

平成30年11月29日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

| 番号 | 販売名                                                   | 申請者名     | 一般名又は有効成分名       | 再審査に係る効能・効果                                                 | 承認年月日                          | 再審査期間                                       | 再審査結果  | 備考 |
|----|-------------------------------------------------------|----------|------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|--------|----|
| 1  | ブスルフェクス点滴静注用60mg                                      | 大塚製薬株式会社 | ブスルファン           | ① 同種造血幹細胞移植の前治療<br>② ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療 | ① 平成18年 7月26日<br>② 平成18年10月20日 | ① 10年<br>② ①の残余期間（平成18年10月20日～平成28年7月25日まで） | カテゴリー1 | —  |
| 2  | ① エリザスカプセル外用400 $\mu$ g<br>② エリザス点鼻粉末200 $\mu$ g28噴霧用 | 日本新薬株式会社 | デキサメタゾンシベンル酸エステル | アレルギー性鼻炎                                                    | ① 平成21年10月16日<br>② 平成24年 1月18日 | ① 8年<br>② ①の残余期間（平成24年1月1日～平成29年10月15日）     | カテゴリー1 | —  |



(新聞発表用)

|   |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 販 売 名     | テセントリク点滴静注1200 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2 | 一 般 名     | アテゾリズマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3 | 申 請 者 名   | 中外製薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | 1バイアル中にアテゾリズマブ（遺伝子組換え）を1200 mg 含有                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | <p><u>化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合</u></p> <p><u>カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</u></p> <p><u>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合</u></p> <p>通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</p> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p> |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（変更なし）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 7 | 備 考       | 別紙：添付文書（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1<sup>注1)</sup>ヒト化モノクローナル抗体

規制区分：生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

貯 法：遮光、2～8℃保存

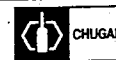
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

テセントリク®点滴静注1200mg

TECENTRIQ®

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注

|      |               |
|------|---------------|
| 承認番号 | 23000AMX00014 |
| 薬価収載 | 2018年4月       |
| 販売開始 | 2018年4月       |
| 国際誕生 | 2016年5月       |



ロシュグループ

## 【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

## 【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

## 【組成・性状】

| 販 売 名          |      | テセントリク点滴静注1200mg                                    |
|----------------|------|-----------------------------------------------------|
| 成分・含有量（1バイアル中） | 内容量  | 20.0mL                                              |
|                | 有効成分 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） <sup>注3)</sup> 1200mg               |
|                | 添加物  | L-ヒスチジン62.0mg、氷酢酸16.5mg、精製白糖821.6mg、ポリソルベート20 8.0mg |
|                | 剤形   | 注射剤（バイアル）                                           |
|                | 性状   | 澄明～乳白光を呈する無色～帯褐黄色の液                                 |
|                | pH   | 5.5～6.1                                             |
|                | 浸透圧比 | 0.45～0.80                                           |

注3) 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。

## 【効能・効果】

○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

1. 化学療法未治療の扁平上皮癌の患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

## 【用法・用量】

化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

カルボプラチン、パクリタキセル及びベパシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

## &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

1. 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 投与時には本剤20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休業等を考慮すること。

| 副作用           | 程度                                                                  | 処置                                                                    |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 間質性肺疾患等の呼吸器障害 | Grade 2の場合                                                          | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。<br>12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|               | Grade 3以上又は再発性の場合                                                   | 本剤を中止する。                                                              |
| 肝機能障害         | Grade 2（AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍の増加）が5日を超えて継続する場合 | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。<br>12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|               | Grade 3以上（AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加）の場合             | 本剤を中止する。                                                              |
| 大腸炎/下痢        | Grade 2又は3の場合                                                       | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。<br>12週間を超える休業後も                             |

