

2023年9月作成（第1版）

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：24ヵ月

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300mg

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

Alhemo[®] Subcutaneous Injection

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	承認番号	販売開始
15mg	30500AMX00276000	-
60mg	30500AMX00277000	-
150mg	30500AMX00281000	-
300mg	30500AMX00278000	-

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]
- 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]
- 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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレモ皮下注			
	15mg	60mg	150mg	300mg
容量	1.5mL	1.5mL	1.5mL	3mL
有効成分	15mg	60mg	150mg	300mg
添加剤	L-アルギニン塩酸塩 L-ヒスチジン 塩化ナトリウム 精製白糖 ポリソルベート80 フェノール 塩酸 水酸化ナトリウム	7.90mg 7.68mg 2.19mg 76.9mg 0.37mg 5.25mg 適量 適量	150mg	15.81mg 15.36mg 4.38mg 153.9mg 0.75mg 10.5mg 適量 適量

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 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。
pH	5.7～6.3
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1

4. 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

6. 用法及び用量

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。
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。

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。0.25mg/kgへの増量は血中濃度が200ng/mL未満である場合に、0.15mg/kgへの減量は目安として血中濃度が400ng/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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

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]
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

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（進行したアテローム性疾患、癌、挫滅、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。
- 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]
- 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。
- 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のみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般に、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは母乳に分泌されることが知られている。
- 9.7 小児等
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。
- 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。

11. 副作用

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

- 11.1 重大な副作用
- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（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。
- 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]

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	
皮膚および皮下組織障害			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	

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。

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。
- 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。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 14.2.1 投与時
本剤は、JIS T 3226-2に準拠した32G・4mm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4mm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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
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。
- 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

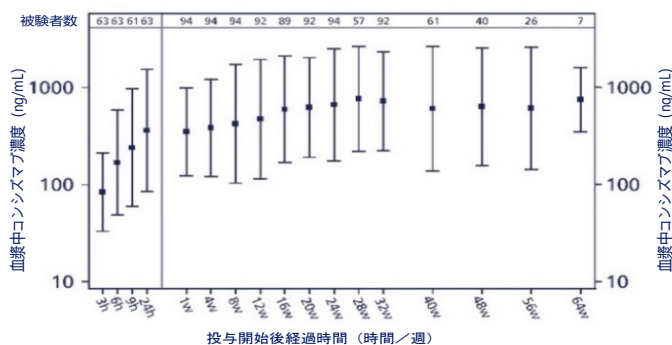
16.1.1 単回投与時

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 0.05~3mg/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¹⁾²⁾。

投与量	外国人健康被験者 (3813 試験)			外国人血友病 A 患者 (3813 試験)		日本人健康被験者 (海外在住) (3981 試験)	
	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-∞) (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)]							

16.1.2 反復投与時

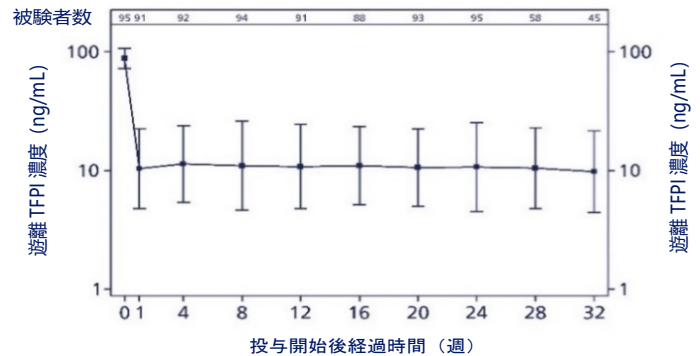
日本人及び外国人のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者に対して、初日に本剤の負荷用量 1.0mg/kg/日を投与し、2 日目以降 0.20mg/kg/日を投与した (最初の 5~8 週以内に 0.25mg/kg/日への増量又は 0.15mg/kg/日への減量を可能とした) 際の血漿中コンシズマブ濃度の幾何平均の推移は以下のとおりであった。24 週時点の血漿中コンシズマブ濃度トラフ値の幾何平均は 665.4ng/mL (幾何変動係数: 2.2) (N=94 例、うち日本人は 4 例) であった³⁾。



