

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗TFPIモノクローナル抗体
コンシズマブ(遺伝子組換え)アレモ[®]皮下注15mgアレモ[®]皮下注60mgアレモ[®]皮下注150mgアレモ[®]皮下注300mgAlhemo[®] Subcutaneous Injection

剤形	注射剤			
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	アレモ [®] 皮下注15mg	1筒(1.5 mL)中 有効成分: コンシズマブ(遺伝子組換え)15mg含有		
	アレモ [®] 皮下注60mg	1筒(1.5 mL)中 有効成分: コンシズマブ(遺伝子組換え)60mg含有		
	アレモ [®] 皮下注150mg	1筒(1.5 mL)中 有効成分: コンシズマブ(遺伝子組換え)150mg含有		
	アレモ [®] 皮下注300mg	1筒(3 mL)中 有効成分: コンシズマブ(遺伝子組換え)300mg含有		
一般名	和名: コンシズマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Concizumab (Genetical Recombination)(JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	アレモ [®] 皮下注15mg	2023年9月25日	2023年11月22日	-
	アレモ [®] 皮下注60mg			-
	アレモ [®] 皮下注150mg			2024年2月16日
アレモ [®] 皮下注300mg		-	-	
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363 (フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp			

本IFは2023年9月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補充してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ

(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補充する適正使用情報として適切か・審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補充し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補充をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかな文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	5	9. 透析等による除去率	29
1. 開発の経緯	5	10. 特定の背景を有する患者	29
2. 製品の治療学的特性	5	11. その他	29
3. 製品の製剤学的特性	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5	1. 警告内容とその理由	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5	2. 禁忌内容とその理由	30
6. RMPの概要	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
II. 名称に関する項目	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
1. 販売名	7	5. 重要な基本的注意とその理由	30
2. 一般名	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
3. 構造式又は示性式	7	7. 相互作用	32
4. 分子式及び分子量	8	8. 副作用	33
5. 化学名(命名法)又は本質	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	8	10. 過量投与	35
III. 有効成分に関する項目	9	11. 適用上の注意	35
1. 物理化学的性質	9	12. その他の注意	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	IX. 非臨床試験に関する項目	37
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9	1. 薬理試験	37
IV. 製剤に関する項目	10	2. 毒性試験	38
1. 剤形	10	X. 管理的事項に関する項目	40
2. 製剤の組成	10	1. 規制区分	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	2. 有効期間	40
4. 力価	11	3. 包装状態での貯法	40
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	4. 取扱い上の注意点	40
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	5. 患者向け資材	40
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	6. 同一成分・同効薬	40
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	7. 国際誕生年月日	40
9. 溶出性	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	40
10. 容器・包装	11	9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
11. 別途提供される資材類	12	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	40
12. その他	12	11. 再審査期間	41
V. 治療に関する項目	13	12. 投薬期間制限に関する情報	41
1. 効能又は効果	13	13. 各種コード	41
2. 効能又は効果に関連する注意	13	14. 保険給付上の注意	41
3. 用法及び用量	13	XI. 文献	42
4. 用法及び用量に関連する注意	14	1. 引用文献一覧	42
5. 臨床成績	16	2. その他の参考文献	42
VI. 薬効薬理に関する項目	21	XII. 参考資料	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21	1. 主な外国での発売状況	43
2. 薬理作用	21	2. 海外における臨床支援情報	49
VII. 薬物動態に関する項目	25	XIII. 備考	52
1. 血中濃度の推移血中濃度	25	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	52
2. 薬物速度論的パラメータ	26	2. その他の関連資料	52
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26		
4. 吸収	28		
5. 分布	28		
6. 代謝	28		
7. 排泄	29		
8. トランスポーターに関する情報	29		

略 語 集

略 語	略 語 内 容
ABR	annualized bleeding rate (年換算の出血率)
ADA	anti-drug antibody (抗薬物抗体)
mAb	monoclonal antibody (モノクローナル抗体)
APC	活性化プロテインC
aPCC製剤	活性型プロトロンビン複合体製剤、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体、ファイバ静注用1000
AT	アンチトロンビン
AUC	area under the plasma concentration-time curve (血漿中濃度-時間曲線下面積)
BMI	body mass index (体容量指数)
BOV	between-occasion (within-subject) variability ((個体内)時期間変動)
C _{max}	maximum plasma concentration (最高血漿中濃度)
CT	computed tomography (コンピュータ断層撮影)
DIC	disseminated intravascular coagulation (播種性血管内凝固症候群)
ETP	endogenous thrombin potential(内因性総トロンビン生成量)
FAS	full analysis set (最大の解析対象集団)
II/IIa	coagulation factor II (血液凝固第II因子;プロトロンビン)/activated coagulation factor II (活性型血液凝固第II因子;トロンビン)
rFVIIa	recombinant activated coagulation factor VII (遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子)
FVIII	coagulation factor VIII (血液凝固第VIII因子)
FIX	coagulation factor IX (血液凝固第IX因子)
FXa	活性型血液凝固第X因子
K1, K2, K3	Kunitz domain 1, 2, 3 (Kunitzドメイン1、2、3)
LMHW	低分子量ヘパリン
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version (ICH国際医薬用語集 日本語版)
SAS	safety analysis set (安全性解析対象集団)
SPECT	single photon emission computed tomography (単一光子放射断層撮影)
TAT	thrombin-anti thrombin (トロンビン-アンチトロンビン)
TF	tissue factor (組織因子)
TFPI	tissue factor pathway inhibitor (組織因子経路インヒビター)
TMDD	target-mediated drug disposition (標的介在性の薬物動態)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アレモ®皮下注(一般名:コンシズマブ(遺伝子組換え))は、組織因子経路インヒビター(TFPI)に結合する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体である。TFPIは、活性型血液凝固第X因子(FXa)及び活性型血液凝固第VII因子(FVIIa)／組織因子(TF)複合体と結合して外因系凝固反応を抑制する。本薬はTFPIに結合し、TFPIのFXaに対する阻害活性を低下させ、その結果産生されるFXaがトロンビン生成を促進し止血を達成する。この作用機序は、血友病患者で欠乏する血液凝固因子(血液凝固第VIII因子(FVIII)又は第IX因子(FIX))の種類、FVIIIやFIXに対するインヒビターの有無に依存しない効果が期待できるため、インヒビターの有無を問わないすべての血友病A及びB患者における定期投与に用いる薬剤として開発されている。

今般、インヒビター保有血友病患者を対象としたNN7415-4311試験¹をはじめとする国際共同第III相試験等の成績に基づき、2023年9月25日に「血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制」の効能又は効果で承認された。

海外では、2023年12月現在、カナダ、オーストラリア及びスイスの3カ国において、いずれもAlhemo®の商標名で、「12歳以上のインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血傾向の抑制」の効能又は効果で承認されている。現時点では、カナダ及びスイスでは血友病A及びBの患者において、オーストラリアでは血友病Bの患者のみが適応となっている。

2. 製品の治療学的特性

(1)本剤は、TFPIを阻害し、トロンビン生成能を改善させる抗TFPIモノクローナル抗体である。TFPIが阻害されることで初期相のFXaの生成が促進、延長され、止血に必要な量のトロンビンが生成される。(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2)国際共同第III相臨床試験(NN7415-4311試験)において、本剤の定期投与により、本剤の定期投与を行わない出血時治療群に対する本剤の定期投与群の年換算の出血率の比は、0.14(95%信頼区間:0.07; 0.29)($p<0.001$)と推定され、このことはインヒビターを保有する先天性血友病患者の治療された自然出血及び外傷性出血の年換算の出血率(ABR)が86%低下したことを示している。(「V. 5. (4). 1. ①国際共同第III相臨床試験(NN7415-4311試験)」の項参照)

(3)本剤による治療中に発現した破綻出血は、バイパス止血剤(遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子(rFVIIa)製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤(aPCC)、乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤)で治療することができる。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3.1」の項参照)

(4)本剤の重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、血栓塞栓性事象があらわれることがある。

主な副作用(発現頻度 5%以上)として、注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位蕁麻疹、注射部位血腫、注射部位そう痒感、注射部位内出血及び注射部位腫脹等)(17.3%)、プロトロンビンフラグメント1・2増加が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、薬液を封入したカートリッジを専用ペン型注入器に装着したコンビネーション製品であるため、溶解操作が不要で、専用の針を装着するだけで注射できる。(「IV. 1. (1)剤形の区別」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料	有	(「XIII. 2. その他の関連資料」の項の参照) ・アレモ®投与中の注意事項
・患者向け資料	有	・アレモ®使用中に注意していただきたいこと ・連絡カード
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照

(2023年12月時点)

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は、「インヒビターを保有する先天性血液凝固第VIII因子又は第IX因子欠乏患者の出血傾向の抑制」を予定される効能又は効果として、2021年2月19日に、厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定(指定番号: (R3薬) 第502号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)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ずること。

(2)流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
血栓塞栓症	ショック、アナフィラキシー	該当なし
	免疫原性	
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動
追加 の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
一般使用成績調査(NN7415-7557)
製造販売後臨床試験(NN7415-4311)
有効性 に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動
追加 のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け適正使用資材の作成と提供
患者向け適正使用資材の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

アレモ[®]皮下注 15mg
アレモ[®]皮下注 60mg
アレモ[®]皮下注 150mg
アレモ[®]皮下注 300mg

(2)洋名

Alhemo[®] Subcutaneous Injection

(3)名称の由来

なし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

コンシズマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法)

Concizumab (Genetical Recombination)(JAN)

(3)ステム

ヒト化モノクローナル抗体:-zumab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L鎖

DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL ESDGKTYLNW YLQKPGQSPQ
LLIYLVSILD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLOATHFP
QTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNREGC

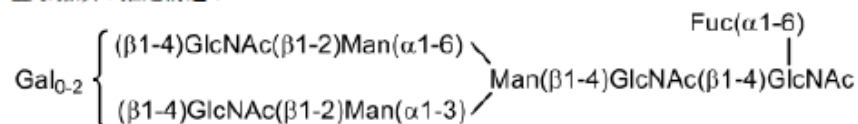
H鎖

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQT PEKRLEWVAT
ISRSGSYSYF PDSVQGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARLG
GYDEGDAMDS WGQGTITVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
KDYFPEPPTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK
TYTCNVDHKP SNTKVDKRVK SKYGPCCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSEQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGLK

H鎖 N298 : 糖鎖結合 ; H鎖 K448 : 部分的プロセッシング

L鎖 C219 - H鎖 C135, H鎖 C227 - H鎖 C227, H鎖 C230 - H鎖 C230 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{6462}H_{10004}N_{1712}O_{2046}S_{46}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 $C_{2178}H_{3360}N_{580}O_{682}S_{17}$

L鎖 $C_{1053}H_{1646}N_{276}O_{341}S_6$

分子量 : 約149,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質 : コンシズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト組織因子経路インヒビター(TFPI)の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG4の定常部からなり、H鎖229番目のアミノ酸残基がProに置換されている。コンシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。コンシズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 4鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : NN7415

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は、無色～微黄色の液である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点: 約 6.0～7.0 (等電点電気泳動法)

pH: 6.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-80±10℃	ポリエチレンテレフタレート (PET)製容器	36箇月	いずれの試験項目にも大きな経時的変化は認められず、規格内であった。
加速試験	5±3℃		6箇月	高分子タンパク質の増加傾向及び純度の低下傾向が認められた。

測定項目: 性状、pH、比活性、含量、純度試験(高分子タンパク質、純度、不純物)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:

ペプチドマップ

定量法:

HPLC

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

複数回使用の注射剤。予め薬液を充填した1.5 mL又は3 mL専用医薬品カートリッジと、ペン型注入器(容量調整機能付き、一般的名称:医薬品ペン型注入器、製造販売業者:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社)を組み合わせたコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観



製剤	カートリッジホルダー及び注入ボタンの色
アレモ®皮下注15mg	青
アレモ®皮下注60mg	茶
アレモ®皮下注150mg	ゴールド
アレモ®皮下注300mg	ゴールド/白(ラベル)

性状: 本剤は無色～微黄色の澄明～僅かに濁った液であり、半透明のタンパク質性微粒子が認められることがあるが、それ以外の微粒子を認めない。(「Ⅷ. 11. 適用上の注意 14.1.1」の項及び「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項に記載した『医療従事者向け資料;アレモ®投与中の注意事項中のアレモ®の取扱いに関する注意』参照)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 5.7～6.3

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 約1

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		アレモ®皮下注 15mg	アレモ®皮下注 60mg	アレモ®皮下注 150mg	アレモ®皮下注 300mg
有効成分 (1筒容量)	コンシズマブ(遺伝子組換え) ^{注)}	15 mg (1.5 mL)	60 mg (1.5 mL)	150 mg (1.5 mL)	300 mg (3 mL)
添加剤	L-アルギニン塩酸塩		7.90 mg		15.81 mg
	L-ヒスチジン		7.68 mg		15.36 mg
	塩化ナトリウム		2.19 mg		4.38 mg
	精製白糖		76.9 mg		153.9 mg
	ポリソルベート80		0.37 mg		0.75 mg
	フェノール		5.25 mg		10.5 mg
	塩酸		適量		適量
水酸化ナトリウム		適量		適量	

注) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、工程由来不純物、高分子タンパク質

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	5±3℃	24箇月	一次包装容器 (カートリッジ)	性状 pH 含量 純度試験(高分子タンパク質、純度、不純物) エンドトキシン フェノール 不溶性微粒子 無菌 比活性	高分子タンパク質及び不純物のわずかな増加が認められた。純度のわずかな低下が認められた。その他の試験項目には、変化を認めなかった。
加速試験	30±2℃	6箇月		性状 pH 含量 純度試験(高分子タンパク質、純度、不純物) フェノール 比活性	高分子タンパク質及び不純物の増加が認められた。比活性及び純度の低下が認められた。その他の試験項目には、変化を認めなかった。
光安定性試験	総照度120万lx・h以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		一次包装容器(カートリッジ)をペン型注入器に組込んだもの	性状 pH 含量 純度試験(高分子タンパク質、純度、不純物) フェノール 比活性	各試験項目には、変化を認めなかった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない(「Ⅷ. 11. 14.2.3 その他 (1)及び(3)」の項参照)

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

<アレモ®皮下注15mg> 1.5 mL×1本

<アレモ®皮下注60mg> 1.5 mL×1本

<アレモ®皮下注150mg> 1.5 mL×1本

<アレモ®皮下注300mg> 3 mL×1本

(3)予備容量
該当しない

(4)容器の材質

カートリッジ	ガラス
プランジャー	クロロブチルゴム
ゴム栓	ブロモブチルゴム、イソブレンゴム
注入器	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン重合樹脂、ポリカーボネート/アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン重合樹脂

11. 別途提供される資材類
該当しない

12. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制
(設定理由)

FⅧ又はFⅨに対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制に対する有効性は、国際共同第Ⅲ相試験であるNN7415-4311¹⁾において、無作為に割り付けた出血時投与群と本剤定期投与群における出血エピソードの回数を比較検討して評価された。

出血時投与群(治療群 1)及び本剤定期投与群(治療群 2)の負の二項回帰モデルによるABRの推定値は、本剤定期投与群で出血時投与群と比較して有意に低く、本剤を定期投与した際の出血傾向の抑制効果が認められたので、本効能又は効果を設定した。(表V-1及び「5. (4). 1). ①国際共同第Ⅲ相臨床試験(NN7415-4311試験)」の項参照)

表V-1 治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのABRの群間比較

治療群	治療群 1(N=19)	治療群 2(N=33)	ABRの比	p値
ABRの平均値の推定値 ^{a)} [95%CI]	11.8[7.03, 19.86]回/年	1.7[1.01, 2.87]回/年	0.14[0.07, 0.29]	<0.001

N:解析対象例数

a) 治療法、血友病型、スクリーニング前24週間の出血回数(9回未満、9回以上)を因子とし、観察期間の長さの対数値をオフセット項として含む負の二項回帰モデル

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、12歳以上の患者には、1日目に負荷投与としてコンシズマブ(遺伝子組換え)1 mg/kgを皮下投与する。2日目以降は維持用量として1日1回、0.20 mg/kgを皮下投与する。