|        |                                                                                                                             |                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|        |                                                                                                                             | Grade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。                                          |
|        | Grade 4の場合                                                                                                                  | 本剤を中止する。                                                              |
| 肺炎     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値</li> <li>Grade 2又は3の肺炎</li> </ul>                            | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。<br>12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|        | Grade 4又は再発性の肺炎                                                                                                             | 本剤を中止する。                                                              |
| 内分泌障害  | Grade 3以上の高血糖                                                                                                               | 血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。                                                   |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>症候性の甲状腺機能低下症</li> <li>症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値 0.1 mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症</li> </ul> | 左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。                                                 |
|        | Grade 2以上の副腎機能不全                                                                                                            | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。<br>12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2又は3の下垂体炎</li> <li>Grade 2又は3の下垂体機能低下症</li> </ul>                              | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。<br>12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4又は再発性の下垂体炎</li> <li>Grade 4又は再発性の下垂体機能低下症</li> </ul>                          | 本剤を中止する。                                                              |
| 脳炎、髄膜炎 | 全Grade                                                                                                                      | 本剤を中止する。                                                              |
| 神経障害   | Grade 2の場合                                                                                                                  | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。<br>12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|        | Grade 3以上の場合                                                                                                                | 本剤を中止する。                                                              |
|        | 全Gradeのギラン・バレー症候群                                                                                                           | 本剤を中止する。                                                              |
| 重症筋無力症 | 全Grade                                                                                                                      | 本剤を中止する。                                                              |
| 皮膚障害   | Grade 3の場合                                                                                                                  | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。<br>12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|        | Grade 4の場合                                                                                                                  | 本剤を中止する。                                                              |
| 腎炎     | Grade 2の場合                                                                                                                  | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。                                             |

|                   |              |                                                                       |
|-------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                   |              | 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。                              |
|                   | Grade 3以上の場合 | 本剤を中止する。                                                              |
| 眼障害               | Grade 2の場合   | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。<br>12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|                   | Grade 3以上の場合 | 本剤を中止する。                                                              |
| Infusion reaction | Grade 1の場合   | 投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。             |
|                   | Grade 2の場合   | 投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。                                          |
|                   | Grade 3以上の場合 | 本剤を直ちに中止する。                                                           |

Grade は NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0に準じる

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）等を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (5) Infusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。

参照)。

- (6) 化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

### 3.副作用

#### <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(OAK試験)で本剤が投与された609例(日本人56例を含む)において、390例(64.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労87例(14.3%)、悪心53例(8.7%)、食欲減退52例(8.5%)、無力症51例(8.4%)、発熱50例(8.2%)、下痢47例(7.7%)、発疹42例(6.9%)、そう痒症38例(6.2%)等であった。(承認時)

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(IMpower150試験)で本剤と抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ(遺伝子組換え))が投与されたB群393例(日本人36例を含む)において286例(72.8%)に副作用が認められた。主な副作用は下痢65例(16.5%)、疲労64例(16.3%)、悪心53例(13.5%)、発疹50例(12.7%)、関節痛41例(10.4%)、食欲減退41例(10.4%)、甲状腺機能低下症39例(9.9%)、無力症38例(9.7%)等であった。また、B群の日本人36例において4例(11.1%)に発熱性好中球減少症が認められた。(承認時)

#### (1)重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患: 間質性肺疾患(2.0%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、肝炎: AST (GOT) 増加(4.2%)、ALT (GPT) 増加(4.3%)、ALP増加(1.5%)、γ-GTP増加(0.5%)、ビリルビン増加(0.6%)等を伴う肝機能障害、肝炎(0.6%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 3) 大腸炎、重度の下痢: 大腸炎(1.2%)、重度の下痢(1.3%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 4) 肺炎: 肺炎(0.1%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 5) 1型糖尿病: 1型糖尿病(0.1%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。
- 6) 甲状腺機能障害: 甲状腺機能低下症(5.4%)、甲状腺機能亢進症(2.1%)、甲状腺炎(0.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 7) 副腎機能障害: 副腎機能不全(0.2%)等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 8) 下垂体機能障害: 下垂体炎(0.4%)等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 9) 脳炎、髄膜炎: 脳炎(0.2%)、髄膜炎(0.3%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 10) 神経障害: 末梢性ニューロパシー(2.5%)、ギラン・バレー症候群(0.3%)等の神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 11) 重症筋無力症: 重症筋無力症(頻度不明<sup>(注4)</sup>)があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

- 12) 重度の皮膚障害: 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明<sup>(注4)</sup>)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明<sup>(注4)</sup>)、多形紅斑(0.3%)等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 13) 腎機能障害: 急性腎障害(0.4%)、腎不全(0.4%)、尿管管間質性腎炎(0.2%)等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 14) 筋炎、横紋筋融解症: 筋炎(0.1%)、横紋筋融解症(0.1%)があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 15) Infusion reaction: Infusion reaction(1.2%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

