

ヒムペブジ[®]皮下注 150mgペン 投与中の注意事項

監修 広島大学病院 輸血部 部長・准教授 藤井 輝久 先生

目次

1. 安全性検討事項 血栓塞栓症	P1	2. 治療期間中のリスク低減策とされるもの	P13
○重要な特定されたリスクとした根拠	P1	○急性出血時の血液凝固因子製剤の投与について	P13
○ヒムペブジの副作用としての血栓塞栓性事象	P1	3. ヒムペブジの用法及び用量について	P17
○ヒムペブジ使用における 血栓塞栓性事象に対する注意	P2	○300mgに増量する場合について	P17
○血栓塞栓性事象のリスク因子とされるもの	P8	○投与を忘れた場合について	P18
○一般的に血栓塞栓性事象とされるもの	P10	○Q&A	P19
○血栓塞栓性事象の一般的な治療方法	P10	4. 治療開始時及び治療期間中の 出血エピソード発現に際してのチェックリスト	P21
○海外第I相試験において血栓塞栓性事象が 認められた1症例	P11	5. 投与に際しての確認事項	P23
○長期継続試験 (B7841007試験) において 血栓塞栓症が認められた1症例	P12	6. 患者向けRMP資料のご紹介	P24

抗TFPIモノクローナル抗体

薬価基準収載



ヒムペブジ[®]皮下注
150mgペン

新発売

HYMPAVZI[®] S.C. Injection 150mg Pen マルスタシマブ (遺伝子組換え)

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

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。本剤投与中は観察を十分に行い、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、9.1.1、11.1.1、15.2参照]
- 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、9.1.1、11.1.1参照]
- 1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又は介護者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

1. 安全性検討事項 血栓塞栓症

○重要な特定されたリスク*とした根拠¹⁾

本剤の作用機序に基づくと、臨床使用時に血栓塞栓症が発現する可能性があります。

血栓塞栓症が発現した場合、重篤で生命を脅かす可能性があります。

健康な成人男性治験参加者を対象としたヒムペブジ海外第I相試験(B7841009試験)において、深部静脈血栓症のリスク因子のない1例で、本剤300mgを単回投与した9日後に、本剤との因果関係ありと判断された深部静脈血栓症(非重篤)及び肺塞栓症(重篤)が認められました。本治験参加者の血栓塞栓性事象に対する措置は治験中止であり、本事象は回復しました。

血友病患者を対象とした本剤の臨床試験において、完了した試験及び進行中の試験のデータカットオフ時点(ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験：B7841005試験2023年4月、ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験：B7841007試験2023年3月)では血栓塞栓症の発現はなかったものの、ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)のデータカットオフ後に、血友病A患者1例に本剤投与開始から3年以上経過後に、本剤との因果関係ありと判断された血栓塞栓症(重篤)が報告されました。

これらの発現及び本剤の作用機序に基づき、血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとしました。

*[重要な特定されたリスク]とは関連性に十分な根拠がある重要な副作用を指します²⁾。

○ヒムペブジの副作用としての血栓塞栓性事象³⁾

ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)において、血友病A患者1例にヒムペブジ投与開始から3年以上経過後に血栓塞栓症が報告されています。また、健康成人を対象とした臨床試験において肺塞栓症が1例認められており、ヒムペブジの作用機序に基づくと重篤な血栓塞栓性事象があらわれる可能性があることから、電子添文では【11.1 重大な副作用】として以下が設定されています。

【11. 副作用(抜粋)】

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 血栓塞栓性事象(頻度不明)

[1.1、1.2、8.1、9.1.1、15.2参照]

1)ヒムペブジ 医薬品リスク管理計画書

2)厚生労働省：「1 「医薬品リスク管理計画」の実施について」医薬品・医療機器等安全性情報 No. 300：4、2013

3)ヒムペブジ皮下注150mgペン 電子添文 2024年12月作成(第1版)

○ヒムペブジ使用における血栓塞栓性事象に対する注意¹⁾

ヒムペブジによる治療について、血栓塞栓性事象に関連する注意事項は以下の通りです。詳しくは電子添文【1. 警告】、【8. 重要な基本的注意】、【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】、【15. その他の注意】(P5)をご確認ください。

