸腰筋鞘内の出血、骨折、頭部外傷	60-100	30-60[注]	8-12時間おきに出血症状消失まで

注）通常、50 IU/kg投与で100%（IU/dL）の第Ⅷ因子レベル上昇が見込まれる。

7.3 周術期に使用する場合は、手術・処置に応じて必要な第Ⅷ因子レベル以上を保つように投与量及び投与頻度を調整すること。

周術期における投与量及び投与頻度の目安

手術の種類	必要な第Ⅷ因子レベル（%又はIU/dL）	投与量（IU/kg）	投与頻度
小手術 抜歯を含む	30-60	15-30	8-24時間おきに出血消失まで
大手術 頭蓋内、腹腔内、胸腔内の手術、関節置換術	80-100	40-50	8-24時間おきに創傷治癒まで

＊＊7.4 定期的な投与の用法及び用量は患者の薬物動態、患者の状態等を考慮して決定すること。なお、投与間隔を4～5日間隔、さらに6～7日間隔に延長する場合は、投与中の投与間隔において直近6ヵ月間程度出血状況が安定していることを確認したうえで、投与間隔延長の要否及び適切な投与量を慎重に判断すること。また、投与間隔延長後に出血が増加した場合は、速やかに用法及び用量の変更を検討すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

VV-REG-1264152 2.0

8.2 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率や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。

8.3 十分な血液凝固第Ⅷ因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ血漿中血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること。

8.4 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のみに適用すること。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後、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、在宅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、在宅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。

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 本剤の成分、マウス又はハムスタータンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 他の血液凝固第Ⅷ因子製剤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。

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。

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。一般に高齢者では生理機能が低下している。

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（頻度不明）

じん麻疹、悪心、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

		1%未満
＊＊、＊	過敏症	じん麻疹、発疹
＊＊	感染症	中耳炎、上気道感染
＊＊	血液	好酸球数増加、ヘマトクリット増加、単球数減少
	消化器	下痢、悪心
	投与部位	注射部位疼痛
＊＊	肝臓	AST上昇、ALT上昇、高ビリルビン血症、脂肪肝
＊＊	筋骨格系	関節痛
＊＊	神経系	頭痛、浮動性めまい
＊＊	眼	眼充血
	血管	潮紅
＊＊	呼吸器	咳嗽
＊＊	その他	脂質異常症、高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、高比重リポ蛋白増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製前に、室温に戻しておくこと。

14.1.2 装着されている溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、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）

14.1.3 他の製剤と混合しないこと。

14.1.4 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解した液は、無色澄明である。沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

14.2.2 溶解後は冷蔵せず、室温（30℃以下）にて3時間以内に使用すること。3時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、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3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。

14.3.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管には十分注意すること。

14.3.3 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人及び小児）

12歳以上の重症型血友病A患者を対象に、本剤及びルリオクトコグ アルファ45±5 IU/kgを静脈内単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。本剤の平均消失半減期はルリオクトコグ アルファと比較して1.4倍であった。

パラメータ（平均値±SD）	本剤（26例）	ルリオクトコグ アルファ（26例）
血中半減期［h］	14.3±3.8	10.4±2.2
クリアランス［mL/(kg・h)］	2.8±2.0	4.6±2.2
補正回収率[注1]［(IU/dL)/(IU/kg)］	2.5±0.7	2.4±0.5
$AUC_{0\to inf}$［IU・h/dL］	2073.3±778.4	1168.0±425.4
Vss［dL/kg］	0.5±0.1	0.5±0.2

凝固一段法

そのうち、日本人患者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

パラメータ（平均（min；max））	本剤（2例）	ルリオクトコグ アルファ（2例）
血中半減期［h］	20.6（17.2；24.0）	12.2（8.9；15.6）
クリアランス［mL/(kg・h)］	1.6（1.4；1.7）	3.0（2.5；3.4）
補正回収率[注1]［(IU/dL)/(IU/kg)］	2.6（2.4；2.7）	2.6（2.6；2.6）
$AUC_{0\to inf}$［IU・h/dL］	2885（2769；3001）	1602.8（1278；1928）
Vss［dL/kg］	0.4（0.4；0.5）	0.5（0.4；0.5）