- 16) 発熱性好中球減少症: 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(2.8%)<sup>(注5)</sup>があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

|       | 5%以上          | 1%以上～5%未満              | 1%未満                        |
|-------|---------------|------------------------|-----------------------------|
| 精神神経系 |               | 頭痛、味覚異常、不眠症、浮動性めまい、錯感覚 | 意識レベルの低下、感覚鈍麻、失神            |
| 眼     |               |                        | 結膜炎、霧視、眼乾燥                  |
| 消化器   | 下痢、悪心、食欲減退、便秘 | 嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥         | 嚥下障害、リパーゼ増加、アミラーゼ増加         |
| 循環器   |               |                        | 潮紅、高血圧、低血圧                  |
| 呼吸器   |               | 咳嗽、呼吸困難、気道感染、鼻出血、鼻炎    | 肺炎、胸水、口腔咽頭痛、発声障害、咯血、低酸素症、鼻閉 |

|      |           |                                        |                                           |
|------|-----------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| 皮膚   | 発疹、そう痒症   | 皮膚乾燥、脱毛症、斑状丘疹状皮疹、紅斑                    | 蕁麻疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮疹、寝汗、乾癬、紅斑性皮疹         |
| 筋骨格系 | 関節痛       | 筋骨格痛、筋肉痛                               | 筋痙攣                                       |
| 泌尿器  |           |                                        | 血中クレアチニン増加、蛋白尿、尿路感染                       |
| 血液   | 貧血        | 血小板減少、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少               |                                           |
| 代謝   |           | 低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、脱水、低アルブミン血症 | 血中甲状腺刺激ホルモン増加、高血糖、低リン酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症 |
| その他  | 疲労、無力症、発熱 | 体重減少、倦怠感、浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、悪寒、過敏症    | 胸痛、腫脹、疼痛、血中乳酸脱水素酵素増加                      |

注4) 各事象の発現頻度は、OAK試験及びIMpower150試験から集計し、両試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。

注5) 発現頻度は、IMpower150試験から集計した。

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。]

#### 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

#### 7. 適用上の注意

- (1) 調製時：
  - 1) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
  - 2) 調製時は静かに転倒混和すること。
  - 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。
- (2) 投与時：
  - 1) 0.2又は0.22 µmのインラインフィルターを使用すること。
  - 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。
  - 3) 他剤との混注をしないこと。

#### 8. その他の注意

- (1) 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2) カニクイザルに本剤50 mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。

#### 【薬物動態】

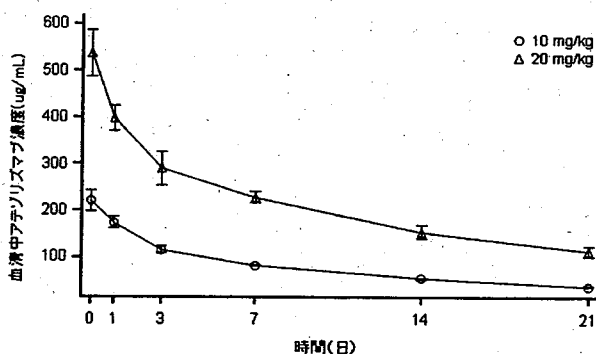
##### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与（日本人における成績）<sup>1)</sup>

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20 mg/kg<sup>注6)</sup>を90分（±15分）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。両用量群の全身クリアランスは同程度の値を示し、分布容積はほぼ血漿容量に相当した。

注6) 承認された用法・用量：1200 mgを3週間間隔で60分かけて点滴静注

単回投与時の血清中濃度推移（各用量N=3、平均値±標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ（各用量 N=3、平均値±標準偏差）

| 投与量<br>(mg/kg) | C <sub>max</sub> *<br>(µg/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(µg·day/mL) | V <sub>ss</sub><br>(L) | CL<br>(L/day)         | t <sub>1/2</sub><br>(day) |
|----------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 10             | 220±21.9<br>49.4              | 2290±101<br>668                   | 3.72±1.14<br>0.718     | 0.236±0.0572<br>0.609 | 11.7±0.969<br>1.32        |
| 20             | 536±49.4                      | 6630±668                          | 3.82±0.718             | 0.213±0.0609          | 13.0±1.32                 |