- ・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。
- ・血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤による補充療法から本剤に切り替える場合は、切り替え前の製剤の半減期を考慮し、本剤投与開始前の適切な時期に中止すること。
- ・血液凝固因子製剤以外の血友病治療薬から本剤に切り替える場合の指針となる臨床試験データは得られていない。血液凝固因子製剤以外の血友病治療薬から本剤に切り替える場合は、その製剤の半減期に基づき適切な休薬期間(少なくとも半減期の5倍の期間)の設定を考慮するなどし、本剤の投与を開始すること。休薬期間中は、必要に応じて血液凝固因子製剤による補充療法を行うこと。(P6,7〔参考〕使用が想定される各血液凝固因子製剤及び非血液凝固因子製剤の半減期)を参照)
- ・血栓塞栓性事象の既往又は危険因子を有する患者への投与に際しては有益性と危険性を十分考慮すること。
- ・血液凝固系検査等により患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ・大手術時における本剤の有効性及び安全性は確立されていないため、大手術を行う場合は、本剤の投与を中止し、血液凝固因子製剤を用いた標準治療を行い、周術期における静脈血栓症発現のリスクを管理すること。本剤の投与を再開する場合は、術後の血栓塞栓症リスク因子の有無や、その他の止血製剤及び併用薬の使用等、患者の全身状態を考慮すること。なお、抜歯等の小手術では本剤の用量変更又は投与中止の必要はない。(P3〔参考〕大手術前の投与中止時期について)、P4〔参考〕大手術以外の外科及び内科処置の際のヒムペブジの投与について)を参照)
- ・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。
- ・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。雌動物を用いた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。本剤を妊婦に投与した場合、胎児及び出生児における血栓形成リスクが否定できない。
- ・ラットを用いたマルスタシマブの6ヵ月間反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量(本剤300mgを週1回皮下投与時)の7.6倍に相当する用量から血栓形成が認められ、血栓形成に対する無影響量及び安全域は得られていない。

本剤の臨床試験における大手術・小手術の分類は、治験責任医師によって判断されました。大手術とは、厳密な定義はないものの、すべての腹部手術あるいはその他の45分以上要する手術を基本とし、麻酔法や出血量、輸血量、手術時間などを参考として総合的に評価されるものです。

1)ヒムペブジ皮下注150mgペン 電子添文 2024年12月作成(第1版)

2)伊藤 正明ほか：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)：70, 2020 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/09/JCS2017_ito_h.pdf 2024/11/11参照

(参考) 大手術前の投与中止時期について

大手術の場合は、臨床試験の実績に基づき、6～12日前にヒムペブジの投与を中止することが望ましいです¹⁾。
ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)及びヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)では、ヒムペブジ投与期間中の4例において、大手術を行うにあたり該当の手術前にヒムペブジの投与が中止されました。手術前にヒムペブジの投与を中止した4例の詳細は、下記の通りです。

ヒムペブジの臨床試験においてヒムペブジ投与期間中に実施された 大手術における手術前のヒムペブジの投与中止例²⁾

[B7841005試験]

●ケース1) 開頭／腫瘍摘出の手術の6日前に中止した例

開頭／腫瘍摘出の手術をDay265に実施した。予定されていた本剤150mgの投与を手術前に中止し、手術の6日前であるDay259を手術前の最終投与とした。術後回復期において血栓症の発症リスクが高まる可能性があったこと、放射線治療が予定されていたことをふまえ、その後の本剤の投与は中止された。フォローアップはDay319に完了した。

[B7841007試験]

●ケース2) 膝関節形成の手術の9日前に中止した例

膝関節形成の手術をDay110に実施した。予定されていた本剤150mgの投与を手術前に1回中止し、手術の9日前であるDay101を手術前の最終投与とした。Day110に膝関節形成の手術を実施後、Day148(前回の投与から47日後、手術から38日後)に本剤300mgで投与を再開した。

●ケース3) 股関節形成の手術の9日前に中止した例

股関節形成の手術をDay179に実施した。予定されていた本剤150mgの投与を手術前に1回中止し、手術の9日前であるDay170を手術前の最終投与とした。Day179に股関節形成の手術を実施後、Day194(前回の投与から24日後、手術から15日後)に本剤150mgで投与を再開した。