凝固一段法

＊＊16.1.2 海外第Ⅲ相試験（小児）

12歳未満の重症型血友病A患者を対象に、本剤60±5 IU/kgを静脈内単回投与したときの母集団薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]（外国人データ）。

パラメータ（平均値±SD）	6歳未満（14例）	6歳～12歳未満（17例）
血中半減期［h］	11.8±2.4	12.4±1.7
クリアランス［mL/(kg・h)］	3.5±1.3	3.1±0.8
補正回収率[注1]［(IU/dL)/(IU/kg)］	1.9±0.5	1.9±0.5
$AUC_{0\to inf}$［IU・h/dL］	1950±758	2010±493
Vss［dL/kg］	0.6±0.1	0.5±0.1

凝固一段法、補正回収率以外は非線形混合効果モデルによる

注1）補正回収率 = ［Cmax（IU/dL） − 投与前の血漿中第Ⅷ因子活性（IU/dL）］/投与量（IU/kg）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人及び小児）

治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者を対象に、定期投与（45±5 IU/kg、週2回（3～4日に1回））及び出血時投与（10～60

IU/kg）における治療効果を多施設非盲検並行群間比較試験により検討した。

(1) 定期的な投与

定期投与及び出血時投与の各群の年間出血回数（中央値）は下表のとおりであり、定期投与を受けた患者のうち40例（39.6%）で出血エピソードを認めなかった[1]。

年間出血回数（中央値）

出血部位/原因	定期投与（101例※）	出血時投与（17例）
全ての出血	1.9	41.5
関節内出血	0.0	38.1
非関節内出血	0.0	3.7
自然出血	0.0	21.6
外傷出血	0.0	9.3

※日本人11例を含む。

(2) 出血時の止血効果

治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者118例で、止血治療した518件の出血エピソードのうち、219件（42.3%）が「著効」、279件（53.9%）が「有効」、15件（2.9%）が「やや有効」、3件（0.6%）が「無効」、2件（0.4%）が「不明」であった。輸注1回あたりの投与量の中央値は29.0 IU/kgであった[1]。

止血効果

		全ての出血	関節内出血	非関節内出血
治療した出血件数		518	394	124
輸注回数	1回	85.5%	85.8%	84.7%
	2回	10.4%	10.7%	9.7%
	合計	95.9%	96.4%	94.4%
有効性評価	著効/有効	96.1%	97.0%	93.5%

(3) 副作用

137例中7例（5.1%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛3例（2.2%）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（小児）

治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者を対象に、定期投与（50±10 IU/kg、週2回）による治療効果を多施設非対照非盲検試験により検討した（外国人データ）。

(1) 定期的な投与

定期投与を受けた66例について、全ての出血の年間出血回数（中央値）は2.0であり、25例（37.9%）で出血エピソードを認めなかった[3]。

(2) 出血時の止血効果

治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者66例で、止血治療した70件の出血エピソードのうち、「著効」又は「有効」は90.0%(63件)、1回又は2回の輸注で止血が達成された割合は91.4%（64件）であった。輸注1回あたりの投与量の中央値は46.1 IU/kgであった[3]。

(3) 副作用

66例中1例（1.5%）にじん麻疹が報告された。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（成人及び小児）

治療歴のある2～75歳の重症型血友病Aを有する手術患者15例を対象に、FⅧの目標レベル（大手術では正常値の80～100%、小手術では正常値の30～60%）を達成するよう被験者ごとに設定した用量で、周術期管理に対する有効性を多施設非盲検試験により検討した（外国人データ）。