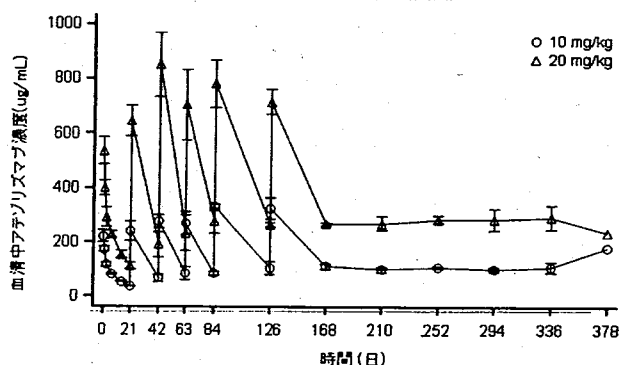
\*C<sub>max</sub>：初回投与時（Cycle 1 Day 1）の投与後30分の採血

##### (2) 反復投与（日本人における成績）<sup>1)</sup>

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20 mg/kg<sup>注6)</sup>を3週間間隔で90分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数の平均値は1.25～3.06であった。

注6) 承認された用法・用量：1200 mgを3週間間隔で60分かけて点滴静注

反復投与時の血清中濃度推移  
（各用量 N=1～3、平均値±標準偏差）





### (3) 反復投与（日本人における成績）<sup>2)</sup>

非小細胞肺癌患者 613 例（日本人患者 56 例）を対象に本剤 1200 mg を 3 週間間隔で 60 分（±15 分、初回投与における忍容性が確認された場合、2 回目以降 30 分（±10 分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値 ± 標準偏差（例数））

| サイクル        | 採血時点     | 血清中濃度(μg/mL)       |
|-------------|----------|--------------------|
| Cycle1 Day1 | 投与 30 分後 | 452 ± 107 (N=56)   |
| Cycle2 Day1 | 投与前      | 98.2 ± 32.4 (N=46) |
| Cycle3 Day1 | 投与前      | 162 ± 40.8 (N=40)  |
| Cycle4 Day1 | 投与前      | 188 ± 55.6 (N=35)  |
| Cycle8 Day1 | 投与前      | 224 ± 99.1 (N=18)  |

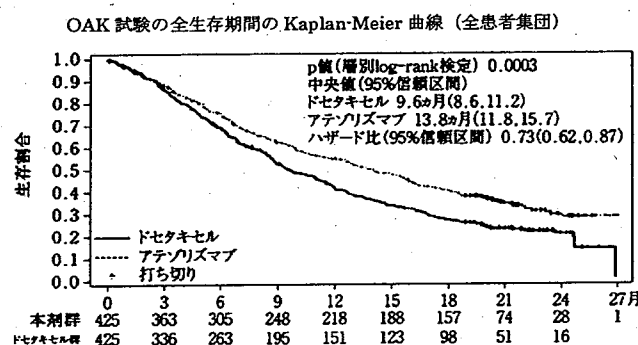
## 【臨床成績】

### <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

#### 1. 国際共同第 III 相臨床試験（OAK 試験）<sup>3)</sup>

プラチナ製剤を含む化学療法歴<sup>注 1)</sup>のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第 III 相試験を実施した。本剤 1200 mg 又はドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> を 3 週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間]：0.73 [0.62, 0.87]、P=0.0003 [層別 log-rank 検定]）、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で 13.8 [11.8, 15.7] カ月、ドセタキセル群で 9.6 [8.6, 11.2] カ月であった。

注 2) *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ *EGFR* 阻害作用又は *ALK* 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。