●ケース4) 股関節形成の手術の11日前に中止した例

股関節形成の手術をDay202に実施した。予定されていた本剤300mg^{*}の投与を手術前に1回中止し、手術の11日前であるDay191を手術前の最終投与とした(2023年10月データカットオフ時点では投与が再開されていない)。

※ 本剤の国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)及び国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)において6ヵ月間の本剤投与後、又は本剤投与期間の第180日の来院完了後のいずれかの時点で下記を満たす場合、150mg週1回皮下投与から300mg週1回皮下投与に増量することができる設定としました^{3,4)}。

- ・体重50kg以上である。
- ・6ヵ月間に血液凝固第Ⅷ因子(FⅧ)又は第Ⅸ因子(FⅨ)の投与により治療された自然(非外傷性)出血(関節出血又は重大な軟部組織/筋肉又は他の部位の出血)が2回以上あり、FⅧ又はFⅨに対するインヒビターが発現していない。

いずれの治験参加者においても、静脈血栓症の発現は報告されていませんでした。

1) 社内資料(B7841005 Interim Clinical Study Report Safety Narratives, B7841007 Interim Clinical Study Report Safety Narratives, M5.3.5.2 SCS Submission Narratives[Inhibitor Cohort], Study Report Output for PRJB784 Submission[nda1_cdisc]Protocol[B784_RRT_NI]B784_RRT_NI_Aug_02_2024 Table 36a_2.1, Table 36a_2.2)

2) 社内資料(B7841005 Interim Clinical Study Report Safety Narratives, B7841005 Interim Clinical Study Report Table 16.2.7.1, Table 16.2.1.4, Table 16.2.5.1.1, B7841007 Interim Clinical Study Report Safety Narratives, Table 240528-2-3-4-2-a[B7841005試験], Table 240528-2-3-4-2-b[B7841007試験])

3) 社内資料(B7841005 Protocol Amendment ver.7)
4) 社内資料(B7841007 Protocol Amendment ver.4)

(参考) 大手術以外の外科及び内科処置の際のヒムペブジの投与について

ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)及びヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)において、ヒムペブジ投与期間中に実施された外科及び内科処置は、下記の通りです。

このうち、以下の2例では、ヒムペブジ投与期間中に実施された処置と関連する有害事象によってヒムペブジの投与が一時中断されました。この2例を除く処置(抜歯や腱鞘切開などの小手術を含む)では、ヒムペブジの投与中断は報告されませんでした。

ヒムペブジの臨床試験においてヒムペブジ投与期間中に実施された外科及び内科処置の例¹⁾

- | | |
|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 冷却療法(1例) | <input type="checkbox"/> デンタルケア(2例) |
| <input type="checkbox"/> ドレナージ、冷却療法、切開排膿(1例) | <input type="checkbox"/> 抜歯(3例) |
| <input type="checkbox"/> 創傷治療(1例) | <input type="checkbox"/> 歯内療法(1例) |
| <input type="checkbox"/> 峯径部ヘルニア修復(1例) | <input type="checkbox"/> 抜歯、歯内療法(1例) |
| <input type="checkbox"/> 腱鞘切開(1例) | <input type="checkbox"/> 歯牙清掃(1例) |
| <input type="checkbox"/> 耳チューブ挿入、鼓室形成(1例) | <input type="checkbox"/> 歯の修復(1例) |

[B7841005試験]

●ケース1) 鼓膜穿孔による有害事象で投与中断に至った例

処置: 耳チューブ挿入、鼓室形成(いずれもDay291)

投与中断に至った有害事象: 鼓膜穿孔(Day288~Day293)

処置前後での凝固因子製剤の投与: 血液凝固第Ⅷ因子製剤(Day291~Day293)

本剤の投与: Day281に本剤150mgを投与。耳チューブ挿入及び鼓室形成の処置をDay291に実施後、Day297(前回の投与から16日後、処置から6日後)に本剤300mgで投与を再開した。