なお、0.20 mg/kgの投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15 mg/kgに減量又は0.25 mg/kgに増量できる。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅲ相試験(NN7415-4311試験¹⁾及びNN7415-4307試験²⁾における当初の用法・用量は、第Ⅱ相試験(NN7415-4255試験³⁾及びNN7415-4310試験⁴⁾の主要パートの結果に基づく探索的な曝露-反応解析、非臨床毒性試験により得られた血栓に対する無毒性量等を踏まえて、初回に負荷投与として本剤1 mg/kg、2日目以降は、維持用量として本剤0.25 mg/kgを1日1回皮下投与としていた。

第Ⅲ相試験(NN7415-4311試験及びNN7415-4307試験)に組み入れられた3例において、5件の非致死性血栓塞栓性事象が発現した(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照)ため、NN7415-4311試験、NN7415-4307試験及び第Ⅱ相試験のNN7415-4255試験における本剤による治療が一時中断された。

血栓塞栓性事象を発現した被験者3例中2例で、曝露量が高かった(>5000 ng/mL)。また、維持用量0.25 mg/kgでの曝露量は、試験開始時の母集団薬物動態モデリングに基づく予測及び第Ⅱ相試験の結果よりも高かった。

以上より、維持用量を低くした場合の曝露量について、更新した母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションを実施し、維持用量0.20 mg/kgの曝露量は、第Ⅱ相試験で観察された曝露の範囲内となることが予測された。これらを踏まえ、有効性及び安全性の観点から、維持用量として0.20 mg/kgが選択された。

NN7415-4311試験¹⁾及びNN7415-4307試験²⁾の再開にあたり、用法・用量を以下のように変更した。

初回投与時に負荷投与として本剤1 mg/kgを投与し、2日目以降は維持用量を設定するまで本剤0.20 mg/kgを投与する。投与開始から4週後に投与前のコンシズマブの血中濃度を測定し、その血中濃度に基づいて、次のように維持用量を選択する。

- コンシズマブ濃度200 ng/mL未満:維持用量1日1回0.25 mg/kg
- コンシズマブ濃度200～4000 ng/mL:維持用量1日1回0.20 mg/kg
- コンシズマブ濃度4000 ng/mL超:維持用量1日1回0.15 mg/kg

第Ⅱ相試験(4255試験³⁾及び4310試験⁴⁾結果に基づく探索的な曝露-反応解析により、200 ng/mL以上で出血率が低くなる傾向がみられ、維持用量のための曝露量下限として200ng/mLを設定した。用量調節の曝露量上限については、高い曝露自体が血栓塞栓性事象の直接の原因となったことを示すデータはないが、他のリスク要因と併せて1つの要因になりうることから、高レベルの曝露量が維持されることを避けるため、安全性の観点から慎重を期して4000 ng/mLを設定した。

実際に、NN7415-4311試験¹⁾において、上記の用量調節により維持用量を減量した被験者は1例(1.0%)、増量した被験者は24例(24.7%)、変更しなかった被験者は72例(74.2%)であった。被験者毎の維持用量調節の設定後、コンシズマブ曝露量は被験者間変動がみられたものの、試験期間中は安定した範囲内であった(「Ⅷ. 1. (2). 2)反復投与時(NN7415-4311試験)」の項参照)。

治療再開後NN7415-4311試験¹⁾において改訂された投与方法に基づく本剤の定期投与による出血予防は、インヒビターを保有する血友病A及びB患者において、出血時治療と比較して、すべての出血に関するエンドポイント及び観察項目を通じて年

換算の出血率の低下に対して効果があることが示された(「5. (4). 1). ①国際共同第Ⅲ相臨床試験(NN7415-4311試験)」の項参照)。

出血エピソードに関する曝露-反応解析から、この投与方法により本剤の効果が横ばいとなる濃度が維持されることが示された。また、シミュレーションから、被験者ごとの維持用量の設定によりコンシズマブの曝露量の集団レベルの変動は小さくなることが支持された(「Ⅶ. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)。

上記の結果ならびに安全性及び忍容性の結果から、本用法及び用量を設定し、また、NN7415-4311試験は12歳以上の患者が対象であるため、用法・用量には年齢「12歳以上」と記載した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与開始後の維持用量の用量調節に際しては、以下の事項に留意すること。

7.1.1 本剤投与開始から4週を経過した時点でコンシズマブの血中濃度を確認すること。0.25 mg/kgへの増量は血中濃度が200 ng/mL未満である場合に、0.15 mg/kgへの減量は目安として血中濃度が4000 ng/mL超である場合に、行うことができる。

7.1.2 7.1.1に基づく用量調節は血中濃度の結果入手後早期(本剤投与開始から8週以内目安)が望ましい。

7.1.3 患者の臨床症状により、必要に応じて本薬の血中濃度を測定し、追加の用量調節も考慮すること。

7.1.4 本薬の血中濃度が特に高くなった場合に血栓塞栓性事象の発現リスクが高まるおそれがある。

(解説)

「3. (2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照。

用量調節をした NN7415-4311 試験¹においても被験者間又は被験者内変動はある程度認められること、コンシズマブの血中濃度の変動要因に係る知見が乏しいこと及び血栓塞栓症のリスク要因は複数あり、用量調節後も継続的な注意が必要なことから、投与開始 4～8 週以降も状況に応じてコンシズマブの血中濃度測定及び本剤の用量調節の検討を行うことができた。

7.2 血中濃度の測定にあたっては、指定された方法を用いること。

(解説)

本剤の使用にあたり、コンシズマブの血中濃度測定が必要となる。コンシズマブの血中濃度の測定にあたっては、コンパニオン診断薬が上市され、利用可能になるまでの間は、指定された方法を用いること。

7.3 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。

(解説)

臨床試験においては出血時の止血効果は検討されておらず、出血時に用いた際の有効性及び安全性は確立していない。

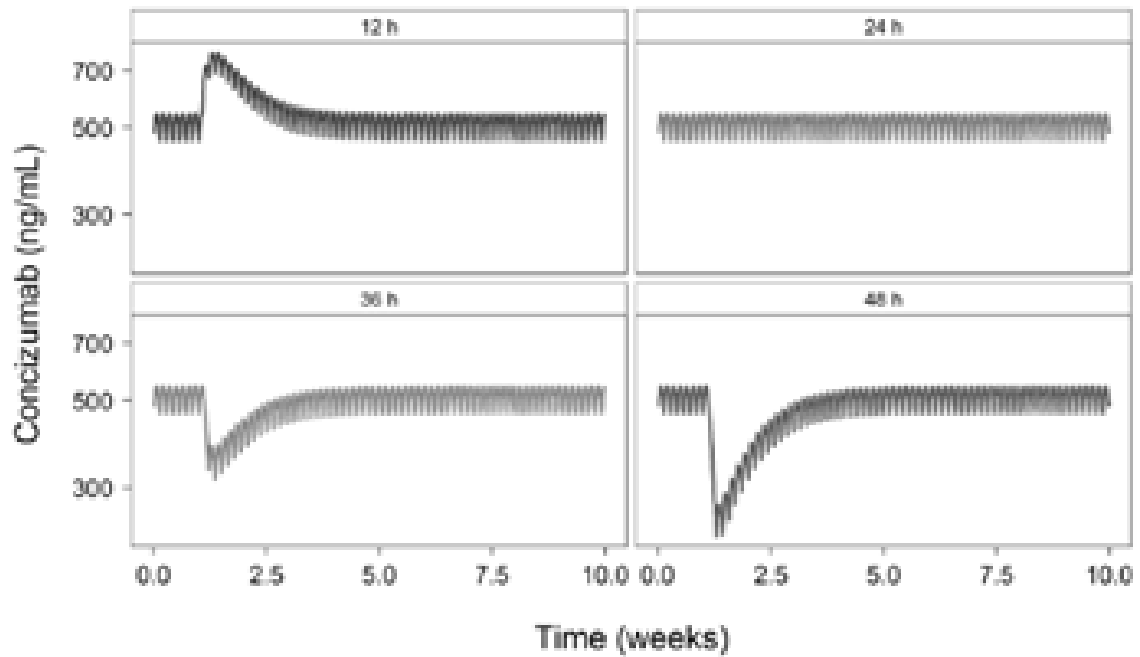
7.4 1日1回投与を遵守すること。投与を忘れた場合は翌日の用量を増やすことはせず、処方された用量を投与すること。

(解説)

1 回以上投与を忘れた場合、患者によってはコンシズマブの血中濃度が有効性の担保に必要なレベルを下回る可能性があるため、1 日 1 回投与の遵守は重要である。投与を忘れることのないよう、患者に十分説明すること。また、投与を忘れた場合、安全性担保の観点から、用量は増やさず、維持用量にて投与を再開すること。

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータに基づいて開発されたコンシズマブの最終母集団薬物動態モデルに基づく薬物動態シミュレーションを行い、本剤 0.20 mg/kg を 24 時間間隔で定期的に皮下投与を行い、定常状態にある NN7415-4311 試験¹の典型的な被験者(75kg)を想定し、1 度だけ 12 時間(図 V-1 左上)、24 時間(図 V-1 右上)、36 時間(図 V-1 左下)及び 48 時間(図 V-1 右下)間隔で投与を行い、以降は再度 24 時間の定期的な間隔で投与する場合の薬物動態を検討した。その結果は、以下のとおりであった。

図 V-1 定常状態にある患者において投与間隔を変更した際の薬物動態シミュレーション



時間の起点(0)は定常状態に設定されている。

7.5 短期間の中断後に本剤による治療を再開する場合は、再度負荷投与を行わず、中断前の維持用量で投与を再開することができる。

(解説)

安全性担保の観点から、短期間の中断後に再度負荷投与することは推奨できない。患者の臨床症状により、必要に応じて血中コンシズマブ濃度を測定し、追加の用量調節を考慮すること。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号	対象:組み入れ被験者数	評価/参考	概要(目的/デザイン)
第I相試験	NN7415-3813	外国人健康被験者:28例 外国人インヒビターを保有しない血友病A患者:21例 外国人インヒビターを保有しない血友病B患者:3例 (18-65歳)	◎	安全性、薬物動態及び薬力学的作用/ 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、 単回投与、用量漸増
第I相試験	NN7415-3981	英国在住日本人健康被験者:8例 (20~64歳)	◎	安全性、薬物動態及び薬力学的作用/ 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、 単回投与
第I相試験	NN7415-3986 ^a	外国人健康被験者:4例 外国人インヒビターを保有しない血友病A患者:0例 (18~64歳)	◎	安全性、薬物動態及び薬力学的作用/ 非盲検、反復投与(2週間)
第I相試験	NN7415-4159	外国人インヒビターを保有しない血友病A患者:24例 (18-64歳)	◎	安全性、薬物動態及び薬力学的作用/ 無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、 反復投与(11週間)
第II相試験	NN7415-4255	インヒビターを保有しない血友病A患者: 36例、うち日本人4例 (18歳以上)	◎	有効性及び安全性/ 非盲検、反復投与(主要パート:24週以上、 延長パート:52-102週)
第II相試験	NN7415-4310	インヒビターを保有する血友病患者:26 例、うち日本人2例 (18歳以上)	◎	有効性及び安全性/ 無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投 与(主要パート:24週以上、延長パート:52- 94週)
非介入試験	NN7415-4322	インヒビターを保有しない血友病患者及 びインヒビターを保有する血友病患者: 231例、うち日本人17例 (12歳以上)	◎	患者の背景情報調査/非介入;日常臨床診 療下 ^b での治療を受けている患者
第III相試験	NN7415-4311 ^c	インヒビターを保有する血友病患者:133 例、うち日本人7例 (12歳以上)	◎	有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全 性/無作為割り付け、非盲検、対照比較、反 復投与(主要パート:24以上、延長パート: 128~136週)
第III相試験	NN7415-4307 ^d	インヒビターを保有しない血友病患者: 156例、うち日本人11例 (12歳以上)	○	有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全 性/ 無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投 与(主要パート:24週以上、延長パート:128- 136週)

a: NN7415-3986試験は、健康被験者の最初の cohorts 後に中止した。

b: 本剤で治療された患者はいない。

c: NN7415-4311試験は実施中であり、申請のデータカットオフ日までのデータを臨床データパッケージに含めた。

d: NN7415-4307試験は実施中であり、臨床データパッケージには主な安全性情報のみを含めた。

注意: 本剤の承認されている効能又は効果は、「血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制」である。

◎: 評価資料 ○: 参考資料

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与時

① NN7415-3813試験⁵

18~65歳の外国人健康男性被験者及びインヒビターを保有しない血友病A又はB患者を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験を海外9カ国13施設で実施した。単回皮下投与された用量別患者数は表V-2のとおりであった。(薬物動態については「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)

表V-2 NN7415-3813試験において単回皮下投与された患者の用量別患者数

	0.05 mg/kg (3例)	0.25 mg/kg (3例)	1 mg/kg (3例)	プラセボ (3例)
健康男性被験者				
血友病 A 患者	1 mg/kg (3例)	3 mg/kg (3例)	プラセボ (2例)	

副作用は、表在性血栓性静脈炎(健康男性被験者、1 mg/kg)及び注射部位不快感(健康男性被験者、プラセボ)が認められ、転帰は全て回復であった。重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

②NN7415-3981試験⁶

20～64歳の日本人健康男性被験者(海外在住)を対象に、本剤単回皮下投与時の薬物動態を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。(薬物動態については「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)

本剤又はプラセボを単回皮下投与し、先に低用量コホート(本剤0.25 mg/kg 3例、プラセボ1例)に投与した後、高用量コホート(本剤1 mg/kg 3例、プラセボ1例)に投与した。

有害事象は50.0%(4/8例)で5件報告された。副作用、重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2)反復投与時

①NN7415-4159試験⁷

18歳～64歳の外国人インヒビターを保有しない血友病A患者を対象に、本剤皮下投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するための無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験を海外13カ国18施設で実施した。本剤0.25、0.50及び0.80 mg/kg又はプラセボを、最初の2回は2日間連続で、その後は4日に1回で計12回、皮下投与した。

各用量につき本剤6例及びプラセボ2例の計24例に治験薬を投与した。

副作用は33.3%(8/24例)に13件認められ、注射部位紅斑(本剤2例2件、プラセボ1例1件)、注射部位疼痛(プラセボ1例2件)、疲労(本剤1例1件)、頭痛(本剤1例3件)、皮下出血(プラセボ1例1件)、斑状丘疹状皮疹(本剤1例1件)、鼓腸(プラセボ1例1件)、筋肉痛(本剤1例1件)で、転帰は全て回復であった。重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

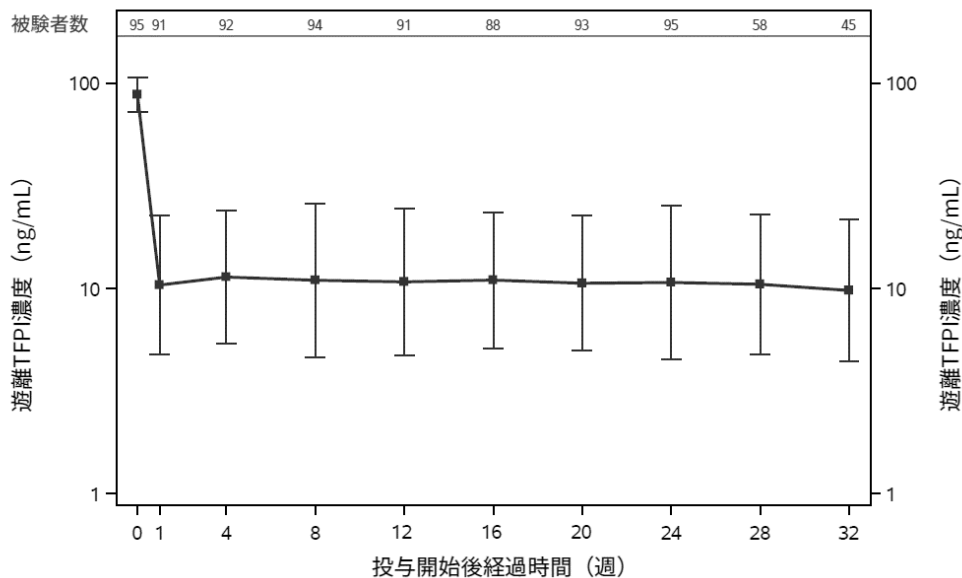
②NN7415-4311試験⁸

日本人及び外国人のインヒビターを保有する血友病A及びB患者に対して、初日に本剤の負荷用量1 mg/kgを投与し、2日目以降0.20 mg/kg/日を投与した。投与開始4週間以降の血漿中コンシズマブ濃度に基づき、投与開始から5～8週以内に被験者毎に0.15、0.20又は0.25 mg/kgのいずれかを以降の維持用量として設定した。

