

## 「ヘムライブラ®皮下注」をお使いの方へ

弊社の抗血液凝固第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「ヘムライブラ®皮下注\*」に関し、ご案内申し上げます。

ヘムライブラ出荷後に、米国の規制要件に基づき 2019年2月に実施した保存サンプルでの初回の定期目視検査において、半透明な微粒子が確認されました。目視できるかできないか程度の小さいサイズの微粒子であることから、早期発見に至りませんでした。

これまでの調査から確認された微粒子は、製剤中のごく微量のシリコン及び有効成分由来のタンパクから構成されており、すべての製剤ロットにわずかに存在すると考えています。本微粒子は、臨床試験実施時より製剤中に含まれていたと考えておりますが、本微粒子による安全性上の懸念は認められておりません。

シリコンは毒性が極めて低いため、医薬品の製造においてチューブや、バイアルストッパー及び機械等の潤滑剤として汎用されており、医薬品のみならず、シリンジなどの医療機器でも広く使用される物質です。

今回検出された微量のシリコンはPDMS（ポリジメチルシロキサン）と呼ばれるものであり、これを生涯にわたり毎日経口摂取した場合に人体に影響がないと考えられる1日あたりの量は、体重1kgあたり1.5mgとされています<sup>1)</sup>。

一方で、ヘムライブラの1mLバイアル中のシリコンは、おおよそ0.0001~0.0003mgであり、1週間分のシリコン量は、前述の1日あたりの経口摂取許容量の150万~50万分の1の量となります<sup>2)</sup>。皮下投与経路での許容摂取量は明確になっていないものの、経口での1日あたりに許容される摂取量を参照し、十分に許容される量と考えております。

また、経口投与においてPDMSの約80%は糞中に排出されますが、吸収された約20%は直接呼気中に、または代謝されて尿中に排泄されることが報告されています<sup>2)</sup>。そのため皮下投与においても血中へ移行した後は同様に体外へ排泄されると考えられ、生体内で蓄積される可能性は極めて低いと考えております。

欧米では、ロシュ社は、2019年3月にFDA（米国食品医薬品局）、EMA（欧州医薬品庁）等の各国当局に当該事象について報告を行い、その後も定期的に調査内容を報告し、FDA、EMAからはヘムライブラの継続的な使用を支持されております。本邦でも、同じタイミングで弊社から厚生労働省に対して報告を行い、その後も継続して報告しております。

これまでは、ロシュ社及び弊社では、微粒子の存在は製剤の安全性または有効性に影響が

なく、リスクとベネフィットに変化はないとの判断のもと、規制に従い、各国規制当局にのみ報告を行いました。

今般、一部の国で当局から患者団体へ情報提供が行われたため、ロシュ社及び弊社は情報を入手後、ただちに国内外で同時に発信することにいたしました。また、本邦では、当該医薬品が医療用医薬品であることから、ヘムライブラをお使いの医療関係者から適切にご説明いただくべく、まず、医療関係者へご案内することにいたしました。ヘムライブラをお使いの方へのご案内が遅くなりましたことをお詫び申し上げます。

現在お手持ちの製剤は引き続きご使用いただけたと考えておりますが、今回の内容に関わらず、外観に異常を認めた場合にはご使用を控えていただき、医療機関にご連絡をお願いいたします。

弊社は、ヘムライブラをお使いの方に安心してお使いいただけるように、引き続き情報を提供していくとともに、製剤中のシリコン低減に努めてまいります。

\* : ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 30mg、同 60mg、同 90mg、同 105mg、及び同 150mg

\*\* : ヘムライブラの 150mg/mL 製剤は 1 週間で体重 1kg あたり 1.5mg (0.01mL) が投与されることを踏まえると、1 週間でのシリコン量は体重 1kg あたり 0.000001~0.000003mg となります。また、全身に作用する非経口投与では経口投与と比較し 10 倍の安全係数を求める報告<sup>3)</sup>があります。

1) WHO Technical Report Series 6: Toxicological Evaluation of Some Food Colours, Enzymes, Flavour Enhancers, Thickening Agents, and Certain Food Additives. Geneva 1975

2) OPINION ON Cyclomethicone. Scientific Committee on Consumer Safety, adopted at its 7th plenary meeting on 22 June, 2010.

3) Cleaning Validation Technologies, DA LeBlanc. Jan 2002: The Use of Safety Factors in Limits Calculations.

2019 年 10 月 21 日

中外製薬株式会社

ご不明点がございましたら、こちらまでお問い合わせください。

メディカルインフォメーション部

Tel: 0120-189-706

(受付時間 平日 9:00-17:30)