●ケース2) 齲歯による有害事象で投与中断に至った例

処置: 歯の修復(Day286)

投与中断に至った有害事象: 齲歯(Day244~Day286)

処置前後での凝固因子製剤の投与: 血液凝固第Ⅷ因子製剤(Day286~Day287)

本剤の投与: Day279に本剤150mgを投与。歯の修復の処置をDay286に実施後、Day289(前回の投与から10日後、処置から3日後)に本剤150mgで投与を再開した。

本剤投与期間中に実施された処置により本剤の用量変更に至った症例はありませんでした。

1) 社内資料(B7841005 Interim Clinical Study Report Safety Narratives, B7841005 Interim Clinical Study Report Table 16.2.7.1, Table 16.2.1.4, Table 16.2.5.1.1, B7841007 Interim Clinical Study Report Safety Narratives, Table 240528-2-3-4-2-a[B7841005試験], Table 240528-2-3-4-2-b[B7841007試験])

【1. 警告 (抜粋)】

- 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。本剤投与中は観察を十分にを行い、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、9.1.1、11.1.1、15.2参照]
- 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、9.1.1、11.1.1参照]

【8. 重要な基本的注意 (抜粋)】

- 8.1 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認められている。血栓塞栓性事象があらわれる可能性があるため、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するとともに、以下の注意事項の重要性についても理解を得た上で投与を開始すること。[1.1、1.2、9.1.1、11.1.1、15.2参照]
- 8.2 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤による補充療法から本剤に切り替える場合は、切り替え前の製剤の半減期を考慮し、本剤投与開始前の適切な時期に中止すること。
- 8.3 血液凝固因子製剤以外の血友病治療薬から本剤に切り替える場合の指針となる臨床試験データは得られていない。血液凝固因子製剤以外の血友病治療薬から本剤に切り替える場合は、その製剤の半減期に基づき適切な休薬期間(少なくとも半減期の5倍の期間)の設定を考慮するなどし、本剤の投与を開始すること。休薬期間中は、必要に応じて血液凝固因子製剤による補充療法を行うこと。
- 8.4.4 血液凝固系検査等により患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 8.5 大手術時における本剤の有効性及び安全性は確立されていないため、大手術を行う場合は、本剤の投与を中止し、血液凝固因子製剤を用いた標準治療を行い、手術期における静脈血栓症発現のリスクを管理すること。本剤の投与を再開する場合は、術後の血栓塞栓症リスク因子の有無や、その他の止血製剤及び併用薬の使用等、患者の全身状態を考慮すること。なお、抜歯等の小手術では本剤の用量変更又は投与中止の必要はない。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)】

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 血栓塞栓性事象の既往又は危険因子を有する患者
投与に際しては有益性と危険性を十分考慮すること。[1.1、1.2、8.1、11.1.1、15.2参照]
 - 9.1.2 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。
- 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。雌動物を用いた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。本剤を妊婦に投与した場合、胎児及び出生児における血栓形成リスクが否定できない。[15.2参照]

【15. その他の注意 (抜粋)】

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いたマルスタシマブの6ヵ月間反復投与と毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量(本剤300mgを週1回皮下投与時)の7.6倍に相当する用量から血栓形成が認められ、血栓形成に対する無影響量及び安全域は得られていない。[1.1、8.1、9.1.1、9.5、11.1.1参照]