血漿中のコンシズマブ濃度については「VII. 1. (2). 2)反復投与時(NN7415-4311試験)」の項を、本剤の有効性及び安全性については「(4). 1). ①国際共同第Ⅲ相臨床試験(NN7415-4311試験)」の項を参照のこと。

本剤の主要な薬力学的作用パラメータである血漿中遊離TFPI濃度(幾何平均)の時間推移は図V-2のとおりであった。

図V-2 血漿中遊離TFPI濃度の時間推移(幾何平均プロット、治療群2～4)



エラーバーは幾何平均の標準偏差を表す。

定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

(3)用量反応探索試験

1)国際共同第Ⅱ相試験(NN7415-4255)³

18歳以上のインヒビターを保有しない重症血友病A患者を対象に、本剤定期投与時の有効性及び安全性を検討する国際共

同非盲検非対照用量漸増試験を、日本を含む11カ国26施設で実施した。

本剤 0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した。12 週間に 3 回以上の自然出血があった場合、0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg へ段階的な増量を可能とした。本試験は主要パートと延長パートで構成し、主要パートはすべての被験者が 24 週間の投与を完了した時点で完了とし、延長パートは 52 週間以上最長 102 週間とした。

本試験に組み入れた 36 例に本剤が投与された。主要パートで試験を中止した 4 例は延長パートに移行しなかった。

有効性は、各被験者が到達した最終用量の投与期間における治療された出血エピソードの発現回数を指標として評価した。負の二項回帰モデルによる ABR の推定値[95%信頼区間]は、7.0[4.6, 10.7]回/年(主要パート)及び 6.4[4.1, 9.9]回/年(主要+延長パート)であった。最終用量別の ABR を表 V-3 に示す。

表 V-3 最終用量別の ABR(主要パート+延長パート、FAS)

最終用量	0.15 mg/kg	0.20 mg/kg	0.25 mg/kg	計
解析対象例数	15 例	10 例	10 例	35 例
総観察期間(年)	28.8	10.1	12.1	51.0
総出血回数	67	42	123	232
ABR 推定値[95%信頼区間]	—	—	—	6.4[4.1, 9.9]
ABR 中央値[範囲]	3.0[0.0, 45.7]	2.6[0.0, 20.6]	12.9[0.0, 28.2]	3.8[0.4, 45.7]

安全性について、試験期間中(主要パート及び延長パートの76週間以上)の副作用は58.3%(21/36例)に76件認められ、主な副作用はフィブリンDダイマー増加(9例12件)、プロトロンビン量増加(7例12件)、注射部位内出血(5例9件)、注射部位出血(3例3件)であった。重篤な有害事象は13.9%(5/36例)に5件(異型肺炎、靱帯捻挫、咽頭出血、胃腸出血及び消化管感染)で、異型肺炎を除き本剤投与との因果関係は否定され、転帰は全て回復であった。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。さらに、1件の重篤な有害事象(稽留流産)が被験者のパートナー1例で報告された。

2)国際共同第Ⅱ相試験(NN7415-4310)⁴

18歳以上のインヒビターを保有する血友病患者を対象に、本剤定期投与時の有効性及び安全性を検討する国際共同非盲検無作為化群間比較(用量漸増)試験を、日本を含む12カ国17施設で実施した。

被験者を本剤の定期投与又は rFVIIa の出血時投与のいずれかに割り付けた。本剤 0.5 mg/kg を初回に負荷投与として、2 回目以降は 0.15 mg/kg を維持投与として 1 日 1 回皮下投与した。維持用量は、12 週間に 3 回以上の自然出血があった場合、0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg へ段階的な増量を可能とした。本試験は主要パート及び延長パートから構成され、主要パートはすべての被験者が 24 週間の投与を完了した時点で完了とし、延長パートは 52 週間以上最長 94 週間とした。rFVIIa 群の被験者は主要パート完了後に本剤投与に切り替えた。

本試験に組み入れた 26 例に治験薬(本剤群 17 例、rFVIIa 群 9 例)が投与された。主要パートで投与を中止した 1 例は延長パートに移行しなかった。

有効性は、各被験者が到達した最終用量の投与期間における治療された出血エピソードの発現回数を指標として評価された。負の二項回帰モデルによる ABR の推定値[95%信頼区間]は、本剤群で 4.5[3.2, 6.4]回/年(主要パート)及び 4.8[3.2, 7.2]回/年(主要+延長パート)ならびに rFVIIa 群で 20.4[14.4, 29.1]回/年(主要パート)であった。最終用量別の ABR を表 V-4 に示す。

表 V-4 最終用量別の ABR(主要パート+延長パート、FAS)

最終用量	0.15 mg/kg	0.20 mg/kg	0.25 mg/kg	計
解析対象例数	12 例	9 例	4 例	25 例
総観察期間(年)	21.7	6.3	2.4	30.4
総出血回数	97	19	20	136
ABR 推定値[95%信頼区間]	—	—	—	4.8[3.2, 7.2]
ABR 中央値[範囲]	4.9[0.0, 8.9]	1.6[0.0, 13.4]	11.6[0.0, 17.4]	3.6[0.0, 17.4]

安全性について、試験期間中(主要パート及び延長パートの 76 週間以上)の副作用は 36.0%(9/25 例)に 13 件認められた。副作用は、注射部位内出血(2 例 3 件)、フィブリン D ダイマー増加(2 例 2 件)、プロトロンビン量増加(2 例 2 件)、頭痛(1 例 1 件)であった。重篤な有害事象は 20.0%(5/25 例)に 9 件(中心静脈カテーテル除去、関節障害、意識消失、手骨折、穿刺部位出血、出血性ショック、筋肉内出血、硬膜下出血及び睡眠時無呼吸症候群)報告されたが、いずれも本剤投与との因果関係は否定され、転帰は睡眠時無呼吸症候群を除き回復であった。死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相臨床試験(NN7415-4311試験)¹

対象(組み入れ例数)	: 成人及び青年のインヒビターを保有する血友病A及びB患者133例(日本人7例を含む)
------------	---

試験目的	本剤の定期投与の有効性及び安全性の検討	
試験方法及び投与方法	12歳以上のインヒビターを保有する血友病A及びB患者133例(日本人7例を含む)を対象として実施された。本試験は4つの治療群で構成され、治療群1及び2(治療群1:バイパス製剤による出血時治療群又は治療群2:本剤定期投与群)において主要な評価を行った。治療群2の被験者には初日1 mg/kgを、2日目以降0.20 mg/kg/日を投与し、4週時点の曝露量に基づき0.25 mg/kg/日への増量又は0.15mg/kg/日への減量を可能とした。治療群1及び2のすべての被験者が本試験の主要パート(それぞれ24及び32週)を完了した時点で有効性を評価した。主要パート完了後、治療群1の被験者は治療群2と同様の投与方法で本剤の投与を開始した。	
主要評価項目	治療群1及び2の治療された出血(自然出血及び外傷性出血)の発現回数について、年換算の出血率(ABR)を比較した。	
結果	負の二項回帰モデルを用いたABR推定値、治療群1に対する治療群2の比は下表のとおりであった。	
	治療群1:出血時治療 (19例)	治療群2:本剤の定期投与 (33例)
投与期間(週)の中央値 (最小値;最大値)	31.1 (3.9; 72.9)	40.1 (3.1; 56.3)
治療された自然出血及び外傷性出血		
ABR(回/年)の中央値 (最小値;最大値)	9.8 (0.0; 94.7)	0.0 (0.0; 66.4)
ABR(回/年)の平均値の推定値(95 %信頼区間)	11.8 (7.03, 19.86)	1.7 (1.01, 2.87)
治療群1に対する治療群2の ABR比(95 %信頼区間)	0.14 (0.07; 0.29) (p<0.001)	
<p>本試験で本剤を投与された全被験者(治療群1~4)での副作用発現割合は26.0 % (33/127例)であった。主な副作用は、注射部位反応17.3 % (22/127例)であった(「Ⅷ. 8. ◆国際共同第Ⅲ相臨床試験(NN7415-4311試験)にて報告された副作用頻度一覧」の項参照)。</p> <p>本剤定期投与期間に発現した重篤な有害事象は、11.0 % (14/127例)に18件(治療群1:0例0件)、治療群2:6例9件(交通事故、大腿骨骨折、上腕骨骨折、COVID-19、脳炎、吐血、メレナ、過敏症、腎梗塞各1件)、治療群3:1例1件(ヘモグロビン減少1件)、治療群4:7例8件(靭帯捻挫、COVID-19、カテーテル留置部位感染、フィブリンDダイマー増加、PF1・2増加、出血性関節症、筋肉内出血、浮動性めまい各1件)に認められた。これらのうち、吐血とメレナ(同一の症例に発現)、フィブリンDダイマー増加とPF1・2増加(同一の症例に発現)、過敏症、腎梗塞、浮動性めまい各1件は重篤な副作用とされ、転帰は、腎梗塞が回復したが後遺症あり、それ以外の事象はいずれも回復とされた。また、治療群1の本剤を投与しない期間中に15.8 % (3/19例)に5件(交通事故、下肢骨折、COVID-19、肺臓炎、血腫各1件)の重篤な有害事象が認められた。</p> <p>死亡は3例(治療群2の2例、治療群1の1例)に認められ、死因は、治療群2の同一症例に認められた交通事故、大腿骨骨折及び上腕骨骨折、別の1例に発現したCOVID-19、治療群1の1例の本剤を投与しない期間に発現した肺臓炎と報告された。また、試験中断期間中に2例(治療群2、治療群3各1例)の死亡が認められ、死因はそれぞれ胃腸出血と血腫と報告された。5例とも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。</p>		

2)安全性試験
該当資料なし

(5)患者・病態別試験
該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

本剤の投与を開始した患者を対象とし、本剤の安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、単群、非介入による一般使用成績調査(NN7415-7557)を実施予定である。

NN7415-4311試験¹⁾は、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験と読み替え、試験を継続している。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

FVIII又はFIXに対するインヒビターを保有する先天性血友病患者について、承認条件(「I. 5. (1)承認条件」の項参照)に基づき、製造販売後、本剤を投与開始した全症例を対象に一般使用成績調査(NN7415-7557)を実施予定である。

目的	日常診療下での本剤の投与時の安全性を評価する
調査方法	全例調査
対象患者	本剤が投与されたインヒビター保有血友病患者
観察期間	2年間
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、既往歴、併発疾患、併用薬、有害事象(血栓塞栓症、ショック、アナフィラキシーを含む)、出血エピソード、臨床パラメータ(血液凝固系検査を含む)、血漿中コンシズマブ濃度、本剤の投与状況

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

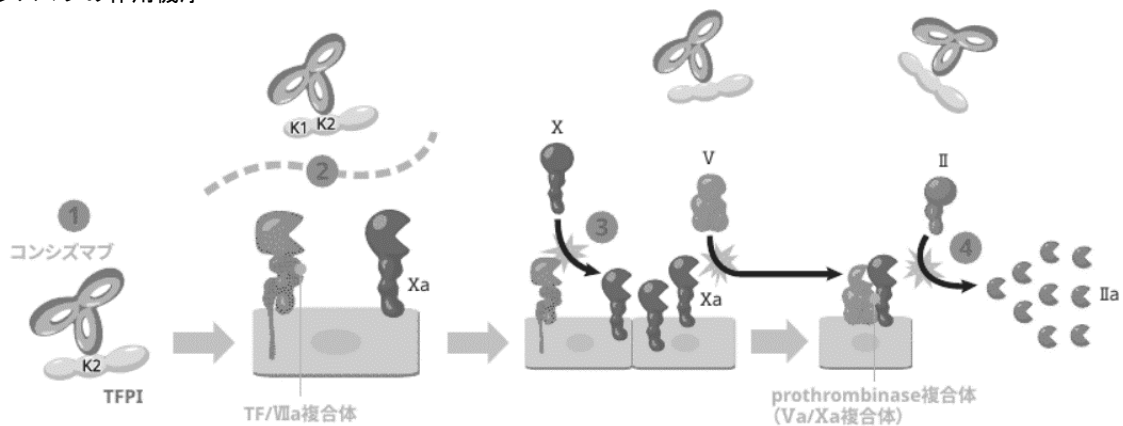
2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序^{9,10}

コンシズマブは抗TFPI抗体である。TFPIはFXaを阻害する。コンシズマブはTFPIに結合することにより、TFPIによるFXaの阻害を抑制する。FXa活性が増加すると血液凝固の開始期が延長され、効果的な止血に十分な量のトロンビンが生成される。コンシズマブはFVIII及びFIXとは独立して作用し、コンシズマブの作用はFVIII又はFIXに対するインヒビターの有無の影響を受けない。

コンシズマブはFVIII又はFIXとの構造相関性あるいは配列相同性が認められないことから、FVIII又はFIXに対するインヒビターの生成を誘発又は増強しない。

コンシズマブの作用機序



- ① コンシズマブがTFPIのKunitzドメイン2 (K2) に結合する。
- ② TFPIのKunitzドメイン1 (K1)とTF/FVIIa複合体、K2とFXaの結合が阻害される。
- ③ TFPIの抗凝固作用が阻害されることで、初期相のTF/FVIIa複合体を介したFXa生成が促進、延長する。
- ④ 活性型血液凝固第II因子(トロンビン)生成が促進される。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)TFPIに対するコンシズマブの結合親和性¹¹

表面プラズモン共鳴法により、コンシズマブを固定したセンサーチップにヒト、カンクイザル又はウサギTFPIを添加し、結合速度を評価した。その結果、ウサギ、カンクイザル及びヒトTFPIに対するコンシズマブの結合定数(K_D)の値はそれぞれ0.04、0.06及び0.22 nmol/Lであった。さらに、会合定数(k_a)及び解離定数(k_d)の値は動物種間で同程度であった。この結果から、ヒト、ウサギ及びサルTFPI K2配列において、コンシズマブのエピトープに決定されたアミノ酸残基がすべて同じであることが示された。

様々な動物種の TFPI に対する固定化コンシズマブの結合

TFPI	会合定数 k_a ($M^{-1} \times s^{-1}$)	解離定数 k_d (s^{-1})	結合定数 K_D (nmol/L)
ヒト	1.7×10^6	6.3×10^{-5}	0.04
カンクイザル	4.2×10^6	2.3×10^{-4}	0.06
ウサギ	1.3×10^6	2.8×10^{-4}	0.22

2) *In vitro* TFPI中和作用¹¹

精製タンパク質 (TFPI, FXa, FVIIa/TF/FXa)、内皮細胞、血漿及び全血を用いた種々の *in vitro* 試験において、コンシズマブはTFPIを中和した。EC₅₀値は下表のとおりであった。