#### 2. 国際共同第 III 相臨床試験（IMpower150 試験）<sup>4)</sup>

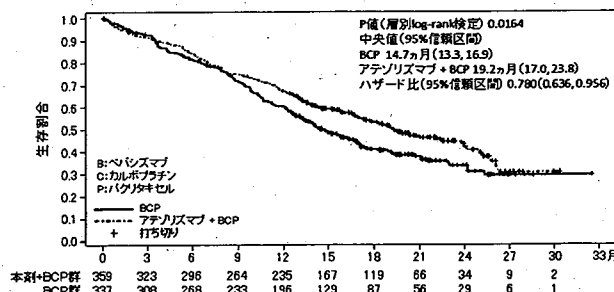
化学療法歴のない<sup>注 1)</sup>、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1202 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 1200 mg と他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン+パクリタキセル [A 群、402 例]、又はカルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ（遺伝子組換え）[B 群、400 例]）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ（遺伝子組換え）[C 群、400 例]）と比較する第 III 相試験を実施した<sup>注 2)</sup>。2018 年 1 月 22 日の中間解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を除く 1045 例（日本人 67 例を含む）の ITT-WT 集団において、本剤併用群（B 群 359 例）で対照群（C 群 337 例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] 0.780 [0.636, 0.956]、P=0.0164 [層別 log-

rank 検定]、有意水準両側 0.0184)、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群 B 群で 19.2 [17.0, 23.8] カ月、対照群 C 群で 14.7 [13.3, 16.9] カ月であった。なお、本剤併用群（A 群 349 例）は対照群 C 群と比較して全生存期間において有意な延長は認められなかった。また、日本人患者における ITT-WT 集団の全生存期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤併用群（B 群 32 例）で 19.8 [14.1, 24.2] カ月、対照群（C 群 14 例）で推定不能 [13.2, 推定不能] であった（ハザード比 [95%信頼区間] 1.311 [0.498, 3.446]）。

注 8) *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ *EGFR* 阻害作用又は *ALK* 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注 9) カルボプラチンは 6 mg・min/mL 相当量、パクリタキセルは 200 mg/m<sup>2</sup>、ペバシズマブ（遺伝子組換え）は 15 mg/kg を 3 週間間隔で投与した。

#### IMpower150 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT-WT 集団）



## 【薬効薬理】<sup>5,6)</sup>

アテゾリズマブは、ヒト PD-L1 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1 とその受容体である PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

(Atezolizumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式：アミノ酸 214 個の L 鎖 2 本とアミノ酸 448 個の H 鎖 2 本からなるタンパク質

分子式：H 鎖 (C<sub>2191</sub>H<sub>3362</sub>N<sub>580</sub>O<sub>665</sub>S<sub>15</sub>)

L 鎖 (C<sub>1032</sub>H<sub>1593</sub>N<sub>273</sub>O<sub>334</sub>S<sub>6</sub>)

分子量：144,610.56

## 【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。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定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。

## 【包装】

テセントリク点滴静注 1200mg：20mL×1バイアル

## 【主要文献】

- Mizugaki H et al. : Invest New Drugs, 34: 596, 2016
- 社内資料：薬物動態解析報告書（OAK 試験）
- Rittmeyer A et al. : Lancet, 389: 255, 2017 (OAK 試験)
- Socinski MA et al. : N Engl J Med, 378(24): 2288, 2018

(IMpower150 試験)

- 5) 社内資料: *In vitro* 結合性及び結合阻害活性の評価
- 6) 社内資料: マウス腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討

**【文献請求先】**

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。

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/>

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

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

様式 3

(新聞発表用)

|   |       |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 販売名   | ヘムライブラ皮下注 30 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 105 mg、同皮下注 150 mg                                                                                                                                                                              |
| 2 | 一般名   | エミシズマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                             |
| 3 | 申請者名  | 中外製薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                   |
| 4 | 成分・含量 | 1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）30 mg、60 mg、90 mg、105 mg、150 mg を含有                                                                                                                                                                                  |
| 5 | 用法・用量 | <p>通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1回3 mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。</p> <p><u>・1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。</u></p> <p><u>・1回3 mg/kg（体重）を2週間の間隔</u></p> <p><u>・1回6 mg/kg（体重）を4週間の間隔</u></p> <p>（下線部追加，取消線部削除）</p>               |
| 6 | 効能・効果 | <p>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液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制</p> <p>（取消線部削除）</p>                                                                                                                                                         |
| 7 | 備考    | <p>・「添付文書（案）」を別紙として添付</p> <p>本剤は、活性型血液凝固第 IX 因子と血液凝固第 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、活性型血液凝固第 IX 因子及び血液凝固第 X 因子と結合することで血液凝固第 VIII 因子の補因子機能を代替する。今回、血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない血友病 A に関する効能・効果追加および2週に1回投与，4週に1回投与に関する用法・用量追加について申請した。</p> |