(1) 周術期の止血効果

治療歴のある重症型血友病Aを有する手術患者15例（大手術11例、小手術4例）での周術期の止血効果は全て「著効」であった。

(2) 副作用

本剤が投与された22例中、頭痛及び肝酵素（ALT）上昇が各1例（4.5%）で報告された[4]。

＊＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）

治療歴のある小児及び75歳以下の重症型血友病A患者を対象に、固定用量定期投与（45±5 IU/kg（12歳以上）、50±10 IU/kg（12歳未満）、週2回）及びPKテーラード定期投与（FⅧトラフ値3%を目標として投与レジメンを個別調整）による治療効果を多施設非盲検試験により検討した。固定用量定期投与では連続6ヵ月間年間出血がゼロであった場合には週2回投与から5日間隔投与、さらに7日間隔投与と段階的に延長することを可とした。

(1) 定期的な投与

固定用量定期投与215例（日本人9例を含む）での週2回投与、5日間隔投与、及び7日間隔投与における年間出血回数（中央値［最大値,最小値］）はそれぞれ0.408［17.290, 0.000］、0.508［15.010, 0.000］、0.745［17.393, 0.000］であった。

PKテーラード定期投与25例における年間出血回数（中央値［最大値、最小値］）は0.000［5.707, 0.000］であった[5]。

(2) 副作用

216例中11例（5.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染及び好酸球数増加が各2例（0.9%）であった[5]。

＊＊17.1.5 海外第Ⅲ相試験（成人及び小児）

治療歴のある12歳以上65歳以下の重症型血友病A患者を対象に、60±5 IU/kgを単回投与後にPK評価後、FⅧトラフ値1%～3%（標準治療群、57例）又は8%～12%（強化治療群、58例※）を目標として投与レジメンを個別調整したときの治療効果を多施設非盲検試験により検討した（外国人データ）。

※承認用法・用量の範囲外

(1) 定期的な投与

FⅧトラフ値1%～3%、8%～12%を目標として投与レジメンを個別調整したときの12ヵ月の投与期間のうち後半6ヵ月間の出血ゼロの割合（点推定値）はそれぞれ0.421、0.621（p=0.0545）であった[6]。

(2) 副作用

標準治療群57例中3例（5.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、単球数減少2例（3.5%）であった。強化治療群58例中6例（10.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応2例（3.4%）であった[6]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は活性化血液凝固第Ⅸ因子、リン脂質、カルシウムとともに血液凝固第Ⅹ因子を活性化することにより内因性凝固に寄与する。

18.2 薬理作用

血友病Aマウス（FⅧノックアウト）を用いた尾端出血モデル及び頸動脈閉塞モデルにおいて、ルリオクトコグ アルファと比較し止血効果の延長が認められた[2]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

本質：ルリオクトコグ アルファ ペゴルは、2本のポリエチレングリコール鎖（合計の平均分子量：約20,000）がルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）の2又は3個のLysにリンカーを介して結合した修飾糖タンパク質（分子量：約330,000）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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

アディノベイト 静注用 キット 250：250国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 500：500国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 1000：1000国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 1500：1500国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 2000：2000国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 3000：3000国際単位×1キット

23. 主要文献

1) 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験（2016年3月28日承認、CTD2.7.3、2.7.4）
2) Turecek P, et al.: Häostaseologie, 2012;32 (Suppl 1) :S29
3) 社内資料：第Ⅲ相小児試験（2017年11月30日承認、CTD2.7.3、2.7.4）

4）社内資料：第Ⅲ相手術試験中間報告書（2017年11月30日承認、CTD2.7.3、2.7.4）

＊＊5）社内資料：第Ⅲ相定期投与試験（2023年6月26日承認、CTD2.7.3、2.7.4）

＊＊6）社内資料：第Ⅲ相継続投与試験（2023年6月26日承認、CTD2.7.3、2.7.4）

24．文献請求先及び問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

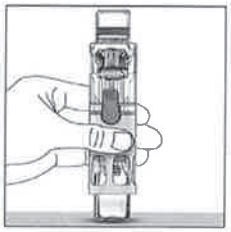
武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

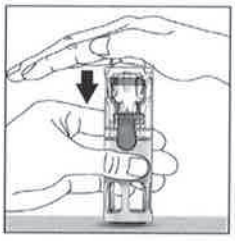
アディノベイト静注用キットの使用方法

（注意）
・ブリスター包装の破損や剥がれがないことを確認し、密封されていない場合は使用しないこと。
・包装を開封後、すぐに薬液調製すること。
・本体から薬剤バイアル及び溶解液バイアルを取りはずさないこと。