試験名	EC ₅₀ (nmol/L) ^a
TFPI による FXa 活性阻害作用の中和 (n=1、反復測定)	0.8
TFPI による FXa 生成阻害作用の中和 (n=1、反復測定)	1.1
内皮細胞上の TFPI による FXa 生成阻害作用の中和 (n=3)	<0.5
Acticrome TFPI® 活性アッセイにおける血漿中 FXa 生成の増加 (n=4)	6 ± 1
希釈プロトロンビン時間 (dPT) アッセイにおける dPT の短縮 (n=3)	
正常ヒト血漿	0.56 ± 0.01
ヒト FVIII 欠損血漿	0.62 ± 0.20
カニクイザル血漿	0.41 ± 0.09
ウサギ血漿	0.49 ± 0.02
抗体により血友病 A 及び血友病 B 様の病態を誘発させたヒト全血における トロンボエラストグラフィ (TEG) (n=4) ^b	
凝固時間: 血友病 A 模倣血液	0.43 ± 0.14
凝固時間: 血友病 B 模倣血液	0.44 ± 0.13
最高血栓形成速度: 血友病 A 模倣血液	2.2 ± 0.7
最高血栓形成速度: 血友病 B 模倣血液	2.6 ± 0.9
抗体により血友病 A 様の病態を誘発させたカニクイザル全血における TEG (n=4) ^b	
凝固時間	0.38 ± 0.09
最高血栓形成速度	0.54 ± 0.26

^a 平均値 ± 標準偏差、^b TEG 試験では血中濃度に基づき値を算出した。血漿中 EC₅₀ の概略値はヘマトクリット補正により血中濃度を 2 倍することにより算出した。

3) 血友病 A 及び血友病 B 患者血漿を用いた *in vitro* トロンビン生成改善作用¹²

重症血友病 A 患者 (FVIII インヒビターを保有する 6 例及び保有しない 9 例) 及び重症血友病 B 患者 (FIX インヒビターを保有しない 3 例) から乏血小板血漿を調製し、TF 誘発 トロンビン生成試験を実施した。その結果、コンシズマブは、10 nmol/L 以上の濃度で トロンビンのピーク値及び総 トロンビン生成量 (ETP) がプラトーに達し、健康対照血漿と同レベルまで増加させた。重症血友病 A 患者と重症血友病 B 患者間及び血友病 A 患者血漿における FVIII インヒビターの非存在下と存在下の間で、刺激時の トロンビン生成量に明らかな差は認められなかった。

4) 抗体誘発血友病 A ウサギの爪上皮出血モデルにおける静脈内投与時の *in vivo* 血液凝固促進作用¹¹

マウス抗ヒト FVIII mAb [2000~3000 ユーサギベセスダ単位 (RBU/kg)] を用いて誘発させた血友病 A ウサギの爪上皮出血モデルに対し、コンシズマブを爪上皮切断前に 4 mg/kg 以上の用量で、切断後 5 分に 1 mg/kg 以上の用量で静脈内投与したとき、出血量の有意な減少が認められた。爪上皮切断後 15 又は 30 分にコンシズマブを 2 mg/kg の用量で投与したときには、出血に対する作用は認められなかった。いずれの群においても実験期間中に血小板数の明らかな変化は認められなかった。これらの結果から、本モデルにコンシズマブを出血開始前又は直後に投与すると、血液凝固促進活性がみられ、血小板に対する影響はほとんど又は全くないことが示された。

抗体誘発血友病 A ウサギの爪上皮出血モデルにおけるコンシズマブの血液凝固促進作用

試験	投与時期	アインタイプ対照 IgG 投与量	投与量	試験成績
実験 1	出血開始 35 分前	4 mg/kg (n=10)	1, 2, 4, 8 mg/kg (n=8)	4 及び 8 mg/kg の用量で、アインタイプ対照 IgG (4 mg/kg) と比較して有意な減少が認められた。いずれの群においても実験期間中 (-45 分から 60 分まで) に血小板数の明らかな変化はほとんど又は全く認められなかった。

試験	投与時期	アイソタイプ対照 IgG 投与量	投与量	試験成績
実験 2		1 mg/kg (n=12)	0.125; 0.188, 0.25, 0.38, 0.5, 1 mg/kg (n=6 or 8)	出血量が用量依存的に減少した。しかし、各用量における作用は、アイソタイプ対照 IgG (1 mg/kg)と比較して有意差は認められなかった。いずれの群においても実験期間中(-45分から60分まで)に血小板数の明らかな変化はほとんど又は全く認められなかった。
実験 3	出血開始 5 分後	2 mg/kg (n=8)	2 mg/kg (n=8)	アイソタイプ対照 IgG と比較して統計学的に有意な出血量の減少が認められた。いずれの群においても実験期間中に血小板数の明らかな変化はほとんど又は全く認められなかった。
実験 4		4 mg/kg (n=9)	0.5, 1, 2, 4 mg/kg (n=7 or 8)	1, 2 及び 4 mg/kg の用量で、アイソタイプ対照 IgG と比較して統計学的に有意な出血量の減少が認められた。いずれの群においても実験期間中に血小板数の明らかな変化はほとんど又は全く認められなかった。
実験 5	出血開始 15 又は 30 分後	2 mg/kg (n=8)	2 mg/kg (n=8)	出血量に対する作用は認められなかった。

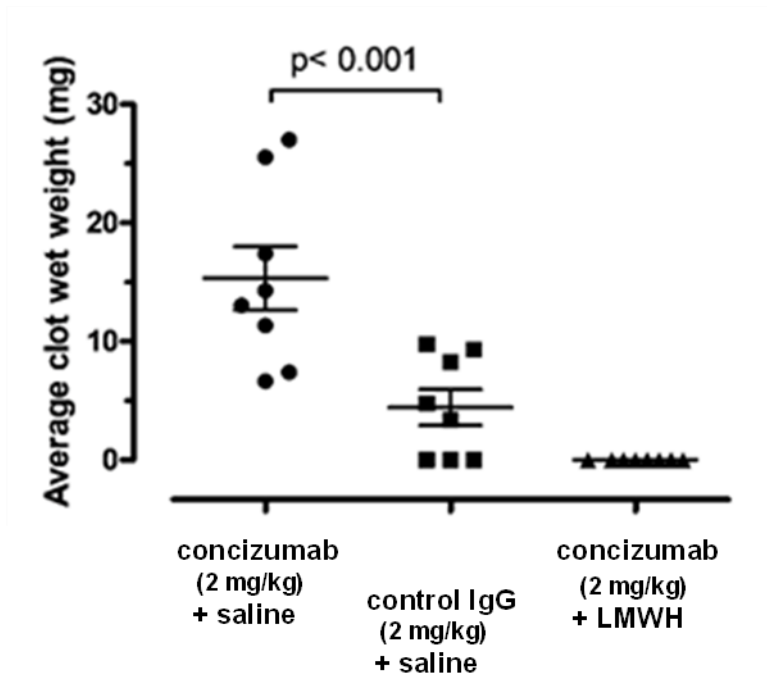
5)抗体誘発血友病Aウサギの爪上皮出血モデルにおける皮下投与時の*in vivo* 血液凝固促進作用¹¹

雌性ニュージーランドホワイト種(NZW)ウサギに、爪上皮出血開始前45分に、マウス抗ヒトFVIII mAb(2000 RBU/kg)を用いて抗体誘発血友病Aを発症させた。爪上皮出血開始前24時間に頸部にアイソタイプ対照IgG(10 mg/kg)又はコンシズマブ(10 mg/kg)を皮下投与した。爪上皮出血後60分までの出血量を測定した。その結果、コンシズマブ投与群では、アイソタイプ対照抗体投与群と比較して、出血量が有意に減少した。いずれの群においても実験期間中に血小板数の明らかな変化はほとんど又は全く認められなかった。

6)非血友病ウサギの隔離顔面静脈セグメントモデルにおける局所血栓形成抑制作用¹¹

結紮顔面静脈障害により局所血栓形成を起こした非血友病ウサギにコンシズマブ(2 mg/kg)を静脈内投与したときに、血液凝固系の急性活性化と血液凝固バイオマーカーの変化が誘導されるか検討した。その結果、コンシズマブ(2 mg/kg、静脈内投与)は血液凝固系の急性活性化をほとんど誘導しなかったか、誘導の程度はわずかであった。隔離顔面静脈セグメントを外部から圧搾した後は、より大きな局所血栓が形成された。この局所血栓形成は、コンシズマブ投与後に抗FXa活性を有する低分子量ヘパリン(LMHW)を投与することで抑制された。

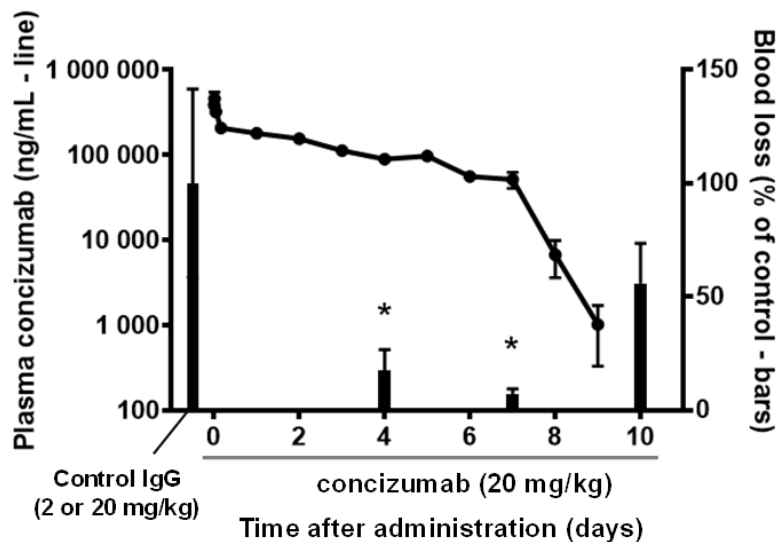
正常ウサギにおける局所血栓形成に対するLMHW存在下又は非存在下でのコンシズマブ(静脈内投与)の作用



(3)作用発現時間・持続時間¹¹⁾

雌性NZWウサギにマウス抗ヒトFVIII mAb(2000 RBU/kg)を用いて抗体誘発血友病Aを発症させ、爪上皮出血開始前96時間(4日)、168時間(7日)及び240時間(10日)にアイソタイプ対照IgG(2、20 mg/kg)又はコンシズマブ(20 mg/kg)を静脈内投与した。爪上皮出血後60分までの出血量を測定した。出血誘発前の-45分(抗FVIII mAb注入前)及び-5分ならびに誘発後の30及び60分に血液を採取し、血漿中コンシズマブ濃度を測定した。その結果、コンシズマブ投与後4及び7日に出血量の有意な減少が認められたが、静脈内投与後10日に明らかな変化は認められなかった。コンシズマブ投与後4及び7日のいずれにおいても血漿中に検出されたコンシズマブの濃度は50,000 ng/mLを超えていたが、投与後10日の濃度は定量限界未満であり、出血量に対する明らかな作用がみられなかったことに一致していた。いずれの群においても試験期間中に血小板数の明らかな変化はほとんど又は全く認められなかった。

抗体誘発血友病Aを有するウサギにコンシズマブを静脈内投与時の血液凝固促進作用及び血漿中コンシズマブ濃度の変化



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移血中濃度

(1)治療上有効な血中濃度

「(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与時^{5,6}

コンシズマブの全身曝露量(C_{max}及びAUC)は、コンシズマブの内皮細胞上のTFPI(標的)への結合とその後の薬物-標的複合体の消失によって起こる標的介在性の薬物動態(TMDD)により、用量増加に伴い、用量比例性を上回る増加を示した。外国人健康被験者及び血友病A患者ならびに日本人健康被験者(海外在住)を対象に本剤0.05~3 mg/kgを単回皮下投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

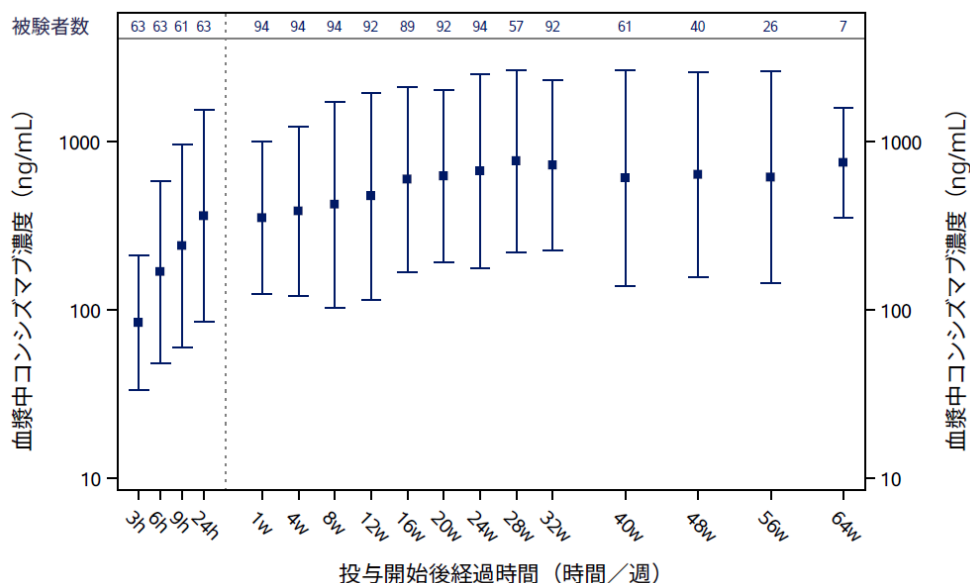
	外国人健康被験者 (NN7415-3813 試験 ⁵)			外国人血友病 A 患者 (NN7415-3813 試験 ⁵)		日本人健康被験者(海外在住) (NN7415-3981 試験 ⁶)	
	0.05 mg/kg	0.25 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	0.25 mg/kg	1 mg/kg
投与量	0.05 mg/kg	0.25 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	0.25 mg/kg	1 mg/kg
例数	3	3	3	3	3	3	3
C _{max} (ng/mL)	9.2 (2.5)	36.0 (6.8)	999.0 (427.0)	1791.0 (1588.4)	16689.0 (7079.9)	55.2 (3.9)	276.7 (152.8)
AUC _(0-inf) (ng*h/mL)	算出せず	10772.2 (10066.3)	54695.8 (20163.9)	109350.8 (77461.6)	2452323.3 (1275578.8)	7090.8 (689.9)	25426.0 (5916.6)
CL/F (mL/h/kg)	算出せず	37.5 (22.8)	19.9 (6.7)	17.3 (18.0)	1.6 (1.2)	35.6 (3.0)	40.6 (8.5)
t _{max} (h)	12.0 (8.0, 72.4)	24.1 (12.1, 502.4)	36.0 (24.1, 36.0)	46.5 (34.3, 94.8)	70.4 (47.9, 71.5)	12.1 (8.0, 24.0)	11.8 (8.1, 99.1)
t _{1/2} (h)	算出せず	90.3 (18.2)	114.6 (5.5)	116.7 (69.5)	74.8 (31.5)	96.5 (10.1)	109.9 (16.6)

平均値(標準偏差)[ただし、t_{max}は中央値(最小値, 最大値)]

2)反復投与時(NN7415-4311試験)⁸

日本人及び外国人のインヒターを保有する血友病A及びB患者に対して、初日に本剤の負荷用量1.0 mg/kgを投与し、2日目で降0.20 mg/kg/日を投与した(最初の5~8週以内に0.25 mg/kg/日への増量又は0.15 mg/kg/日への減量を可能とした)際の血漿中コンシズマブ濃度の幾何平均の推移は図VII-1のとおりであった。24週時点の血漿中コンシズマブ濃度トラフ値の幾何平均は665.4ng/mL(幾何変動係数:2.2)(N=94例、うち日本人は4例)であった。

図VII-1 血漿中コンシズマブ濃度の時間推移



エラーバーは幾何平均の標準偏差を表す。

定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし。なお、 $t_{1/2}$ については、「1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(4)クリアランス

「1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

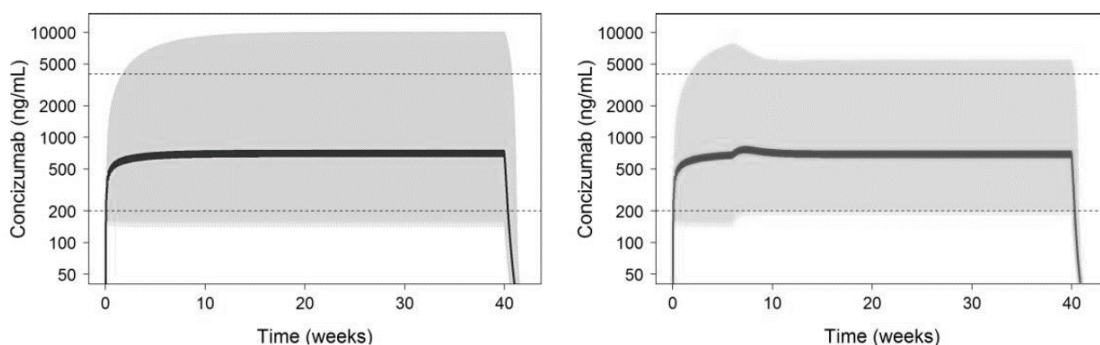
該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法¹³

