

# 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<sup>注)</sup>

ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 30mg

ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 60mg

ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 90mg

ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 105mg

ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 150mg

HEMLIBRA<sup>®</sup> 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<br>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<br>5. 効能又は効果に関連する注意<br>7. 用法及び用量に関連する注意<br>8. 重要な基本的注意<br>11. 副作用<br>11.1 重大な副作用<br>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<br>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<br>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><b>1. 警告</b></p> <p><b>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</b></p> <p><b>1.2～3 略</b></p> <p><b>4. 効能又は効果</b></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><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b></p> <p><b>〈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〉</b></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><b>6. 用法及び用量</b></p> <p><b>〈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〉</b></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"> <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><b>〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉</b></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><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b></p> <p><b>〈効能共通〉</b></p> <p><b>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。</b></p> <p><b>〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉</b></p> <p><b>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]</b></p> <p><b>8. 重要な基本的注意</b></p> <p><b>〈効能共通〉</b></p> <p><b>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</b></p> <p><b>8.1.1～8.1.3 略</b></p> <p><b>8.2～8.3.3 略</b></p> <p><b>〈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〉</b></p> <p><b>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</b></p> | <p><b>1. 警告</b></p> <p><b>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</b></p> <p><b>1.2～3 略</b></p> <p><b>4. 効能又は効果</b></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><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b></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><b>6. 用法及び用量</b></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"> <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>該当記載なし</p> <p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b></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><b>8. 重要な基本的注意</b></p> <p><b>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</b></p> <p><b>8.1.1～8.1.3 略</b></p> <p><b>8.3～8.4.3 略</b></p> <p><b>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</b></p> |

| 改訂後（下線部：改訂）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 改訂前（部：削除） |                                                                                                                   |              |   |   |                                                                                                                   |   |  |   |  |        |        |      |   |  |  |  |     |  |        |              |       |        |                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |           |         |   |   |                                                                                                                |   |  |   |  |        |        |   |  |  |     |  |        |       |        |                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--|---|--|--------|--------|------|---|--|--|--|-----|--|--------|--------------|-------|--------|--------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------|---------|---|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--|---|--|--------|--------|---|--|--|-----|--|--------|-------|--------|--------------------------------------------------|
| <p>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>〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉</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>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意(併用に注意すること)</p> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>略</td><td>略</td><td>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<sup>1)</sup>。<br/>以下略</td></tr><tr><td>略</td><td></td><td>略</td></tr></table> <p>11. 副作用</p> <p>略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 血栓塞栓症(0.7%)</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]</p> <p>11.1.2 血栓性微小血管症(0.7%)</p> <p>略</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><td>頻度不明</td></tr><tr><td colspan="4">略</td></tr><tr><td>皮 膚</td><td></td><td>毛髪成長異常</td><td>発疹、蕁麻疹、血管性浮腫</td></tr><tr><td>そ の 他</td><td>注射部位反応</td><td>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</td><td></td></tr></table> <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1～14.1.2 略</p> <p>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。</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>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</p> | 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 <sup>1)</sup> 。<br>以下略 | 略 |  | 略 |  | 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 |  | <p>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>該当記載なし</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> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>略</td><td>略</td><td>血液凝固第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験(<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<sup>1)</sup>。<br/>以下略</td></tr><tr><td>略</td><td></td><td>略</td></tr></table> <p>11. 副作用</p> <p>略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 血栓塞栓症(0.5%)</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]</p> <p>11.1.2 血栓性微小血管症(0.8%)</p> <p>略</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 colspan="3">略</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> <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1～14.1.2 略</p> <p>該当記載なし</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>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</p> | 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 <sup>1)</sup> 。<br>以下略 | 略 |  | 略 |  | 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 |
| 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 <sup>1)</sup> 。<br>以下略 |              |   |   |                                                                                                                   |   |  |   |  |        |        |      |   |  |  |  |     |  |        |              |       |        |                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |           |         |   |   |                                                                                                                |   |  |   |  |        |        |   |  |  |     |  |        |       |        |                                                  |
| 略                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           | 略                                                                                                                 |              |   |   |                                                                                                                   |   |  |   |  |        |        |      |   |  |  |  |     |  |        |              |       |        |                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |           |         |   |   |                                                                                                                |   |  |   |  |        |        |   |  |  |     |  |        |       |        |                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 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                                                                  |              |   |   |                                                                                                                   |   |  |   |  |        |        |      |   |  |  |  |     |  |        |              |       |        |                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |           |         |   |   |                                                                                                                |   |  |   |  |        |        |   |  |  |     |  |        |       |        |                                                  |
| 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 <sup>1)</sup> 。<br>以下略    |              |   |   |                                                                                                                   |   |  |   |  |        |        |      |   |  |  |  |     |  |        |              |       |        |                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |           |         |   |   |                                                                                                                |   |  |   |  |        |        |   |  |  |     |  |        |       |        |                                                  |
| 略                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           | 略                                                                                                                 |              |   |   |                                                                                                                   |   |  |   |  |        |        |      |   |  |  |  |     |  |        |              |       |        |                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |           |         |   |   |                                                                                                                |   |  |   |  |        |        |   |  |  |     |  |        |       |        |                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 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                                                                  |              |   |   |                                                                                                                   |   |  |   |  |        |        |      |   |  |  |  |     |  |        |              |       |        |                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |           |         |   |   |                                                                                                                |   |  |   |  |        |        |   |  |  |     |  |        |       |        |                                                  |

| 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<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>。</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<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>。</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。