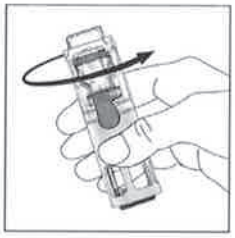
①本品を室温に戻す。
②ブリスター包装の上蓋をはがす。
③青線が表示されている溶解液バイアルを上にして平らな場所に置く。この時、青色の保護キャップは外さないこと。



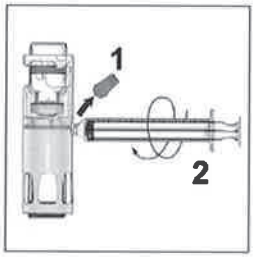
④本体部分を持ち、溶解液バイアルをしっかり押し下げ、溶解液を薬剤バイアルへ移行する。完全に移行するまで容器を傾けない。



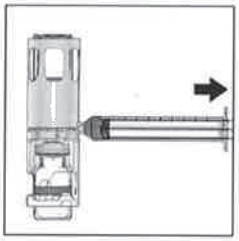
⑤泡をたてないようにゆるやかに揺り動かして溶解させる。



⑥青色の保護キャップをはずし、注射筒を接続する。この時、空気を本品に注入しないこと。



⑦本品を上下に反転させ、薬剤バイアルを上にした状態で注射筒の内筒をゆっくり引き、薬液を注射筒に移行させる。



⑧注射筒を本品からはずし、翼付静注針を接続して、ゆっくり静脈内に注射する。

製造販売元
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

R1

＊2022年6月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
2019年10月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
876349

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

抗血液凝固第Ⅸa/X因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
血液凝固第Ⅷ因子機能代替製剤

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[注)]

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

CHUGAI
Roche 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Ⅶ因子製剤の投与を避けること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性がある。［8.1、10.2、11.1.1、11.1.2参照］

1.2 本剤は血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。［8.1、10.2、11.1.1、11.1.2参照］

1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に危険性（出血時のバイパス止血製剤の投与における危険性を含む）を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヘムライブラ皮下注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）[注)]30mg	1バイアル（0.4mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）[注)]60mg	1バイアル（0.6mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）[注)]90mg	1バイアル（0.7mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）[注)]105mg	1バイアル（1.0mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）[注)]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に使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

＊7.2 凝固能に関する検査結果及び患者の状態を考慮して、適切な時期に投与を終了すること。［8.5、17.1.5参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 インヒビター保有先天性血友病A患者を対象とした臨床試験において、本剤投与中の出血時に活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を併用した36例において、血栓塞栓症が2例（5.6%）、血栓性微小血管症が3例（8.3%）に認められている。また、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤を投与することにより血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれがあるため、以下の事項に注意すること。当該事項については、その重要性及び必要性を患者又はその家族にも説明し、理解及び同意を得た上で投与を開始すること。［1.1、1.2、10.2、11.1.1、11.1.2参照］

8.1.1 本剤投与開始前日までに、バイパス止血製剤による定期輸注は中止すること。また、本剤投与中止後6カ月間は、バイパス止血製剤による定期輸注は行わないこと。

8.1.2 本剤投与中にバイパス止血製剤を投与する場合は、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は避け、活性型血液凝固第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と対処法について患者又はその家族が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

8.3.2 患者又はその家族に対し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。

8.3.3 在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

〈先天性血友病A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

8.4 本剤投与開始前に血液凝固第Ⅷ因子製剤による定期補充療法を実施している患者については、本剤2回目の投与前日までは出血のリスクを低減するため血液凝固第Ⅷ因子製剤の定期補充を継続することが望ましい。また、本剤投与中の出血に対する血液凝固第Ⅷ因子製剤の自己注射の必要性及び種類・用量等について、医師はあらかじめ患者又はその家族に指導すること。