海外第 I 相試験 (NN7415-3813 試験⁵、NN7415-3981 試験⁶、NN7415-3986 試験¹⁴、NN7415-4159 試験⁷)、国際共同第 II 相試験 (NN7415-4255 試験³、NN7415-4310 試験⁴) 及び国際共同第 III 相試験 (NN7415-4311 試験¹) で得られた計 232 例 (4145 測定点) の血漿中コンシズマブ濃度を用いて、NONMEM (version 7.3) による母集団薬物動態解析が実施された。線形のクリアランス及び標的介在性の薬物動態 (TMDD) を組み合わせた 2-コンパートメントモデルで記述した。当該モデルを用いて、本剤投与開始から 4 週以降に用量調節を導入した場合と導入しない場合の血漿中コンシズマブ濃度の推移についてシミュレーションを行った結果、図 VII-2 のとおりであった。当該シミュレーションから被験者毎の維持用量の設定により本薬の曝露量の集団レベルの変動が小さくなることが示唆された。

図 VII-2 4 週以降の用量調節を導入した場合 (右) と導入しない場合 (左) の血漿中コンシズマブ濃度のシミュレーション結果^{a)}

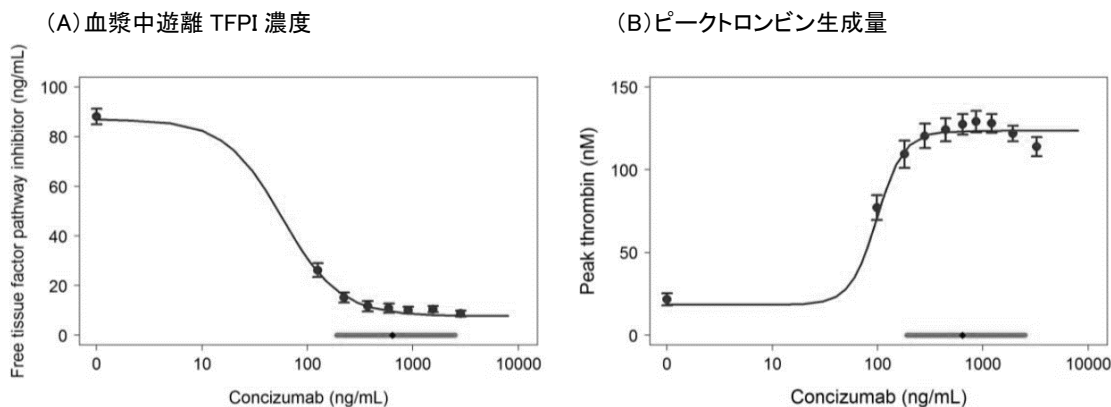


a) NN7415-4311 試験と同様の体重分布を考慮した最終モデルに基づき、10000 例の被験者を仮定して個々の薬物濃度-時間プロファイル (残差変動を伴わない) をシミュレーションした。灰色領域は 90% 予測区間を、実線は曝露量の幾何平均値を示す。維持用量の設定は、4 週時点の C_{trough} 値 (残差変動を伴う) に基づき、6 週時点で用量を増減することで行った。

NN7415-4311 試験の試験再開後のデータ^{b)}に基づき、血漿中遊離TFPI濃度及びピーククロンビン生成量に対して曝露-反応モデルを作成した。曝露-反応解析により、NN7415-4311 試験で用いた用量により血漿中遊離TFPI濃度及びピーククロンビン生成量に対する効果が横ばいとなるコンシズマブの曝露量が維持されることが示され (図 VII-3)、また、出血エピソードに関する曝露-反応解析では、NN7415-4311 試験で用いた用量により ABR^{c)} に対する効果が横ばいとなるコンシズマブの曝露量が維持されることが示された (図 VII-4)。

- b) 本剤による予防治療を受けた被験者(ただし、治療群1では本薬治療への移行後のみ)の主要解析のカットオフまでの血漿中コンシズマブ濃度ならびにその時点の血漿中遊離TFPI濃度及びピークトロンビン生成量が含まれる。
- c) $ABR(\text{回}/\text{年}) = (\text{治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの数}/\text{解析データセットにおける日数}) \times 365.25$

図VII-3 血漿中遊離 TFPI 濃度とピークトロンビン生成量に関する曝露-反応関係

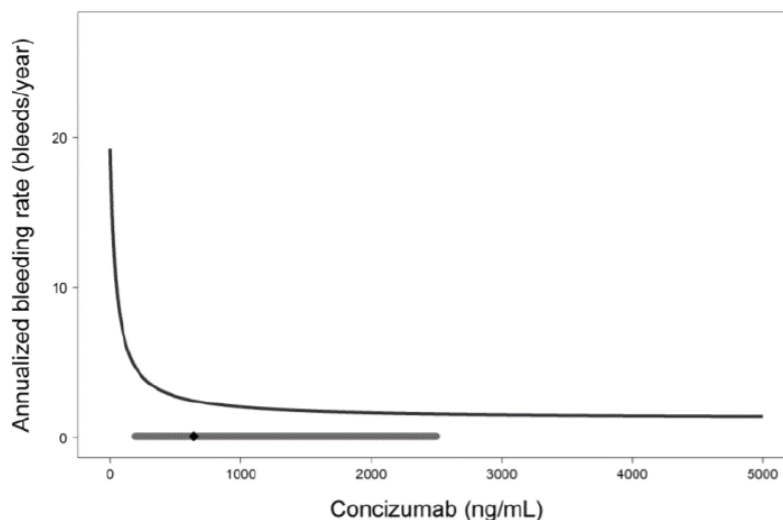


プロットとエラーバー: 血漿中コンシズマブ濃度に対する血漿中遊離 TFPI 濃度 (A) 又はピークトロンビン生成量 (B) の実測値の平均と 95% 信頼区間

濃色線: モデルに基づく予測値の平均

下側の薄色水平線: BOV を考慮した母集団薬物動態モデルから予測された、試験期間中 (NN7415-4311 試験再開後のデータのみを含む) の個々の血漿中コンシズマブ濃度の平均の中央値 (ひし形) 及び 5-95% 範囲

図VII-4 ABR の曝露-反応関係



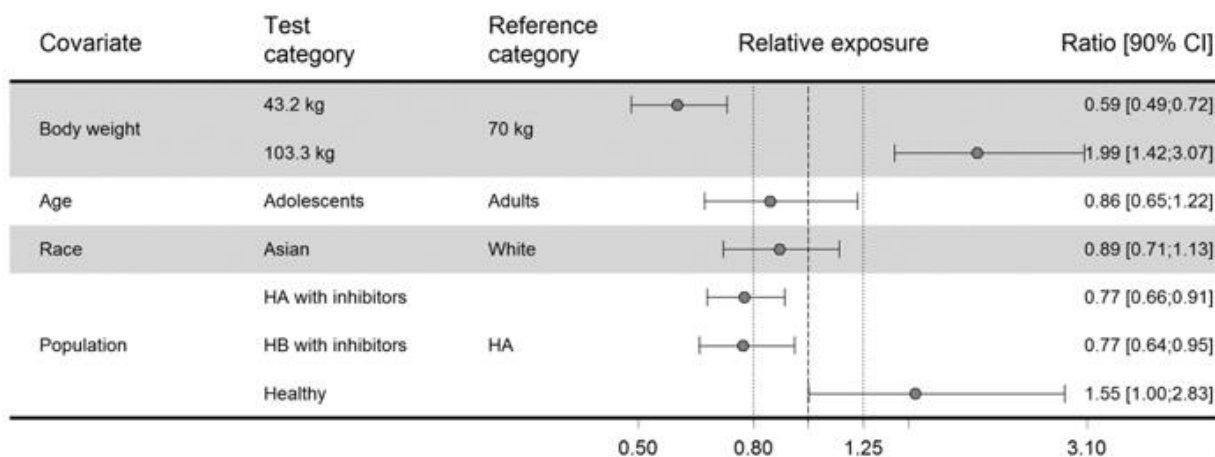
濃色線: モデルに基づく予測値の平均

下側の薄色水平線: BOV を考慮した母集団薬物動態モデルから予測された、試験期間中 (NN7415-4311 試験再開後のデータのみを含む) の個々の血漿中コンシズマブ濃度の平均の中央値 (ひし形) 及び 5-95% 範囲

(2) パラメータ変動要因¹³

本剤の薬物動態モデルを用いて、予測された定常状態の平均血漿中コンシズマブ濃度に基づいて、共変量がコンシズマブ曝露量に対して与える影響及び被験者ごとの維持用量の設定がコンシズマブ曝露量に対して与える影響を評価した。コンシズマブ 0.20 mg/kg 投与後の曝露量に異なる共変量が与える影響を、血友病 A を有する参照被験者 (非ヒスパニック系 / 非ラテン系、白人、18 歳以上の成人男性、体重 70 kg、NN7415-4311 試験に組み入れられていない) に対する曝露量の比に基づいて検討した。コンシズマブの曝露量を予測するために最も重要な共変量は体重であった (図 VII-5)。しかし、NN7415-4311 試験において BMI のサブグループ間でコンシズマブの曝露量の違いは認められなかった。

図VII-5 コンシズマブの曝露量に対する共変量の影響—フォレストプロット(コンシズマブ投与量 0.20 mg/kg)



Data is expressed as steady-state average concizumab plasma concentrations (C_{avg}) following administration of 0.20 mg/kg relative to the reference subject profile, based on the full population PK model. The reference subject profile was non-Hispanic or Latino, White, adult male (≥ 18 years), with a body weight of 70 kg not enrolled in Trial 4311. The points and bars (the column on the right) show point estimates (based on the maximum likelihood estimates) and 90 % confidence intervals based on SIR relative to the reference subject. The reference body weight of 70 kg corresponds to the approximate median in the population. Body weight test categories (43.2 and 103.3 kg) represent the 5 % and 95 % percentiles, respectively, in the data set. Vertical dotted lines indicate the [0.80;1.25]-limits. Covariates with fewer than 20 subjects were collapsed with the largest covariate group.

HA: Haemophilia A, HB: Haemophilia B

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄
該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者
(1)腎機能障害被験者における薬物動態
該当資料なし

(2)肝機能障害被験者における薬物動態
該当資料なし

(3)高齢者における薬物動態
該当資料なし

11. その他
該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤の臨床試験において重篤な血栓塞栓性事象の発現が複数例に認められている。観察を十分に行い、血栓塞栓性事象が疑われる場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し、血栓塞栓性事象の兆候や症状について十分説明すること。[8.1、9.1.2、11.1.2 参照]

(解説)

臨床試験において、本剤を投与された全血友病患者で、本剤との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が3例5件に報告された(インヒビター非保有血友病A 2例(NN7415-4307 試験²⁾、インヒビター保有血友病B 1例(NN7415-4311 試験¹⁾)2022年3月10日時点)。

本剤の投与に際しては、適正使用ガイド(医療従事者向け及び患者向けの追加のリスク最小化活動として作成されている資料)を参照すること(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)。

1.2 本剤は血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。[8.1、9.1.2、11.1.2 参照]

(解説)

血友病治療に十分な知識・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されることが安全対策上必要であることから設定した。

1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に危険性を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。

(解説)

本剤による治療を開始する前には患者やその家族に対して、予想される副作用及び出血時の対応について説明し、同意を得るよう指導すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられるため、投与を避ける必要がある。(「IV. 2. (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 臨床試験において、血栓塞栓症が認められている。血栓塞栓性事象があらわれることがあるので、血栓塞栓性事象の既往又は危険因子の有無を慎重に確認した上で、本剤の投与を開始すること。また、患者に対し、血栓塞栓性事象の兆候や症状について十分説明し、以下の事項の注意の重要性について理解を得た上で投与を開始すること。[1.1、1.2、9.1.2、11.1.2参照]

(解説)

「1. 警告内容とその理由」の項参照

患者への説明に当たっては、患者向けの追加のリスク最小化活動として作成した資料を参照のこと(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)。

8.2 活性型第VII因子製剤の投与は本剤投与開始12時間前までに、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因子製剤の投与は本剤投与開始48時間前までに中止すること。

(解説)

各製剤の半減期を考慮し、投与開始前の時間を設定した。本剤の臨床試験でも同様の時間を設定し、安全性の懸念は認められなかった。

8.3 本剤投与中に出血が発生した場合は、以下の点に注意すること。

8.3.1 軽度から中等度の出血に対しては、バイパス止血製剤(活性型第VII因子製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、乾燥

濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤)を投与できる。投与量や投与期間は、出血部位や程度に応じて判断すること。バイパス止血製剤による治療を行う場合は、各製剤の承認されている投与間隔で、承認されている最低用量を投与することが望ましい。活性型プロトロンビン複合体製剤については、24時間以内の最高用量は体重1kg当たり100単位を上限とすることが望ましい。また、血液凝固系検査やその他の関連する診断方法等により患者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の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.2参照]

8.3.2 本剤投与中にバイパス止血製剤の使用が必要になった場合に備え、バイパス止血製剤の投与量や投与間隔等をあらかじめ患者に指導すること。

8.3.3 他剤による出血時治療を行っている場合でも本剤の用量を変更しないこと。

8.3.4 重度の出血が生じた場合は、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。

(解説)

コンシズマブの *in vitro* 及び *ex vivo* のヒト試料を用いた試験では、コンシズマブを含む血漿に rFⅧ製剤、rFⅨ製剤、rFⅦa製剤又は aPCC 製剤を加えたところ、aPCC 製剤とエミシズマブを併用した時にみられたような過剰な薬理作用(凝固亢進)の兆候は認められなかった。(「IX. 1.(3)その他の薬理試験」の項参照)

軽度及び中等度の出血の治療にあたっては「承認された用法・用量における最低用量」を使用すべき、との本剤の臨床試験で設定したガイダンスに基づいており、臨床試験において安全性の懸念は認められていない。

なお、本剤の第Ⅲ相臨床試験において用いた出血エピソードの重篤度の定義は以下のとおりであった。

軽度から中等度の出血：

例：合併症を伴わない筋骨格出血(関節、コンパートメント症候群を伴わない筋肉出血)、粘膜または皮下出血
軽度／中等度の出血は他の解剖学的部位に発生することもある。

重度の出血：

例：頭蓋内、後腹膜、腸腰筋及び頸部内部の出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉出血、ヘモグロビン値の著しい減少(3 g/dL 超)を伴う出血

重度の出血は他の解剖学的部位に発生することもある。

入院を要する出血エピソード

すべての生命を脅かす出血エピソード

8.4 大手術が必要な場合には、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。大手術時の使用経験は限られているため、通常は大手術時には本剤による治療を中断することが望ましい。なお、小手術時に本剤の用量を調節する必要はない。

(解説)

小手術時の注意は本剤の臨床試験で設定したガイダンスに基づいている。

NN7415-4311 試験¹において、本剤による定期投与中に7例が8件の小手術を受けた。様々な手術が行われたが、手術に関連する出血エピソードの発現回数は少なく、いずれも軽度／中等度に分類された。小手術による本剤の治療の変更はなかった。

8.5 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 患者に対し、全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 添付されている取扱説明書を必ず読むよう患者に指導すること。
- 患者又はその家族に対し、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すること。

(解説)

自己注射に関する基本的注意事項として設定した。本剤を患者が自己注射するにあたっては、患者が自己注射方法を十分に理解し、実施することが必要である。

また、自己注射を行う場合は、患者の居住地域における廃棄ルールに従って適切に器具を廃棄されるよう、指導すること。具体的な使用方法などを記載した取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 組織因子が過剰に発現している状態にある患者