(参考)使用が想定される各血液凝固因子製剤及び非血液凝固因子製剤の半減期¹⁾

・血友病Aの血液凝固因子製剤

一般名	販売名	半減期
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅳ因子	クロスエイトMC静注用	平均15.1h (インヒビター保有例(1例)除外時:平均15.3h) ※投与量クロスエイトM 50IU/kg(クロスエイトM:クロスエイトMCと同一有効成分で各添加剤の含量及び溶解液量が倍量の製剤)
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅳ因子	コンファクトF静注用	11.6h
ルリオクトコグアルファ(遺伝子組換え)	アドベイト静注用キット	●成人及び小児 国内10歳以上:13.00±3.70h 海外10歳以上:11.72±2.15h 海外6歳未満:9.88±1.89h ※平均値±標準偏差 ※投与量50IU/kg
ロノクトコグアルファ(遺伝子組換え)	エイフスチラ静注用	●成人及び青年 日本人:16.4(29.0)h 全体:14.2(26.6)h ※平均値(変動係数[CV%]) ※投与量50IU/kg ●小児(外国人) 0歳以上6歳未満:10.4(28.7)h 6歳以上12歳未満:10.2(19.4)h ※平均値(変動係数[CV%]) ※投与量50IU/kg
オクトコグベータ(遺伝子組換え)	コパルトリイ静注用	●12歳以上の小児及び成人 日本人:12.8/23.0h 外国人:13.8/28.0h ※幾何平均/%CV ※投与量50IU/kg ●12歳以下の小児 6歳未満:11.8/27.0h 6歳以上12歳以下:11.9/16.6h ※幾何平均/%CV ※投与量50IU/kg
シモクトコグアルファ(遺伝子組換え)	ヌーイック静注用	●18歳以上の患者 日本人:17.3±4.9h 外国人:15.3±3.8h ※平均値±標準偏差 ※投与量60±5IU/kg ●小児(外国人) 2~5歳:11.9±5.4h 6~12歳:13.1±2.6h ※平均値±標準偏差 ※投与量50IU/kg
ツロクトコグアルファ(遺伝子組換え)	ノボエイト静注用	●12歳以上の日本人及び外国人 日本人:12.61±5.07h 外国人:10.83±4.95h ※平均値±標準偏差 ※投与量50IU/kg ●小児 6歳未満:7.65±1.84h 6歳以上12歳未満:8.02±1.89h ※平均値±標準偏差 ※投与量50IU/kg
ルリオクトコグアルファ ペゴル(遺伝子組換え)	アディノベイト静注用キット	●成人及び小児 日本人:20.6(17.2;24.0)h 全体:14.3±3.8h ※平均値±標準偏差又は平均(min:max) ※投与量45±5IU/kg ●小児(外国人データ) 6歳未満:11.8±2.4h 6~12歳未満:12.4±1.7h ※平均値±標準偏差 ※投与量60±5IU/kg
ツロクトコグアルファ ペゴル(遺伝子組換え)	イスバロクト静注用	●20歳以上の日本人(2例)及び外国人 18.98(16.57;21.75)h ※推定値(95%信頼区間) ※投与量25,50,又は75IU/kg ●日本人(18歳以上:3例)及び外国人 0~5歳:13.6(20)h 6~11歳:14.2(26)h 12~17歳:15.8(43)h 18歳以上:19.9(34)h ※幾何平均(CV%) ※投与量50IU/kg

一般名	販売名	半減期
エフラクトコグアルファ(遺伝子組換え)	イロクテイ静注用	●成人(日本人及び外国人) 日本人:19.04(15.70,23.09)h 外国人:18.24(16.31,20.40)h ※平均値(95%信頼区間) ※投与量50IU/kg ●小児(外国人) 6歳未満:12.3(11.0,13.7)h 6~12歳未満:13.5(11.4,15.8)h 12~18歳未満:16.0(13.9,18.5)h ※平均値(95%信頼区間) ※投与量50IU/kg
ダモクトコグアルファ ペゴル(遺伝子組換え)	ジビイ静注用	●12歳以上の日本人及び外国人 日本人:16.3/18.3(14.6-21.4)h 全体:17.1/27.1(9.44-24.3)h ※幾何平均/%CV(範囲) ※投与量60IU/kg
エファネソコグアルファ(遺伝子組換え)	オルツビーオ静注用	●成人(日本人及び外国人) 日本人:52.2±5.29h 外国人:47.2±9.00h ※平均値±標準偏差 ※投与量50IU/kg ●小児及び成人(日本人及び外国人) 1~5歳:38.0±3.72h 6~11歳:42.4±3.70h 12~17歳:44.6±4.99h 18歳以上:48.2±9.31h ※平均値±標準偏差 ※投与量50IU/kg