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

＊8.5 凝固能が回復する場合があるため、第Ⅷ因子活性、インヒビター力価等の検査を定期的に実施すること。［7.2、17.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、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

低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤［1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2参照］	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症があらわれるおそれがある。本剤投与中及び投与中止後6カ月間は、活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は避けること。本剤投与中及び投与中止後6カ月間の出血に対してやむを得ず活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤を投与する場合は必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。	先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験(*in vitro*)において、本剤単独時に比べて本剤との併用時に顕著なトロンビン生成の促進が認められた[1)]。活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤由来の活性型血液凝固第Ⅸ因子及び第Ⅹ因子が本剤による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤［1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2参照］		乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤に含まれる血液凝固第Ⅹ因子が本剤による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＊11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症(0.7%)

本剤投与中の出血に対して活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤等のバイパス止血製剤を投与する際、または血栓塞栓症の危険因子を有する後天性血友病A患者に本剤を投与する際は、血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。［1.1、1.2、8.1、10.2参照］

11.1.2 血栓性微小血管症(0.7%)

本剤投与中の出血に対して活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤等のバイパス止血製剤を投与する際は血栓性微小血管症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［1.1、1.2、8.1、10.2参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器		悪心	
＊皮膚		毛髪成長異常	発疹、蕁麻疹、血管性浮腫
その他	注射部位反応	頭痛、疲労、血液検査異常(ABO式血液型の凝集素検出能の低下)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 異なる濃度の本剤を混注しないこと。

14.1.2 他の製剤と本剤を混注しないこと。

＊**14.1.3** 製品由来の半透明～白色の微粒子をわずかに含むことがあるので、孔径5μmのフィルターを通した後に投与すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 室温に戻しておくこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 使用後の残液は使用しないこと。

14.3.2 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.3.3 投与は腹部又は上腕部や大腿部に行うこと。同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。

14.3.4 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には投与しないこと。

14.4 薬剤交付時の注意

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

14.4.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.4.3 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

先天性血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が398例中14例(3.5%)に報告されている。また、先天性血友病A患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が18例中4例に報告されている。これらのうち、国際共同第Ⅲ相臨床試験において、中和活性を有すると考えられる抗エミシズマブ抗体の産生が3例に認められ、効果の減弱(APTT延長、出血の発現)を認めた症例も報告されている。

後天性血友病A患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が14例中2例に報告されている。このうち1例では、抗エミシズマブ抗体に起因すると考えられる血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤はマウス及びラットには交差反応性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。

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

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[注)]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[2)]。

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

各6例、平均値±標準偏差[T_{max}のみ中央値(範囲)]

＊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50μg/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[3),4),5)](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45μg/mLをやや上回る平均値を維持した[5)](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40μg/mLをやや上回る平均値を維持した[6)](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35μg/mLをやや上回る平均値を維持した[7)]。

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[注)]した際、血漿中エミシズマブ濃度のC_{max}及びAUC_{inf}を基に推定された腹部に対する上腕部及び大腿部の相対的バイオアベイラビリティは、82.3%～116.8%の範囲であった。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[8)]。

＊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[注)]した際、エミシズマブのV_{ss}の平均値は106mL/kgであった[8)]。

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)[注1)]	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[注1)]	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製剤の定期輸注を受けていた患者に、A群と同様の用法・用量で本剤を定期的に投与する群(C群)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製剤定期輸注時[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[3)](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[4)](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：本剤定期投与非実施群)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：本剤定期投与非実施群(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)[注2)]	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[注2)]	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[5)](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(BO39182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[6)](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(JO42003試験)

成人(18歳以上)の後天性血友病A患者を対象とし、治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[7)]。[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、プラズモン共鳴法による*in vitro*タンパク質結合測定系において活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子に結合し[9)]、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[10)]。

＊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[10), 11)]。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[12)]。

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[11), 13)]。

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

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(BO39182試験)
7) 国内第Ⅲ相臨床試験(JO42003試験)(2022年6月承認、CTD 2.7.2.2.1.1、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
ロシュ グループ

® 登録商標