組織因子が過剰に発現している状態(進行したアテローム性疾患、癌、控滅、敗血症、炎症病態等)では、本剤投与により血栓塞栓性事象又は播種性血管内凝固症候群(DIC)のリスクが高まる可能性がある。

(解説)

本剤投与により血栓塞栓性事象又は播種性血管内凝固症候群(DIC)のリスクが高まる可能性があることから、慎重に投与する必要がある。

コンシズマブの血中濃度が組織因子の過剰発現に影響されるかどうかについて検討したデータはない。

9.1.2 血栓塞栓性事象の既往又は危険因子を有する患者

治療上の有益性と危険性を十分考慮すること。[1.1、1.2、8.1、11.1.2 参照]

(解説)

「1. 警告内容とその理由」の項参照

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後7週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

(解説)

本剤の受胎能への影響は、カニクイザルを用いた26週間反復投与毒性試験¹⁵において評価し、生殖器官への影響は認められなかった。一方、本剤の過剰な薬理作用に起因する血栓により流産の懸念がある^{16,17}ことから、本剤の次世代(胚・胎児及び出生児)への影響を、正常な動物を用いて評価することは困難と判断し、生殖発生毒性試験は実施しなかった。本剤は標的介在性の薬物動態による影響を受けるため、血漿中消失半減期が患者ごとに異なる可能性があり、意味のある消失半減期の平均値の算出が困難であるが、第Ⅲ相臨床試験において、投与終了後7週間の安全性フォローアップを実施し、問題のないことが確認できたことから、7週間と設定した。

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般に、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

(解説)

本剤の生殖発生毒性試験は実施しておらず、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であることから、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。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは母乳に分泌されることが知られている。

(解説)

本剤における乳汁移行に関する非臨床試験、ならびにヒトでの乳汁移行及びヒトの哺乳中の児への影響に関する検討は実施していない。

(7)小児等

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

12歳以上の患者への投与については、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすくなることから、設定した。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

そう痒、全身性蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

タンパク製剤に対する過敏症反応は、軽度なものから生命を脅かすような重度のものまで、様々なアレルギー免疫反応をきたすことがある。臨床試験(NN7415-4159⁷、NN7415-4310⁴、NN7415-4255³、NN7415-4311¹)において、ショック、アナフィラキシーは報告されていない(2022年3月10日現在)が、他のタンパク製剤と同様に、本剤においても発現する可能性があることから設定した。

11.1.2 血栓塞栓性事象 (0.8%)

観察を十分に行い、血栓塞栓性事象が疑われる場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、8.1、9.1.2 参照]

(解説)

「1. 警告内容とその理由」の項参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	頻度不明
免疫系障害		過敏症	
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位蕁麻疹、注射部位血腫、注射部位そう痒感、注射部位内出血及び注射部位腫脹等)(17.3%)		
臨床検査	プロトロンビンフラグメント1・2増加	フィブリンDダイマー増加	

(解説)

副作用発現頻度は、日本人が参加した本剤の第III相試験成績(NN7415-4311試験¹期間全体(本剤の用法・用量に関係なく、本剤による治療を受けた被験者における治療期間全体)のデータ[主要解析のcut-off(2021年12月27日)まで])に基づき設定した。

血栓症、肥満、癌、感染症、炎症性疾患及び肝疾患などの様々な状態に加えて、最近実施された手術や加齢によってもD-ダイマー濃度の増加が認められることがあるが、臨床試験にて報告されたフィブリンDダイマー及びプロトロンビンフラグメント1・2の血中濃度とコンシズマブの血中濃度の間には正の相関関係があり、本剤の止血効果を示唆していた。

フィブリノゲン、アンチトロンビン及び血小板に臨床的意義のある変化は認められなかった。

◆国際共同第III相臨床試験(NN7415-4311試験²)にて報告された副作用頻度一覧

=全症例=

MedDRA: Version 24.1

試験症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
127	33	26.0	103
器官別大分類 基本語		例数(%)	件数
一般・全身障害および投与部位の状態		22 (17.3)	42
注射部位紅斑		9 (7.1)	13
注射部位蕁麻疹		3 (2.4)	7
注射部位血腫		3 (2.4)	5
注射部位そう痒感		3 (2.4)	4

注射部位内出血	2 (1.6)	5
注射部位反応	2 (1.6)	2
注射部位腫脹	2 (1.6)	2
注射部位出血	1 (0.8)	1
注射部位硬結	1 (0.8)	1
注射部位疼痛	1 (0.8)	1
注射部位発疹	1 (0.8)	1
臨床検査	10 (7.9)	26
プロトロンビンフラグメント1・2増加	7 (5.5)	12
フィブリンDダイマー増加	6 (4.7)	11
血中フィブリノゲン減少	1 (0.8)	1
C-反応性蛋白増加	1 (0.8)	1
線維素溶解	1 (0.8)	1
神経系障害	3(2.4)	19
片頭痛	1 (0.8)	12
前兆を伴う片頭痛	1 (0.8)	4
前兆	1 (0.8)	1
浮動性めまい	1 (0.8)	1
頭痛	1 (0.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.6)	6
関節痛	1 (0.8)	4
筋骨格硬直	1 (0.8)	1
変形性脊椎症	1 (0.8)	1
胃腸障害	2 (1.6)	3
腹痛	1 (0.8)	1
吐血	1 (0.8)	1
メレナ	1 (0.8)	1
免疫系障害	2 (1.6)	2
過敏症	2 (1.6)	2
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	2
そう痒症	1 (0.8)	2
心臓障害	1 (0.8)	1
うっ血性心筋症	1 (0.8)	1
眼障害	1 (0.8)	1
硝子体浮遊物	1 (0.8)	1
腎および尿路障害	1 (0.8)	1
腎梗塞	1 (0.8)	1

注:試験期間全体(本剤の用法・用量に関係なく、本剤による治療を受けた被験者における治療期間全体)のデータ[主要解析の cut-off (2021年12月27日)まで]

＝日本人症例＝

MedDRA: Version 24.1

試験症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
6	4	66.7	9
器官別大分類		例数(%)	件数
基本語			
一般・全身障害および投与部位の状態		3 (50.0)	3
注射部位反応		1 (16.7)	1
注射部位腫脹		1 (16.7)	1
注射部位蕁麻疹		1 (16.7)	1
臨床検査		2 (33.3)	6
プロトロンビンフラグメント1・2増加		2 (33.3)	4
フィブリンDダイマー増加		1 (16.7)	2

注:試験期間全体(本剤の用法・用量に関係なく、本剤による治療を受けた被験者における治療期間全体)のデータ[主要解析の cut-off (2021年12月27日)まで]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤存在下で、プロトロンビン時間に基づく凝固法により FVII 活性が高く測定される。

(解説)

FVII 活性を FVII 凝固一段法で測定したところ、コンシズマブ存在下で FVII の回収率の上昇が認められた。この測定は、TF の添加で開始される。これにより、TF/FVIIa 複合体が形成され、FX を FXa に活性化し、最終的に血栓形成に至る。この FXa は血漿中に存在する TFPI による阻害を受けやすい。コンシズマブにより TFPI が阻害されると、コンシズマブが存在しない試料と比較して、血漿中の持続的な FXa 活性によって血栓形成が強化され、プロトロンビン時間に影響を与える。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は無色～微黄色の澄明～僅かに濁った液であり、半透明の微粒子が認められることがある。薬液が変色している場合には、本剤を使用しないこと。

(解説)

「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照

本剤は半透明のごく小さい粒子が一時的に認められることがあるが、この粒子はコンシズマブのタンパク質から成るものであり、本剤の品質、効力、安全性やペン型注入器の性能に影響はないと考える。ただし、薬液の変色を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

(解説)

本剤と注射針の装着時に、万一、液漏れが認められた場合には、新しい注射針に取り替えること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与时

本剤は、JIS T 3226-2 に準拠した 32G・4 mm の A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルプラスで行っている。針の長さが 4 mm を超える A 型専用注射針を使用する場合や子供又は瘦躯患者が使用する場合は、筋肉内注射を避けるための処置(皮膚をつまんだ状態で注射するなど)を指導すること。

(解説)

本剤は皮下投与の製剤であり、筋肉内注射を含む他の投与経路での有効性及び安全性は検討していない。

14.2.2 投与部位

腹部又は大腿部に皮下注射すること。注射箇所は毎回変更すること。皮膚が敏感な部位、あざ、発赤又は硬結が認められる部位あるいはほくろや傷がある部位には投与しないこと。

(解説)

腹部又は大腿部に皮下注射すること。

同一箇所への繰り返し投与により、注射部位硬結等の発現のおそれがある。注射箇所は毎回変更すること。

皮膚が敏感な部位、あざ、発赤又は硬結が認められる部位、ほくろや傷がある部位には投与しないこと。

14.2.3 その他

(1) 本剤に薬液を補充しないこと。

(2) 本剤は製剤ごとに 1 人の患者が使用し、複数の患者と共有しないこと。

(3) 他の医薬品と混合しないこと。

(解説)

(1)本剤に薬液を補充しないこと。

(2)注射時にカートリッジ内へ血液などが逆流することがある。感染のリスクを考慮し、1 本の製剤を複数の患者で共用しないこと。

(3)本剤と他の薬剤を混合しないこと。他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがある。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 使用開始後は冷蔵庫又は室温(30℃以下)で保管し、4週以内に使用すること。

(解説)

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

14.3.2 汚染、感染及び液漏れ防止のため、注射針を付けたまま保管せず、注射の後は毎回注射針を廃棄すること。

(解説)

注射の後は毎回注射針を廃棄し、新しい注射針を注射の直前に付けること。

注射針を本剤に装着したままの状態、携帯もしくは保管した場合、カートリッジ内の薬液汚染や感染の原因となる可能性がある。また、薬液が針先から漏れるおそれがある。

注射針の複数回使用により針の強度が低下し、破損などによる針先の変形により、痛みの原因となることがある。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療期間[4159試験:11週間、4255試験及び4310試験(76週間以上)ならびに4311試験(32週間以上)]中、本剤による治療を受けた185例中47例(25%)で抗コンシズマブ抗体の発生が認められた。このうち12例(6.5%)で*in vitro*中和抗コンシズマブ抗体が陽性であった。*in vitro*中和抗コンシズマブ抗体が発生した1例において、遊離TFPI濃度がベースライン値まで戻った。

(解説)

他の全ての治療薬と同様に、本剤に対する抗薬物抗体の産生は、有効性や安全性に影響を及ぼす可能性がある。

NN7415-4310試験⁴において*in vitro*中和抗コンシズマブ抗体が発生した1例では、遊離TFPI濃度がベースライン値まで戻ったが、出血パターン(出血イベントの出現頻度及び出現時期)の明らかな悪化は認められなかった。

しかしながら、臨床試験で複数例に中和抗体が認められていること、また、本剤の臨床経験は限られていることから、抗体発生については、注意が必要である。

15.1.2 免疫寛容導入療法と本剤を併用した際の安全性及び有効性は確立していない。

(解説)

免疫寛容導入療法と本剤を併用した経験はない。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁸

試験項目	動物種/系統等	例数/群	投与期間 投与経路	投与量 投与方法	試験成績
Fc受容体への結合性 (<i>in vitro</i>)	ヒト精製タンパク質	N/A	N/A	N/A	コンシズマブはFc領域で生理学的にヒトFc受容体に結合し、Fab領域の寄与は認められなかった。
ADCC誘導能 (<i>in vitro</i>)	ヒトPBMC由来のTFPI発現標的細胞	N/A	N/A	適用濃度: 0.64 ng/mL～250 µg/mL	TFPI発現細胞におけるADCC誘導能は示さなかった。
補体への結合性 (<i>in vitro</i>)	ヒト精製タンパク質	N/A	N/A	N/A	TFPI-コンシズマブ複合体はヒトC4に結合しなかった。
血液細胞への結合性 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血液細胞	N/A	N/A	適用濃度: 6 pg/mL～300 µg/mL	ヒト顆粒球、単球、リンパ球、血小板及び赤血球のいずれのサブセットにも結合しなかった。
サイトカイン測定/ 尿検査/ 心血管系/ 呼吸器系/ 中枢神経系機能	サル/ カニクイザル	雌雄 各5	皮下又は 静脈内 13週間	皮下:0、1、10、 50 mg/kg (1日1回) 静脈内:200 mg/kg (週1回)	サイトカイン、尿検査、中枢神経系(行動及び活動性)、呼吸器系、又は心血管系(血圧及びECG)への影響は認められなかった。
尿検査/ 心血管系機能	サル/ カニクイザル	雌雄 各3～5	皮下 52週間	0、0.5、1、9 mg/kg (1日1回)	尿検査又はECGへの影響は認められなかった。

N/A:該当なし、PBMC:末梢血単核細胞、ADCC:抗体依存性細胞傷害、ECG:心電図、C4:補体第4成分

(3) その他の薬理試験^{19,20,21}

試験項目	動物種/系統等	例数/群	投与期間 投与経路	投与量 投与方法	試験成績
内皮細胞からのTFPIの遊離 (<i>in vitro</i>)	ヒト内皮細胞株 (ECV304細胞)	N/A	N/A	適用濃度: 10、100、1000 nmol/L	1000 nmol/Lの濃度でTFPIの2倍程度の遊離が認められた。この作用はヘパリン又は抗TFPI Kunitzドメイン3(K3)抗体による作用よりも弱かった。
APC及びATに及ぼす影響 (<i>in vitro</i>)	ヒト臍帯静脈内皮細胞株 (HUVEC細胞)	N/A	N/A	適用濃度: 50、250 µg/mL	トロンボモジュリン結合型トロンビンによるAPCの生成及びATの阻害作用に影響を及ぼさなかった。
rFVIIa又はaPCCとの薬力学的薬物相互作用 (<i>in vitro</i> 及び <i>ex vivo</i>)	ヒト血友病A患者血漿(<i>in vitro</i>) NN7415-4310試験及びNN7415-4255試験でコンシズマブの投与を受けた患者血漿(<i>ex vivo</i>)	N/A	N/A	適用濃度: <i>in vitro</i> 1、3、10、30、 100 nmol/L (rFVIIa: 25、75 nmol/L又はaPCC: 0.5、1 U/mL) <i>ex vivo</i> (rFVIIa: 25、75 nmol/L又はaPCC: 0.25、0.5、1	トロンビン生成試験のデータから、コンシズマブとrFVIIa又はaPCCとの薬物相互作用が示された。併用作用は主に相加的であり、得られた作用の総計に占める相乗作用の割合は最大40%であった。

試験項目	動物種/系統 等	例数/群	投与期間 投与経路	投与量 投与方法	試験成績
				U/mL)	
rFVIIaとの薬力学的薬物相互作用	ウサギ (抗体誘発血友病Aの爪上皮出血モデル)	雌6~8	静脈内	0.25、1、2 mg/kg (rFVIIa: 0、 1、3、9 mg/kg)	rFVIIaの相加作用又は相乗作用を示す徴候は認められなかった。さらに、投与後1時間の観察期間中、血小板数の減少などの毒性に関連する徴候は認められなかった。
rFVIII又はrFIXとの薬力学的薬物相互作用 (<i>in vitro</i> 及び <i>ex vivo</i>)	ヒト血友病A/B患者血漿(<i>in vitro</i>) 4255試験でコンシズマブの投与を受けた患者血漿(<i>ex vivo</i>)	N/A	N/A	適用濃度: <i>in vitro</i> 10、30、100 nmol/L (rFVIII又はrFIX: 0.25、0.5、1 IU/mL) <i>ex vivo</i> (rFVIII: 0.5、 1、1.5 IU/mL)	トロンビン生成試験のデータから、コンシズマブとrFVIII又はrFIXとの薬物相互作用が示された。コンシズマブとrFVIII又はrFIXの併用作用は主に相加的であり、得られた作用の総計に占める相乗作用の割合は最大22%であった。

