

使用上の注意等改訂のお知らせ

効能又は効果、用法及び用量追加、使用上の注意等改訂

2022年6月

製造販売元

中外製薬株式会社

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

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

このたび標記製品の「使用上の注意」等を改訂しましたのでお知らせいたします。
今後のご使用に際しましては本内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。
なお、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ」(<https://www.pmda.go.jp/>)
に電子化された添付文書及び医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。

I.改訂の概要

改訂項目	改訂概要	改訂理由
4. 効能又は効果 6. 用法及び用量	「後天性血友病A患者における出血傾向の抑制」が承認されました。	承認
1. 警告 5. 効能又は効果に関連する注意 7. 用法及び用量に関連する注意 8. 重要な基本的注意 11. 副作用 11.1 重大な副作用 15. その他の注意	上記承認に伴い、注意事項を追記し、副作用の頻度を更新しました。また、血栓塞栓症に関する注意事項を追記しました。	自主改訂
11. 副作用 11.2 その他の副作用	「発疹、蕁麻疹、血管性浮腫」を追記しました。	
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意	フィルターの使用について追記しました。	

II. 改訂内容

改訂後（下線部：改訂）	改訂前（—部：削除）
<p>1. 警告</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。以下略</p> <p>1.2～3 略</p> <p>4. 効能又は効果</p> <p>○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</p> <p>○後天性血友病A患者における出血傾向の抑制</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈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〉</p> <p>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]</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>〈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〉</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、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉</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>〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <p>〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉</p> <p>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]</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。以下略</p> <p>8.1.1～8.1.3 略</p> <p>8.2～8.3.3 略</p> <p>〈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〉</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</p>	<p>1. 警告</p> <p>1.1 インヒビター保有血友病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。以下略</p> <p>1.2～3 略</p> <p>4. 効能又は効果</p> <p>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</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>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]</p> <p>6. 用法及び用量</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、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>該当記載なし</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>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。</p> <p>該当記載なし</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 インヒビター保有血友病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。以下略</p> <p>8.1.1～8.1.3 略</p> <p>8.3～8.4.3 略</p> <p>8.2 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</p>

改訂後（下線部：改訂）

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実施すること。[7.2、17.1.5参照]

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
略	略	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 (<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トロンビン生成の促進が認められた ¹⁾ 。 以下略
略		略

11. 副作用

略

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%)

略

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
	略		
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

14.1.1~14.1.2 略

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5 μ mのフィルターを通した後に投与すること。

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

改訂前（—部：削除）

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。

該当記載なし

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
略	略	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 (<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トロンビン生成の促進が認められた ¹⁾ 。 以下略
略		略

11. 副作用

略

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症(0.5%)

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

11.1.2 血栓性微小血管症(0.8%)

略

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
	略	
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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1~14.1.2 略

該当記載なし

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

改訂後（下線部：改訂）	改訂前（—部：削除）
<p>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。</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 略</p> <p>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(<i>in vitro</i>)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⁾。</p>	<p>(3.5%)に報告されている。また、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。</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 略</p> <p>15.2.2 血液凝固第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験(<i>in vitro</i>)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⁾。</p>

Ⅲ. 改訂理由

1. 効能又は効果、用法及び用量追加承認（令和4年6月20日付）に伴う改訂

- 「用法及び用量に関連する注意」「重要な基本的注意」「その他の注意」に、追加承認に関する注意事項を追記しました。

後天性血友病A患者では、第Ⅷ因子活性が正常化し凝固能が回復する場合があります。第Ⅷ因子活性、インヒビター力価等の定期的な検査により、患者の凝固能を適時モニタリングし、個々の患者の状態（止血の状態、出血リスク、血栓リスク、免疫抑制療法への反応性や第Ⅷ因子活性の推移等）に応じて、適切な時期に投与を終了する必要があることから、注意事項を追記しました。また、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発現が認められていることから、注意事項を追記しました。

- 「副作用」について後天性血友病A患者における出血傾向の抑制に対する国内第Ⅲ相臨床試験〔JO42003試験〕の結果を含めて再集計し、副作用の発現頻度を更新しました。また、血栓塞栓症に関する注意事項を追記しました。

「重大な副作用」「その他の副作用」の発現頻度を更新しました。また、後天性血友病A患者において、本剤投与後に、本剤と関連性が否定できない血栓塞栓症を発現した症例が認められていることから、「重大な副作用」に注意事項を追記しました。

2. 自主改訂

- 「その他の副作用」に「発疹、蕁麻疹、血管性浮腫」を追記しました。

本剤との関連が示唆される過敏症事象が認められたため、その他の副作用に「発疹、蕁麻疹、血管性浮腫」を追記しました。

- 「適用上の注意」に、フィルターを使用する旨を追記しました。

本剤のバイアル中に製品由来の微粒子をわずかに含むことがあるため、「適用上の注意」に薬剤調製時のフィルター使用について追記しました。

お問い合わせ先

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

受付時間 9:00-17:30(土日祝、弊社休日を除く)

製品窓口 0120-189-706

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標