・血友病Bの血液凝固因子製剤

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅲ因子	ノバクトM静注用	平均24.0h
乾燥人血液凝固第Ⅲ因子複合体	PPSB-HT静注用	第I相:平均8.2h 第II相:平均20.3h ※平均投与量約1.5mL/kg
ノナコグアルファ(遺伝子組換え)	ベネフィクス静注用	●日本人 15歳未満:20.2±6.8h ※平均値±標準偏差 ※投与量50IU/kg ●外国人 15歳未満:19.8±3.6h 15歳以上:24.5±5.4h ※平均値±標準偏差 ※投与量75IU/kg
アルプトレボナコグアルファ(遺伝子組換え)	イデルピオン静注用	●成人(母集団PK解析) 日本人:94.6(19.9)h 全体:104(25.4)h ※幾何平均値(変動係数%) ※投与量50IU/kg ●成人(国際共同第Ⅲ相継続試験) 日本人:144.2(17.0)h 全体:143.2(26.1)h ※幾何平均値(変動係数%) ※投与量100IU/kg ●小児(外国人データ:母集団PK解析) 0~6歳未満:89.6(12.5)h 6~12歳未満:92.8(20.5)h 12~18歳未満:87.3(35.7)h ※幾何平均値(変動係数%) ※投与量50IU/kg
エフトレノコグアルファ(遺伝子組換え)	オルプロリクス静注用	●成人(日本人及び外国人) 日本人:79.37(59.39,106.08)h 外国人:77.98(69.68,87.26)h ※幾何平均値(95%信頼区間) ※投与量50IU/kg ●小児(外国人) 6歳未満:66.49(55.86,79.14)h 6~12歳未満:70.34(60.95,81.17)h 12~18歳未満:82.22(72.30,93.50)h ※幾何平均値(95%信頼区間) ※投与量50IU/kg
ノナコグベータペゴル(遺伝子組換え)	レフィキシア静注用	0~6歳:70(16)h 7~12歳:76(26)h 13~17歳:89(24)h ≥18歳:83(23)h ※幾何平均(CV%) ※投与量40IU/kg

1)各製品の電子添文を参考に作表(2024年12月現在)。詳細は各製品の電子添文をご参照ください。

(参考)使用が想定される各血液凝固因子製剤及び非血液凝固因子製剤の半減期¹⁾

【つづき】

・血友病Aの非血液凝固因子製剤

一般名	販売名	半減期
エミシズマブ (遺伝子組換え)	ヘムライブラ 皮下注	●日本人(健康成人男性) 0.01mg/kg: 算出せず 0.1mg/kg: 28.3±4.77day 0.3mg/kg: 30.3±4.12day 1mg/kg: 29.0±3.26day ※平均値±標準偏差

・血友病A又はBの非血液凝固因子製剤

一般名	販売名	半減期
コンシズマブ (遺伝子組換え)	アレモ皮下注	●日本人(健康被験者、海外在住) 0.25mg/kg: 96.5±10.1h 1mg/kg: 109.9±16.6h ●外国人(健康被験者) 0.05mg/kg: 算出せず 0.25mg/kg: 90.3±18.2h 1mg/kg: 114.6±5.5h ●外国人(血友病A患者) 1mg/kg: 116.7±69.5h 3mg/kg: 74.8±31.5h ※平均値±標準偏差

(参考)ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)における
観察期間からヒムペブジ投与期間に移行する際
(血液凝固因子製剤の投与中止からヒムペブジ投与までの日数)の
規定及びその設定根拠²⁾

B7841005試験の治験実施計画書では、観察期間からヒムペブジ投与期間への移行の際の来院7(第0日投与前)の前に血液凝固因子製剤の休薬期間(血液凝固第Ⅷ因子補充療法の場合は72時間以上、半減期延長型血液凝固第Ⅷ因子補充療法の場合は半減期の4倍以上、血液凝固第Ⅸ因子補充療法の場合は96時間以上、半減期延長型血液凝固第Ⅸ因子補充療法の場合は半減期の4倍以上)を設定していた。これは、来院7(第0日投与前)に血液凝固因子活性の測定を規定していて、その測定値に対する残存する外因性凝固因子の影響をなるべく小さくするためである。

1)各製品の電子添文を参考に作表(2024年12月現在)。詳細は各製品の電子添文をご参照ください。
2)社内資料(B7841005 Protocol Amendment ver.7)