N/A: 該当なし、APC: 活性化プロテインC、AT: アンチトロンビン、rFVIIa: 活性化血液凝固第VII因子

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²²

動物種/系統	投与経路	投与量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)
サル/カニクイザル	静脈内	2、20	> 20
サル/カニクイザル	静脈内 14日後に2回目投与	0、0.1、0.5、1	> 1
サル/カニクイザル	皮下 14日毎に用量漸増	2 / 20 / 80 20 / 80 / 160 80 / 160 / 200	> 200

(2) 反復投与毒性試験²²

動物種/系統 例数/群	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 [臨床曝露量比]	試験成績
サル/ カニクイザル 雌雄各3	静脈内 4週間 週1回	0、30	30 mg/kg/週	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT及びD-ダイマー濃度の増加。 投与に関連した有害変化は認められなかった。
	皮下 4週間 1日1回	3、9	9 mg/kg/日	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT及びD-ダイマー濃度の増加。 投与に関連した有害変化は認められなかった。
サル/ カニクイザル 雌雄各3	静脈内 13週間 週1回 +休薬11週	200	< 200 mg/kg/週	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT及びD-ダイマー濃度の増加。 有害変化として、肺の血栓及び血管変化*。
	皮下 13週間 1日1回 +休薬11週	0、1、10、50	1 mg/kg/日	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT及びD-ダイマーの増加。 有害変化として、肝臓、肺及び心臓の血栓、肺の血管変化*。
サル/ カニクイザル 雌雄各3	静脈内 26週間 週1回 +休薬13週	30	< 30 mg/kg/週	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT及びD-ダイマー濃度の増加。 有害変化として、肺、心臓及び注射部位における血栓、脳脈絡叢及び肺における血管変化*。
	皮下 26週間 1日1回	0、3、9	< 3 mg/kg/日	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT及びD-ダイマー濃度の増加。 有害変化として、一般状態の悪化、肺、精巣上

動物種/系統 例数/群	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 [臨床曝露量比]	試験成績
	+休薬13週			体、胸腺、肝臓及び注射部位における血栓、肺、脳脈絡叢及び注射部位における血管変化*。
サル/ カニクイザル 対照群:雌雄 各3 投与群:雌雄 各5	皮下 52週間 1日1回	0、0.5、1、9	0.5 mg/kg/日 [71]	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT及びD-ダイマー濃度の増加。血小板の減少、PT及びAPTTの延長。 有害変化として、心臓、肝臓、肺、脾臓、精巣上体及びリンパ節における血栓ならびに肺、脳脈絡叢及び注射部位における限局性の血管変化*。

[]内:第Ⅲ相臨床試験(NN7415-4311試験)でコンシズマブを1日1回皮下投与したときのヒトにおける平均曝露量(C_{max}:1,167 ng/mL)に対する比

*:限局性の血管変化は、ADAの発生により生じる細胞組織への免疫複合体沈着により引き起こされたものであり、免疫複合体の生成が動物の生理的な免疫複合体のクリアランス容量を超えた場合に観察された。動物試験は、一般的にヒト治療用タンパク質製剤に対する免疫反応の予測性が乏しいことが認識されている。患者にはコンシズマブのようなヒト化IgG4モノクローナル抗体に対する免疫反応は低いことが予想され、また、毒性試験の動物と比較してより低い濃度で曝露されることから、ヒトではクリアランス容量を超える免疫複合体形成のリスクは低いと考えられる。

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性^{23,24}

試験項目	動物種/系統 等	例数/ 群	投与期間 投与経路	投与量 投与方法	試験成績
組織交差反応性 (<i>ex vivo</i>)	ヒト及びカニクイザル組織パネル	N/A	N/A	適用濃度: 1、10 µmol/L	コンシズマブによる結合は、TFPIの発現が既知の組織(内皮細胞、単核球及び紡錘細胞)で認められた。 ヒトとカニクイザル細胞組織における結合の類似性が確認された。
rFVIIaとの薬物相互作用毒性試験	サル/ カニクイザル	雌雄 各3	皮下 1日1回 4週間	0 (Day 1-28)、 9 (Day 1-4) → 1 (Day 5-28) rFVIIa: 1 (溶媒 対照群 Day 28)、0.25、 0.5、1 mg/kg (Day 28に2時間 間隔で静脈内投 与)	定常状態のコンシズマブ濃度は、rFVIIaの薬物動態に影響を及ぼさなかった。 血栓又はその他の過剰な凝固に関連した一般状態変化も含め、投与に関連した毒性は認められなかった。コンシズマブ又はrFVIIa投与は、両薬物が存在するとき相加的傾向のある血液凝固系の活性化を示唆するTAT及びD-ダイマーの増加を誘発した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 :

- アレモ[®]皮下注15mg : 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
アレモ[®]皮下注60mg : 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
アレモ[®]皮下注150mg : 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
アレモ[®]皮下注300mg : 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分 :

- コンシズマブ(遺伝子組換え) : 該当しない

2. 有効期間

24ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。また、熱及び光を避けて保管し、直射日光下での保管は避けること。

(解説)

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

- 患者向医薬品ガイド:あり
- くすりのしおり:あり
- その他の患者向け資材
「アレモ[®]使用中に注意していただきたいこと」及び「連絡カード」
(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「X III. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

該当なし

7. 国際誕生年月日

2023年3月10日(カナダ)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アレモ [®] 皮下注15mg	2023年9月25日	30500AMX00276000	2023年11月22日	-
アレモ [®] 皮下注60mg		30500AMX00277000		-
アレモ [®] 皮下注150mg		30500AMX00281000	2024年 2月16日	
アレモ [®] 皮下注300mg		30500AMX00278000	-	-

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年(2023年9月25日から2033年9月24日)

12. 投薬期間制限に関する情報

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2024年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アレモ [®] 皮下注15mg	6343458G1020	6343458G1020	199268701	629926801
アレモ [®] 皮下注60mg	6343458G2026	6343458G2026	199269401	629926901
アレモ [®] 皮下注150mg	6343458G3022	6343458G3022	199270001	629927001
アレモ [®] 皮下注300mg	-	-	-	-

14. 保険給付上の注意

令和5年11月21日付保医発1121第1号厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(6) アレモ皮下注15mg、同皮下注60mg及び同皮下注150mg

- ① 本製剤の使用に当たっては、血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有することの確認が前提であり、インヒビター力価の測定された年月日及び力価を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。
- ② 本製剤はコンシズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ③ 本製剤は注入器付の製品であるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

X I. 文献

1. 引用文献一覧

1	社内資料: 第Ⅲ相臨床試験 (NN7415-4311 試験)
2	社内資料: 第Ⅲ相臨床試験 (NN7415-4307 試験)
3	社内資料: 第Ⅲ相臨床試験 (NN7415-4255 試験)
4	社内資料: 第Ⅲ相臨床試験 (NN7415-4310 試験)
5	社内資料: 第Ⅰ相臨床試験 (NN7415-3813 試験)
6	社内資料: 第Ⅰ相臨床試験 (NN7415-3981 試験)
7	社内資料: 第Ⅰ相臨床試験 (NN7415-4159 試験)
8	社内資料: 第Ⅲ相臨床試験 (NN7415-4311 試験) (2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3)
9	Hilden, I., et al.: Blood, 2012; 119: 5871-8 (PMID:22563084)
10	社内資料: 作用機序 (2023年9月25日承認、CTD 2.4.2.1)
11	社内資料: 効力を裏付ける試験 (2023年9月25日承認、CTD 2.4.2.3、2.6.2.2)
12	Waters E.K., et al.: Haemophilia. 2017; 23: 769-76 (PMID:28594458)
13	社内資料: 薬物動態モデリングの要約 (2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3)
14	社内資料: 第Ⅰ相臨床試験 (NN7415-3986 試験)
15	社内資料: 単回及び反復投与毒性試験 (2023年9月25日承認、CTD 2.4.4.1)
16	Meroni P. L., et al. Nat. Rev. Rheumatol. 2011; 7: 330-339 (PMID:21556027)
17	Sotiriadis A., et al. Obstet. Gynecol. 2007; 109: 1146-55 (PMID:17470597)
18	社内資料: 安全性薬理試験 (2023年9月25日承認、CTD 2.4.2.5、2.6.2.4、2.6.3.4)
19	社内資料: 副次的薬理試験 (2023年9月25日承認、CTD 2.4.2.4、2.6.3.3)
20	社内資料: 薬力学的相互作用 (2023年9月25日承認、CTD 2.4.2.6、2.6.3.5)
21	Lauritzen B., et al. Haemophilia. 2019; 25: e379-82 (PMID:31609513)
22	社内資料: 単回及び反復投与毒性試験 (2023年9月25日承認、CTD 2.4.4.1)
23	社内資料: その他の毒性試験 (2023年9月25日承認、CTD 2.4.3.6、2.4.4.6、2.4.4.7)
24	Lauritzen B., et al. J. Thromb. Haemost. 2019; 17: 460-9 (PMID:30614620)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年12月末日現在、カナダ、オーストラリア及びスイスで承認されているが、いずれの国でも未発売である。

カナダの添付文書/Product Monograph (2023年7月)

会社名	Novo Nordisk Inc	発売年	未発売
販売名	Alhemo	剤形規格	Solution for injection in a prefilled, multi-dose disposable pen 15mg (10mg/mL)、60mg (40mg/mL)、150mg (100mg/mL)、300mg (100mg/mL)
効能又は効果	<p>Alhemo (concizumab injection) is indicated for the treatment of adolescent and adult patients (12 years of age or older) with hemophilia A (congenital factor VIII [FVIII] deficiency) who have FVIII inhibitors or hemophilia B (congenital factor IX [FIX] deficiency) who have FIX inhibitors and require routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.</p> <p>There is limited clinical experience of Alhemo use in patients known to have mild or moderate hemophilia.</p> <p>1.1 Pediatrics</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pediatrics (aged 12 to less than 18 years): Based on the data submitted and reviewed by Health Canada, the safety and efficacy of Alhemo in adolescent patients aged 12 to less than 18 years of age has been established; therefore, Health Canada has authorized an indication for adolescent patients aged 12 to less than 18 years. The safety and efficacy of Alhemo has not been established in patients less than 12 years of age. <p>1.2 Geriatrics</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geriatrics (≥ 65 years of age): Clinical studies did not include a sufficient number of patients aged 65 years and over to determine if the overall benefit-risk profile of Alhemo is favourable in these patients. 		
用法及び用量	<p>4.1 Dosing Considerations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment should be initiated under the supervision of a health professional experienced in treatment of hemophilia and/or bleeding disorders. • Prior to initiation of Alhemo, patients should discontinue prophylactic treatment with bypassing agents. Treatment with recombinant activated Factor VII (rFVIIa) should be discontinued at least 12 hours before starting Alhemo and treatment with activated prothrombin complex concentrates (aPCC) should be discontinued at least 48 hours before starting Alhemo. • Hemophilia A patients with FVIII inhibitors should discontinue emicizumab 6 months before starting treatment with Alhemo. • Treatment should be initiated in a non-bleeding state. • Alhemo is intended for patients' self-administration or by a caregiver (e.g. parent) only after proper training by a health professional. • Intramuscular injections should be avoided and these may occur inadvertently, particularly in lean and younger patients where it is recommended to inject into a loosely-held skin-fold. <p>4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment</p> <p>The recommended Alhemo dosing regimen is a Day 1 loading dose of 1 mg/kg followed by an initial daily dose of 0.2 mg/kg, which is followed by an individualized daily maintenance dose according to the following schedule:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Day 1: a loading dose of 1 mg/kg once. • Day 2 and until individual maintenance dose setting (see below): once daily dosing of 0.20 mg/kg. 		

- 4 weeks after initiation of treatment: measurement of concizumab pre-dose plasma concentration by a validated concizumab enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) as determined by an accredited laboratory.
- Once the week 4 concizumab plasma concentration result is available the individual maintenance dose is set as indicated below in Table 1.

Table 1 Individual maintenance dose based on concizumab plasma concentration.

Concizumab plasma concentration	Once daily dose Alhemo
<200 ng/mL	0.25 mg/kg
200–4000 ng/mL	0.20 mg/kg
>4000 ng/mL	0.15 mg/kg

While Alhemo can be administered at any time point of the day, it is recommended to advise patients to inject at the same time each day, in order to prevent doses occurring too close together.

The individual maintenance dose should be established at the earliest convenience (after concizumab plasma concentration week 4 result is available) and no later than 6–8 weeks after initiation of treatment. The individual maintenance dose should only be determined in patients who adhere to their initial everyday dose. Patients who miss consecutive daily doses during this dose finding phase should inform their health professional so that a new 4 week uninterrupted daily dose period is established before plasma concizumab concentrations are measured.

In hemophilia study NN7415–4311 (explorer7), of the 97 patients who had a week 4 concizumab plasma concentration, 74.2% (n = 72) of patients remained on the 0.2 mg/kg daily dose, 24.7% (n = 24) of patients had their dose increased to 0.25 mg/kg per day, and 1.0% (n = 1) of patients had their dose decreased to 0.15 mg/kg.

For patients with a plasma concizumab concentration > 4000 ng/mL and who required a dose reduction to 0.15 mg/kg, a second concizumab concentration should be considered. Ideally, the second concizumab concentration should be taken 8 weeks after initiation of the lower dose to ensure patients reach steady-state. If the plasma concentration remains above 4000 ng/mL then the benefits of Alhemo should be evaluated versus the potential for an increased risk of thromboembolic events.

Additional concizumab plasma concentration measurements can also be taken after 8 weeks on the same maintenance dose according to the patient’s medical condition. For example, this should be considered if a patient experiences an increased bleeding frequency or acquires a comorbidity, which could affect their coagulation system or drug metabolism/excretion.

In some instances, a more frequent therapeutic type monitoring of plasma concizumab concentrations may be considered appropriate (semi-annual or annual) and this should be discussed in consultation with the patient.

Geriatrics (> 65 years of age)

No dose adjustments (besides individual maintenance dose setting) are recommended in patients ≥65 years of age.

Pediatrics (<12 years of age)

The efficacy and safety of Alhemo in children less than 12 years of age has not yet been established.

Patients with renal and hepatic insufficiency

No dose adjustments (besides individual maintenance dose setting) are required for patients with renal and hepatic impairment (see Clinical Pharmacology, Pharmacokinetics [10.3]). Patients with severe renal

impairment (eGFR \leq 30 mL/min/1.73 m²) and severe hepatic impairment (AST or ALT $>$ 3x ULN combined with total bilirubin $>$ 1.5x ULN) were not included in the clinical trials.

Guidance on the Use of Breakthrough Bleed Treatment

No dose adjustment of Alhemo should be done in case of breakthrough bleeds.

Health professionals should discuss with all patients and/or caregivers about the dose and schedule of bypassing agents to use, if required, while receiving Alhemo prophylaxis, including using the lowest possible effective dose to minimize the risk of thromboembolic events for mild and moderate bleeds, which includes a maximum aPCC dose of 100 U/kg within 24 hours. For severe bleeds, it may be necessary to follow the dosing scheme provided in the approved label for a bypassing agent but this should be based on clinical judgement taking into account the potential for life-threatening thromboembolic events.

Management in the perioperative setting

No dose adjustment of Alhemo is needed in case of minor surgeries.

For a major surgery, consult a health professional experienced in treatment of hemophilia and/or bleeding disorders. As there is no clinical experience in using Alhemo during major surgeries because it was not allowed in clinical trial protocols due to a potential for increased risks of thromboembolic events in these patients, it is generally recommended to pause Alhemo 4 days prior to a major surgery and resume at the normal daily maintenance dose (either 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg) 10–14 days after surgery, considering the overall clinical picture of the patient.

Following a major surgery, a patient may not achieve effective control of bleeds on Alhemo for at least two weeks after resuming therapy since it may take this long for concizumab plasma concentrations to reach the appropriate therapeutic levels. Consult the product monographs for bypassing agents for their instructions of use in hemophilia patients following major surgeries.

Immune tolerance induction (ITI)

The safety and efficacy of Alhemo in patients receiving ongoing immune tolerance induction have not been established.

Calculation of dose

The dose (in mg) is calculated as follows:

Patient body weight (kg) x dose (1, 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg) = total amount (mg) of Alhemo to be administered.