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

規制区分：生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>※1)</sup>  
貯 法：遮光、2～8℃保存  
使用期限：包装に表示の使用期  
限内に使用すること

ヘムライブラ®皮下注30 mg  
ヘムライブラ®皮下注60 mg  
ヘムライブラ®皮下注90 mg  
ヘムライブラ®皮下注105 mg  
ヘムライブラ®皮下注150 mg  
HEMLIBRA®  
エミズマブ（遺伝子組換え）注

|      | 30 mg         | 60 mg         | 90 mg         |
|------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 23000AMX00451 | 23000AMX00447 | 23000AMX00448 |
| 薬価収載 | 2018年5月       | 2018年5月       | 2018年5月       |
| 販売開始 | 2018年5月       | 2018年5月       | 2018年5月       |
| 国際誕生 | 2017年11月      | 2017年11月      | 2017年11月      |

|      | 105 mg        | 150 mg        |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 23000AMX00449 | 23000AMX00450 |
| 薬価収載 | 2018年5月       | 2018年5月       |
| 販売開始 | 2018年5月       | 2018年5月       |
| 国際誕生 | 2017年11月      | 2017年11月      |



【警告】

- 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。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ため（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）。〕
- 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。
- 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。

【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

【組成・性状】

1バイアル中

| 販売名  | ヘムライブラ皮下注 30 mg                                                                                         | ヘムライブラ皮下注 60 mg | ヘムライブラ皮下注 90 mg | ヘムライブラ皮下注 105 mg | ヘムライブラ皮下注 150 mg |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| 内容量  | 1.0 mL                                                                                                  | 0.4 mL          | 0.6 mL          | 0.7 mL           | 1.0 mL           |
| 成分   | エミズマブ（遺伝子組換え） <sup>※2)</sup>                                                                            |                 |                 |                  |                  |
| 有効成分 | 30 mg                                                                                                   | 60 mg           | 90 mg           | 105 mg           | 150 mg           |
| 含有量  | L-アルギニン 26.1 mg/mL、L-ヒスチジン 3.1 mg/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（ポロキサマー188）0.5 mg/mL、L-アスパラギン酸 適量 |                 |                 |                  |                  |
| 性状   | 無色～微黄色の液                                                                                                |                 |                 |                  |                  |
| 剤形   | 注射剤（バイアル）                                                                                               |                 |                 |                  |                  |
| pH   | 5.5～6.5                                                                                                 |                 |                 |                  |                  |
| 浸透圧比 | 約1.0                                                                                                    | 約1.2            |                 |                  |                  |

注2) 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。

【効能・効果】

○先天性血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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（【臨床成績】の項参照）。

【用法・用量】

通常、エミズマブ（遺伝子組換え）として1回3 mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

- ・1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔
- ・1回3 mg/kg（体重）を2週間の間隔
- ・1回6 mg/kg（体重）を4週間の間隔

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 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。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（「相互作用」の項参照）、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。
- 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。
- 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Ⅷ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。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Ⅸ因子加活性化第Ⅷ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。

3) 本剤投与中止後6カ月間は、上記2)と同じ対応を行うこと。

(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。

(3) 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。

(4) 在宅自己注射における注意

- 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。
- 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。
- 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。

## 2. 相互作用

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 | 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。<br>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Ⅸ因子加活性化第Ⅷ因子製剤の投与は避けること。<br>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Ⅸ因子 | 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> 。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Ⅸ因子加活性化第Ⅷ因子製剤 | 子加活性化第Ⅷ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(「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照)。 | 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子加活性化第Ⅷ因子製剤に含まれる血液凝固第Ⅸ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。 |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|

## 3. 副作用

血友病A患者を対象とした国内第Ⅶ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価の対象となった391例中113例(28.9%)に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応84例(21.5%)であった。(効能・効果、用法・用量追加時)

### (1) 重大な副作用

- 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。
- 2) 血栓性微小血管症(0.8%)：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。

### (2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて中止等の適切な処置を行うこと。

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

## 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。妊娠可能な婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。本剤の乳汁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。]