○血栓塞栓性事象のリスク因子とされるもの

血栓塞栓性事象の発現につながるリスク因子として、以下のものが考えられています。

一般的なリスク因子¹⁾

疾患

動脈硬化の
危険因子

(糖尿病、脂質異常症、
高血圧、高尿酸血症など)

静脈血栓症の
既往

心不全

多血症

癌

肥満

下肢骨折

ネフローゼ
症候群

常染色体優性
遺伝病

高リポ蛋白a
(Lp(a))血症、
高ホモシステイン
血症

(先天性アンチトロンビン欠損症、
プロテインC欠損症、
プロテインS欠損症)

状態

長期臥床

脱水

妊娠

下肢麻痺

抗リン脂質抗体
陽性

(抗カルジオリピン抗体、
 β_2 GPI依存性抗カルジオリピン抗体、
ループスアンチコアグラントなど)

血友病におけるリスク因子²⁾

中心静脈
デバイスの
長期使用

整形外科手術

血液凝固因子の
欠乏に伴う
血液凝固因子
製剤の投与

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)平成19年6月(令和3年4月改定)：9、2021
<https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> 2024/11/11 参照

2)Badulescu, O.V. et al. :Diagnostics(Basel) 13(1): 13, 2023

(参考)ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)の主な除外基準¹⁾

医学的状态

- 冠動脈疾患、静脈又は動脈血栓症^{*1}、又は虚血性疾患の過去又は現在の治療又はその既往歴を有する(カテーテル関連血栓症を除く)
- 予定された治験期間中に外科的処置が予定されている
- 血友病A又は血友病B以外の既知の凝固障害を有する
- スクリーニング時の腎又は肝機能異常^{*2}
- スクリーニング時の血液学的検査値異常^{*3}
- その他の急性又は慢性の医学的あるいは精神的状態(直近1年以内あるいは現時点での自殺念慮あるいは自殺行動を含む)や臨床検査値異常があり、治験参加や本剤投与により危険性が増す可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある治験参加者、あるいは治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した治験参加者
- 男性の治験参加者ではQTcFが450msec超、又は脚ブロックを有する治験参加者ではQTcFが480msec超
- ハムスター蛋白又は本剤のその他の成分に対する過敏症又はアレルギー反応の既往歴を持つ治験参加者

前治療/併用療法

- 現在、バイパス製剤[aPCC、バイクロット、プロトロンビン複合体濃縮製剤(PCC)又はrFVIIaなど]又は凝固因子製剤以外(エミシズマブなど)による定期的補充療法を受けている。又は以前に血友病治療のための遺伝子治療を受けたことがある^{*4}
- 免疫調節薬(静注用免疫グロブリン製剤、定期的なコルチコステロイドの全身投与、リツキシマブなど)による定期的な併用療法を受けている
- 観察期間もしくは本剤投与期間中の免疫寛容導入療法の実施もしくは予定、又は本剤投与期間中の本剤の投与開始後の血液凝固第Ⅷ因子もしくは第Ⅸ因子製剤による定期補充療法の実施

※1 有害事象共通用語規準(CTCAE)^{*1} グレード2以上

※2 ALTが基準値上限(ULN)の2倍超、ビリルビンがULNの1.5倍超(ビリルビンが分画され、直接ビリルビンが35%未満の場合は、遊離型ビリルビンがULNの1.5倍を超える場合も許容される)。治験責任医師の評価で、腹水、脳症、凝血異常、低アルブミン血症、食道又は胃静脈瘤、遷延性の黄疸又は肝硬変の存在により定義される不安定な肝疾患又は胆道疾患を現在有している(治験参加者がその他の選択基準を満たしている場合は、ジルベール症候群、無症状胆石及び慢性の安定したB型又はC型肝炎などの安定した慢性肝疾患も許容される)。血清アルブミンが基準値下限(LLN)を下回る。推定糸球体濾過量(eGFR)<30mL/min/1.73m²

※3 血小板数<100,000/μL、ヘモグロビン値<10g/dL

※4 以前に凝固因子製剤ではない血友病の治療薬(fitusiran^{*2}、concizumab、エミシズマブなど)の投与を受けた治験参加者については、治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターとの協議及び同意後に、個別に検討する。

*1 Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0. 27 November 2017.