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。

16.8 その他

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 1.0mg/kg/日を投与し、2 日目以降 0.20mg/kg/日を投与した (最初の 5~8 週以内に 0.25mg/kg/日への増量又は 0.15mg/kg/日への減量を可能とした) 際の血漿中 TFPI 濃度の幾何平均の推移は以下のとおりであった³⁾。



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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (4311 試験)

4311 試験は 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 の被験者には初日に負荷投与として 1mg/kg を、2 日目以降 0.20mg/kg/日を投与し、4 週時点の曝露量に基づき 0.25mg/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。主要評価項目として、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、年換算の出血率を比較した。負の二項回帰モデルを用いた年換算の出血率の推定値、治療群 1 に対する治療群 2 の比を下表に示す⁴⁾⁵⁾。

	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		
年換算の出血率 (回/年) の 中央値 (最小値; 最大値)	9.8 (0.0; 94.7)	0.0 (0.0; 66.4)
年換算の出血率 (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 年換算の出血率の比 (95%信頼区間)	0.14 (0.07; 0.29) (p<0.001)	

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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

コンシズマブは抗組織因子経路インヒビター (抗 TFPI) 抗体である。TFPI は活性型血液凝固第 X 因子を阻害する。コンシズマブは TFPI に結合することにより、TFPI による活性型血液凝固第 X 因子の阻害を抑制する。活性型血液凝固第 X 因子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。コンシズマブは血液凝固第 VIII 因子及び第 IX 因子とは独立して作用し、コンシズマブの作用は血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対する阻害抗体の有無の影響を受けない。コンシズマブは血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子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、血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターの生成を誘発又は増強しない。

18.2 *In vitro* トロンビン生成改善作用

コンシズマブは血友病 A（インヒビターの有無に関わらず）及び血友病 B（インヒビター無）患者から得られた血漿において、トロンビン生成を改善した⁶⁾。

18.3 全血を用いた *in vitro* 止血栓形成改善作用

コンシズマブは、正常血液にそれぞれ抗血液凝固第Ⅷ因子抗体と抗血液凝固第Ⅸ因子抗体を添加することによって模倣されたヒト血友病 A 様又は血友病 B 様状態の全血に対し、止血栓形成を改善した⁷⁾。

18.4 *In vivo* 止血作用

コンシズマブは抗体誘発血友病 A ウサギの爪上皮出血モデルに対し、出血量を減少させた⁸⁾⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：コンシズマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Concizumab (Genetical Recombination)（JAN）

分子式：C₆₄₆₂H₁₀₀₀₄N₁₇₁₂O₂₀₄₆S₄₆

分子量：約 149,000

本質：448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 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

20. 取り扱い上の注意

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。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

- <15mg>
1.5mL×1 本
- <60mg>
1.5mL×1 本
- <150mg>
1.5mL×1 本
- <300mg>
3mL×1 本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：第 I 相臨床試験（NN7415-3813 試験）
- 2) 社内資料：第 I 相臨床試験（NN7415-3981 試験）
- 3) 社内資料：第 III 相臨床試験（NN7415-4311 試験）
（2023 年 9 月 25 日承認 CTD2.7.2.3）
- 4) 社内資料：第 III 相臨床試験（NN7415-4311 試験）
- 5) Matsushita T., et al.: N Engl J Med. 2023;389(9):783-94
- 6) Waters EK., et al.: Haemophilia. 2017;23(5):769-76
- 7) 社内資料（2023 年 9 月 25 日承認 CTD2.6.2.2）
- 8) Hilden I., et al.: Blood. 2012;119(24):5871-8
- 9) Lauritzen B., et al.: Haemophilia. 2019;25(6):e379-82

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイヤル）

25. 保険給付上の注意

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。

26. 製造販売業者等

26.1 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。