## 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

## 7. 適用上の注意

### (1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

- (2) 投与前  
室温に戻しておくこと。
- (3) 投与時
- 1) 開封後はできるだけ速やかに使用すること。使用後の残液は使用しないこと。
  - 2) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
  - 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。
  - 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。
- (4) 薬剤交付時（在宅自己注射）
- 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。
  - 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。
  - 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。
- (5) その他
- 1) 異なる濃度の本剤を混注しないこと。
  - 2) 他の製剤と本剤を混注しないこと。
8. その他の注意
- (1) 本剤はマウス及びラットには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。
  - (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（*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り。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り。
  - (3) 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、血友病A患者を対象とした国内第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。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 単回投与<sup>2)</sup>

日本人の健康成人男性に本剤0.01、0.1、0.3又は1 mg/kg<sup>註3)</sup>（各6例）を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

| 用量<br>(mg/kg) | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | T <sub>max</sub><br>(day) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(day·µg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(day) |
|---------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| 0.01          | 0.0675<br>±0.0120           | 14.1<br>(5.00-28.0)       | 算出せず                              | 算出せず                      |
| 0.1           | 0.655<br>±0.0837            | 12.0<br>(7.00-14.1)       | 30.2<br>±9.28                     | 28.3<br>±4.77             |
| 0.3           | 1.72<br>±0.377              | 10.1<br>(7.00-11.1)       | 86.5<br>±17.9                     | 30.3<br>±4.12             |
| 1             | 5.92<br>±1.24               | 10.1<br>(4.00-14.2)       | 266<br>±50.0                      | 29.0<br>±3.26             |

各6例、平均値 ± 標準偏差 [T<sub>max</sub>のみ中央値（範囲）]

#### (2) 反復投与

##### 1) 1週間隔<sup>3),4)</sup>

12歳以上のインヒビター保有血友病A患者112例、12歳未満（体重40 kg未満の12～17歳を含む）のインヒビター保有血友病A患者63例、

又は12歳以上のインヒビター非保有血友病A患者99例に本剤を3 mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与し、その後1.5 mg/kgの用量で1週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始4週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達し、その後50 µg/mL程度又はそれをやや上回る平均値を維持した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移はこれら3つの集団間で同様であった。

##### 2) 2週間隔<sup>5)</sup>

12歳以上のインヒビター非保有血友病A患者49例に本剤を3 mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与し、その後3 mg/kgの用量で2週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始4週後までの血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は「1) 1週間隔」と同様であり、その後45 µg/mLをやや上回る平均値を維持した。

##### 3) 4週間隔<sup>6)</sup>

12歳以上のインヒビター保有及び非保有血友病A患者41例に本剤を3 mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与し、その後6 mg/kgの用量で4週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始4週後までの血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は「1) 1週間隔」と同様であり、その後40 µg/mLをやや上回る平均値を維持した。

## 2. 吸収<sup>7)</sup>

日本人の健康成人男性に本剤1 mg/kg<sup>註3)</sup>を腹部、上腕部又は大腿部（各12例）に単回皮下投与した際、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>を基に推定された腹部に対する上腕部及び大腿部の相対的バイオアベイラビリティは、82.3%～116.8%の範囲であった。また、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。

注3) 承認された用法・用量は、1回3 mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔、1回3 mg/kg（体重）を2週間の間隔又は1回6 mg/kg（体重）を4週間の間隔で皮下投与する、である。

## 【臨床成績】

### 1. インヒビター保有血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（BH29884試験）<sup>3)</sup>

12歳以上のインヒビター保有血友病A患者を対象とし、バイパス止血剤による出血時の止血療法を実施していた患者53例を、本剤を3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後1.5 mg/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<br>週1回定期投与群<br>(35例)    | B 群：本剤定期投与<br>非実施群<br>(18例) |
|----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 年間出血率の中央値（範囲）<br>（回/年）                       | 0.0 (0.00, 33.72)              | 18.8 (0.00, 77.80)          |
| 年間出血率 [95%信頼区間]<br>（回/年） <sup>註4)</sup>      | 2.9 [1.69, 5.02]               | 23.3 [12.33, 43.89]         |
| 群間比（A 群/B 群）<br>[95%信頼区間]、P 値 <sup>註4)</sup> | 0.13<br>[0.057, 0.277]、<0.0001 |                             |

注4) 投与群、試験登録前24週間の出血回数（9回未満、9回以上）を固定効果、評価期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