The dose is dialled at increments of

- 0.1 mg on the 15 mg/1.5 mL (10 mg/mL) pen (blue),
- 0.4 mg on the 60 mg/1.5 mL (40 mg/mL) pen (brown), and
- 1.0 mg on the 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) and 300 mg/3 mL (100 mg/mL) pens (gold).

The health professional should assist the patient in rounding off and identifying the appropriate injectable dose on the pen. Ideally, patients should be prescribed and use a pen that can deliver the required daily maintenance dose in one injection.

4.4 Administration

- Alhemo is available in a pre-filled pen designed to be used with NovoFine® 32G TIP ETW or NovoFine® Plus needles with a gauge of 32 and a length of 4 mm. The pen contains multiple doses.

	<ul style="list-style-type: none"> • Administer Alhemo by subcutaneous injection to the abdomen or thigh with rotation of injection site every day. Subcutaneous injections should not be given in areas where the skin is tender, bruised, red or hard, or areas where there are moles, scars, or stretch marks. • Always use a new needle for each injection. • Alhemo is a clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow solution. Translucent particles of protein are acceptable. Do not use if the solution is discoloured or contains solid foreign particles. • Alhemo may be self-administered or administered by a caregiver after appropriate training by a healthcare provider and after reading the instructions for use. • Each Alhemo prefilled pen is for use by a single patient. An Alhemo pen must not be shared between patients, even if the needle is changed. • Intramuscular injections should be avoided and these may occur inadvertently, particularly in lean and younger patients where it is recommended to inject into a loosely-held skin-fold. <p>4.5 Missed Dose</p> <p>It is important that each patient adheres to their daily dosing regimen (see Warnings and Precautions [7], General).</p> <p><u>Missed Doses Before the Maintenance Dose has been Determined</u></p> <p>Patients who miss doses prior to measurement of their week 4 concizumab plasma concentration are at risk of not having a proper maintenance dose determined. Patients should resume treatment as soon as possible and inform their health professional so a new uninterrupted 4-week dosing period is started prior to measuring concizumab plasma concentrations.</p> <p><u>Missed Doses After the Maintenance Dose has been Determined</u></p> <p>The following dosing guidelines based on PopPK modeling could apply ONLY when a patient has forgotten to or neglected to take their once daily maintenance dose. This does not apply to patients who have missed doses for other reasons (e.g. surgery).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 missed daily dose: the patient should resume the daily maintenance dose without an additional dose, • 2 to 6 missed consecutive daily doses: the patient should contact their health professional right away. While concizumab can be resumed at the maintenance dose, after careful consideration of the clinical picture, the patient may take the daily dose twice (as two separate injections each corresponding to a daily dose), and then continue taking the daily maintenance dose the next day. The double dose can be administered under the supervision of a health professional. • 7 or more missed consecutive daily doses: the patient should contact their health professional right away. The patient may need to receive a new loading dose before continuing their daily maintenance dose the next day, after careful consideration of the clinical picture. <p>For missed doses due to other reasons (e.g. surgery), the patient should follow the instructions in the product monograph (see Recommended Dose and Dosage Adjustment [4.2]) or resume the daily maintenance dose as instructed by their health professional.</p> <p>When in doubt, the patient should contact their health professional.</p>
--	---

オーストラリアの添付文書/Product Information (2023年7月)

会社名	Novo Nordisk Pharmaceuticals Pty Ltd	発売年	未発売
販売名	Alhemo	剤形規格	皮下注射用液剤 15mg/1.5mL (10mg/mL) プレフィルドペン 60mg/1.5mL (40mg/mL) プレフィルドペン

			150mg/1.5mL (100mg/mL) プレフィルドペン 300mg/3mL (100mg/mL) プレフィルドペン																				
効能又は効果	Alhemo is indicated where prophylaxis is required to prevent or reduce the frequency of bleeding in patients at least 12 years of age who have haemophilia B (congenital factor IX [FIX] deficiency) with FIX inhibitors.																						
用法及び用量	<p>Dosage</p> <p>Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in treatment of haemophilia and/or bleeding disorders. Initiate concizumab in a non-bleeding state, and after discontinuing treatment with bypassing agents. Discontinue rFVIIa at least 12 hours before starting concizumab therapy. Discontinue aPCC at least 48 hours before starting concizumab therapy. The recommended dosing regimen is summarised in Table 1.</p> <p>Table 1 Recommended dosing regimen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment day</th> <th>Dose phase</th> <th>Concizumab dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 1</td> <td>Loading dose</td> <td>1 mg/kg SC once</td> </tr> <tr> <td>Day 2 until determination of individual maintenance dose</td> <td>Initial maintenance dose</td> <td>0.20 mg/kg SC daily</td> </tr> <tr> <td>From determination of individual maintenance dose onwards</td> <td>Individual maintenance dose</td> <td>(chosen based on Table 2) SC daily</td> </tr> </tbody> </table> <p>SC = subcutaneous</p> <p><u>Determination of individual maintenance dose:</u></p> <p>Measure trough plasma concizumab concentration 4 weeks after initiation of treatment by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) and use this to determine an individual maintenance dose, based on Table 2. This should take place as soon as possible once the trough plasma concizumab concentration result is available, and no later than 8 weeks after initiation of treatment.</p> <p>Table 2 Guide for determination of individual maintenance dose</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trough plasma concizumab concentration</th> <th>Individual maintenance dose (once daily, subcutaneous)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><200 ng/mL</td> <td>0.25 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>200–4000 ng/mL</td> <td>0.20 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>>4000 ng/mL</td> <td>0.15 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Dose calculation using patient weight</u></p> <p>The total dose (in mg) to be administered daily is calculated as follows: Patient body weight (kg) x dose per kilogram (1, 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg) = total dose (mg) of Alhemo. The dose is dialled at increments of</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.1 mg on the 15 mg/1.5 mL (10 mg/mL) pen (blue), • 0.4 mg on the 60 mg/1.5 mL (40 mg/mL) pen (brown), and • 1.0 mg on the 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) and 300 mg/3 mL (100 mg/mL) pens (gold). <p>When commencing treatment, a healthcare professional must assist the patient in rounding off the daily dose calculation and identifying the appropriate injectable dose increment on the pen.</p> <p>See section 6.5 Nature and contents of container for guidance on the patient body weight range that each of the four product strengths is able to accommodate.</p>			Treatment day	Dose phase	Concizumab dose	Day 1	Loading dose	1 mg/kg SC once	Day 2 until determination of individual maintenance dose	Initial maintenance dose	0.20 mg/kg SC daily	From determination of individual maintenance dose onwards	Individual maintenance dose	(chosen based on Table 2) SC daily	Trough plasma concizumab concentration	Individual maintenance dose (once daily, subcutaneous)	<200 ng/mL	0.25 mg/kg	200–4000 ng/mL	0.20 mg/kg	>4000 ng/mL	0.15 mg/kg
Treatment day	Dose phase	Concizumab dose																					
Day 1	Loading dose	1 mg/kg SC once																					
Day 2 until determination of individual maintenance dose	Initial maintenance dose	0.20 mg/kg SC daily																					
From determination of individual maintenance dose onwards	Individual maintenance dose	(chosen based on Table 2) SC daily																					
Trough plasma concizumab concentration	Individual maintenance dose (once daily, subcutaneous)																						
<200 ng/mL	0.25 mg/kg																						
200–4000 ng/mL	0.20 mg/kg																						
>4000 ng/mL	0.15 mg/kg																						

Duration of treatment

Alhemo is intended for ongoing prophylaxis and usage is expected to be long-term.

Dose timing

Alhemo can be administered at any time of day. Administering it at the same time each day is not necessary, however, doing so (as part of a patient's habitual daily routine) may make it easier to keep track of dosing and minimise the risk of missed doses.

Missed doses/dose interruption

When dosing is interrupted, serum levels fall precipitously due to target-mediated drug disposition (see section 5.2 Pharmacokinetic properties). Based on modelling, efficacy is reduced within 1-2 days of stopping for some patients and is abrogated for most patients within a week.

If a dose is missed, do not administer extra Alhemo: instead, resume the maintenance dose. If more than one dose was missed, efficacy may be compromised. Depending on the duration of interruption, it takes up to 2 weeks after resuming for efficacy to be restored. The use of re-loading doses has not been studied. During periods of possible reduced efficacy due to interrupted/missed dosing, patients should avoid activities associated with an increased risk of bleeding.

Management in the perioperative setting

No dose adjustment of Alhemo is needed in case of minor surgeries.

There is no data regarding the use of Alhemo in proximity to major surgery, as patients requiring such had their treatment paused in clinical studies. If major surgery is required, consult a physician experienced in treatment of haemophilia and/or bleeding disorders regarding concizumab dosing. As there is no experience, it is generally recommended to pause concizumab at least 4 days prior to major surgery, and restart 10-14 days post-surgery at the same maintenance dose as prior to surgery (with no loading dose). Based on PK modelling, concizumab concentration is expected to reach close to pre-pause steady-state levels after approximately 2 weeks. Timing of reintroduction of concizumab should take into account the overall clinical picture of the patient, including presence of post-surgical thromboembolic risk factors, use of other haemostatic products and other concomitant medications.

Method of administration

Alhemo is for subcutaneous use only.

Alhemo comes in a ready-to-administer pre-filled pen. Needles are not included (see section 6.5 Nature and contents of container). Each Alhemo pen is for use by a single patient. An Alhemo pen must not be shared between patients, even if the needle is changed.

Alhemo should appear clear to slightly opalescent, and colourless to slightly yellow. It may contain translucent (colourless) to white particles of protein. The protein particles are less than 0.5 mm in size. Do not use if the solution is discoloured or contains any other solid foreign particles.

The flow of the Alhemo pen should be checked before each injection (see the pen device instructions for use).

Alhemo may be self-administered, or administered by a caregiver, after receiving appropriate training by a healthcare professional and carefully reading the Instructions for Use. Always use a new needle for each injection.

Administer Alhemo by subcutaneous injection to the abdomen or thigh with rotation of injection site every day. Do not inject in areas where the skin is tender, bruised, red or hard, or where there are moles or

	<p>scars.</p> <p>Children and very lean patients may be at higher risk of intramuscular injection. Educate patients and caregivers on injection techniques that minimise the risk of intramuscular injection, such as injecting into a loosely-held skinfold.</p> <p>During treatment with Alhemo, other medicinal products for subcutaneous administration should, preferably, be injected at different anatomical sites.</p> <p>Dose adjustment in special populations</p> <p><u>Intrinsic factors</u></p> <p>There are no changes to the recommended dosing regimen (see Table 1) based on renal function, hepatic function or age (see section 5.2 Pharmacokinetic properties).</p> <p><u>Management of breakthrough bleeds</u></p> <p>Discuss the management of breakthrough bleeds with the patient and/or caregiver prior to commencing concizumab.</p> <p>Do not adjust the dose of Alhemo if a breakthrough bleed occurs.</p> <p>Bypassing agents (such as rFVIIa or aPCC) can be used to treat breakthrough bleeds during concizumab therapy: the dose and duration of bypassing agent should be based on the location and severity of the bleed.</p> <p>For mild and moderate bleeds that require treatment with a bypassing agent, use the lowest possible effective dose to minimise the risk of thromboembolic events. In addition, do not exceed an aPCC dose of 100 U/kg body weight within 24 hours.</p> <p>For severe bleeds, exercise clinical judgement in the use of bypassing agents according to their Product Information, taking into account the potential for life-threatening thromboembolic events.</p>
--	---

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、オーストラリアとは現在のところ効能又は効果に関する承認状況が異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制
用法及び用量	<p>通常、12歳以上の患者には、1日目に負荷投与としてコンシズマブ(遺伝子組換え)1mg/kgを皮下投与する。2日目以降は維持用量として1日1回、0.20mg/kgを皮下投与する。</p> <p>なお、0.20mg/kgの投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15mg/kgに減量又は0.25mg/kgに増量できる。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等への投与に関する情報

カナダの添付文書 (Product Monograph) (2023年7月)	<p>7.1.1 Pregnant Women</p> <p>There are no clinical studies of Alhemo use in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with Alhemo as most patients treated with Alhemo are male. It is not known whether Alhemo can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Alhemo should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risk to the fetus.</p> <p>7.1.2 Breast-feeding</p> <p>There is no information regarding the presence of Alhemo in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG is known to be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the</p>
--	--

	mother's clinical need for and any potential adverse effects on the breastfed infant from Alhemo or from the underlying maternal condition.
--	---

<p>オーストラリアの添付文書/Product Information (2023年7月)</p>	<p>Effects on fertility</p> <p>There are no available clinical data on the effect of concizumab on fertility, and no specific fertility studies have been conducted with concizumab in animals.</p> <p>Surrogate endpoints relating to fertility were examined in a general toxicity study in cynomolgus monkeys. In a 26-week toxicity study in sexually mature male and female cynomolgus monkeys with subcutaneous doses up to 9 mg/kg/day (corresponding to 3400-fold the human exposure, based on AUC_{0-24h}), concizumab did not affect testicular size, sperm count, sperm motility, sperm morphology or menstrual cycle duration, and did not cause any microscopic changes in the male or female reproductive organs.</p> <p>Use in pregnancy - Pregnancy Category D</p> <p>Based on its mechanism of action and animal data, concizumab could harm a fetus if administered during pregnancy.</p> <p>TFPI, which concizumab targets, is critical for embryofetal development, and its knockout in mice is associated with embryofetal lethality. As an IgG antibody, placental transfer of concizumab is expected, increasing in a linear fashion as pregnancy progresses. Specific animal reproduction studies have not been conducted with concizumab. There are no available clinical data on concizumab use in pregnancy.</p> <p>Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of concizumab. Advise patients who are pregnant, and females of reproductive potential, of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with concizumab and until 7 weeks after the last dose.</p> <p>Use in lactation</p> <p>There is no data regarding the presence of concizumab in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Human IgG is known to be present in human milk and concizumab is an IgG antibody. Because of the potential for adverse effects on a breastfed child, patients should not breastfeed during treatment and for 7 weeks after the last dose of concizumab.</p>
---	--

本邦における電子添付「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、カナダ及びオーストラリアと同一ではない。

<p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後 7 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般に、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は母乳に分泌されることが知られている。</p>
--

(2)小児等への投与に関する情報

<p>カナダの添付文書 (Product Monograph)</p>	<p>7.1.3 Pediatrics</p> <p>Forty-two adolescent patients (aged 12 to less than 18 years) were included in the main</p>
-------------------------------------	---

(2023年7月)	<p>NN7415-4311 (explorer7) clinical study to evaluate the safety and efficacy of Alhemo in hemophilia patients with inhibitors. There is limited clinical experience with Alhemo in patients who are less than 12 years of age. (see <u>Adverse Reactions, Clinical Trial Adverse Reactions [8.2.1]</u> and <u>Clinical Trials, Study Results [14.2]</u>).</p> <p>The safety profile was similar between adolescent and adult patients.</p> <p>8.2.1 Clinical Trial Adverse Reactions - Pediatrics <i>Hemophilia Patients with Inhibitors</i></p> <p>The safety profile of Alhemo was similar between adolescent and adult patients. There is limited clinical data in children below 12 years of age.</p>
-----------	--

<p>オーストラリアの添付 文書/Product Information (2023年7 月)</p>	<p>4.4. SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE</p> <p>Paediatric use</p> <p>The efficacy and safety of Alhemo in patients under the age of 12 years have not been established.</p>
--	--

本邦における電子添付「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、カナダ及びオーストラリアと同一ではない。

<p>9.7 小児等 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

掲載場所: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト「製品情報」サイト[アレモ®皮下注]

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/alhemo.html>

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

医療従事者向け資料

・アレモ®投与中の注意事項

患者向け資料

・アレモ®使用中に注意していただきたいこと

・連絡カード

<その他の患者向け資料>

・コンシズマブはこんなお薬です/アレモ®とは

MOS000230

製造販売元
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

アレモ[®]及びAlhemo[®]はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。
ペンニードル[®]はNovo Nordisk A/S の登録商標です。