また、試験登録前にバイパス止血剤の定期輸注を受けていた患者に、A群と同様の用法・用量で本剤を定期的に投与する群（C群）での患者内比較（24例）では、副次的評価項目とした治療を要した出血の年間出血率 [95%信頼区間] は、本剤投与前のバイパス止血剤定期輸注時 [観察期間の中央値（範囲）：32.1週（8.1～49.3週）] には15.7 [11.08, 22.29] 回/年であったのに対し、その後の本剤定期投与時 [観察期間の中央値（範囲）：30.1週（6.9～45.3週）] には3.3 [1.33, 8.08] 回/年であった。

## 2. インヒビター保有血友病Aの小児患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (BH29992試験) <sup>4)</sup>

12歳未満のインヒビター保有血友病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] に本剤を3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後1.5 mg/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。

## 3. インヒビター非保有重症血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (BH30071試験) <sup>5)</sup>

12歳以上のインヒビター非保有重症血友病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例を対象に、本剤を3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後1.5 mg/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3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後3 mg/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<br>週1回定期投与群<br>(36例)       | B群: 本剤<br>2週に1回定期投与群<br>(35例)     | C群: 本剤<br>定期投与非実施群<br>(18例) |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 年間出血率の<br>中央値 (範囲)<br>(回/年)                              | 0.0<br>(0.0, 10.8)                | 0.0<br>(0.0, 26.8)                | 40.4<br>(4.3, 98.7)         |
| 年間出血率<br>[95%信頼区間]<br>(回/年) <sup>注5)</sup>               | 1.5<br>[0.9, 2.5]                 | 1.3<br>[0.8, 2.3]                 | 38.2<br>[22.9, 63.8]        |
| 群間比 (A群/C群<br>又はB群/C群)<br>[95%信頼区間]<br>P値 <sup>注5)</sup> | 0.04<br>[0.020, 0.075]<br>≤0.0001 | 0.03<br>[0.017, 0.066]<br>≤0.0001 |                             |

注5) 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) 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。

## 4. 血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (BO39182試験) <sup>6)</sup>

12歳以上のインヒビター保有及び非保有血友病A患者41例に本剤を3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後6 mg/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。

### 【薬効薬理】

1. 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<sup>1)</sup>、合成発色基質法による*in vitro*酵素反応測定系において活性型血液凝固第IX因子による血液凝固第X因子の活性化を促進した<sup>2)</sup>。
2. 本剤は、インヒビター含有血液凝固第VIII因子欠乏血漿及びインヒビター非含有血液凝固第VIII因子欠乏血漿のいずれにおいて

も、*in vitro*添加によりAPTTの短縮及びトロンビン生成の増加を示し、血液凝固反応を促進した<sup>3)10)</sup>。

3. 抗血液凝固第VIII因子抗体を投与することにより血友病Aを誘発させたサルにおいて、本剤投与による出血傾向抑制作用及び止血作用が認められた<sup>10)11)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エミシズマブ (遺伝子組換え)

(Emicizumab (Genetical Recombination))(JAN)

構造: 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

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

分子量: 約148,000

### 【取扱い上の注意】

記録の保存: 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。

### 【承認条件】

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。
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。

### 【包装】

|                 |                |
|-----------------|----------------|
| ヘムライブラ皮下注30 mg  | : 1.0 mL×1バイアル |
| ヘムライブラ皮下注60 mg  | : 0.4 mL×1バイアル |
| ヘムライブラ皮下注90 mg  | : 0.6 mL×1バイアル |
| ヘムライブラ皮下注105 mg | : 0.7 mL×1バイアル |
| ヘムライブラ皮下注150 mg | : 1.0 mL×1バイアル |

### 【主要文献】

- 1) 社内資料: 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
- 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) 社内資料: 国内バイオアベイラビリティ試験 (JP29574試験)
- 8) Kitazawa T, et al. Thromb Haemost 2017;117(7):1348-57.
- 9) Sampei Z, et al. PLoS One 2013;8(2):e57479.
- 10) Muto A, et al. J Thromb Haemost 2014;12(2):206-13.
- 11) Muto A, et al. Blood 2014;124(20):3165-71.

### 【文献請求先】

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。

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/>



本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、平成31年5月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

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