*2 本邦未承認

○一般的に血栓塞栓性事象とされるもの¹⁾

血栓塞栓性事象は、血栓により血管が突然閉塞する病気であり、閉塞した血管によって脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓、深部静脈血栓症など病名が変わります。

発症早期より認められる主な症状^{1,2)}

病名	臨床症状	臨床検査(画像検査を含む)
脳梗塞	四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛	症状などから疑われた場合は、速やかに頭部CT、脳MRIなどの検査を行う。ただし、CTでは発症間も無い場合には所見が得られない場合がある。
心筋梗塞	胸痛、不整脈、心不全症状、ショック	疑われた場合は、速やかに心電図、胸部レントゲン写真、心エコー、血液検査などを行う。
深部静脈血栓症	急激な片側下肢(まれに上肢)の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感	疑われた場合は、採血でD-dimerを測定し、速やかに下肢静脈エコー、全身造影CT(胸部から下肢まで)を行う。造影CTで、肺動脈の大血管内血栓の有無は評価可能であるが、肺末梢循環に関しては肺血流スキャンを行う(原則として肺換気スキャンとともに)。また、肺塞栓が疑われた場合は上記の検査に加えて、血液ガス分析、胸部レントゲン写真、心電図、心エコー検査が必要である。
肺塞栓	胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失	
網膜血栓	突然の視力障害	視力検査、視野検査、眼底検査(蛍光眼底造影検査含む)、光干渉断層計(OCT)検査などを行う。

○血栓塞栓性事象の一般的な治療方法¹⁾

血栓塞栓性事象の治療方法は以下の通りです。

- ・医薬品の副作用による血栓症が疑われた場合には、疑われた医薬品を速やかに中止する。
- ・抗血栓療法(抗血小板療法、抗凝固療法、線溶療法)は、血栓部位関連の専門医の指導の元で行う。
- ・薬物投与に伴う合併症としての血栓症であっても、他の血栓症の危険因子を合わせ持つ場合は、慢性期の抗血栓療法を継続する場合がある。この場合は、血小板活性化を主病態とする動脈血栓症に対しては抗血小板療法、凝固活性化を主病態とする静脈血栓症に対しては抗凝固療法を行うというのが基本的な考えである。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞) 平成19年6月(令和3年4月改定)：12, 2021 <https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> 2024/11/11 参照

2)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル網膜・視路障害 平成22年3月(令和5年4月改定)：9, 2023 <https://www.pmda.go.jp/files/000252187.pdf> 2024/11/11参照

○海外第I相試験において血栓塞栓性事象が認められた1症例¹⁾

健康治験参加者を対象に実施したヒムペブジ海外第I相試験(B7841009試験)で、深部静脈血栓症(DVT)及び肺塞栓症が1例に認められました。

患者情報	50代白人男性	
事象名	右後脛骨静脈のDVTと推定される事象を伴う肺塞栓症の血栓塞栓性事象	
転帰	回復	
因果関係	肺塞栓症は本剤と関連があるが、併用薬及び臨床試験の手順との関連はない	
体重	81Kg	
既往歴	胃食道逆流性疾患 背部痛	
経過	2021年8月17日	本剤300mg(150mgの2回投与)を1回皮下投与された。本剤初回投与の9日後及びCOVID-19ワクチン[ChAdOx1-S(遺伝子組換え)ワクチン]の2回目接種の29日後に、右後脛骨静脈のDVTと推定される事象を伴う肺塞栓症の血栓塞栓性事象が認められた。救急外来でアピキサバンの投与を受け、入院は不要であった。
	2021年10月	フォローアップ超音波検査では、既診断の右後脛骨静脈血栓症の後遺症は認められなかった。 経過観察中に偶発的に認められたサルコイドーシスの診断により、臨床像の複雑さが増大した。2021年10月28日の追跡調査の来院時に、胸部コンピュータ断層撮影血管造影(CTA)により、サルコイドーシスの縦隔/肺門の多発性腺腫大が認められた。
	2021年11月16日	当該治験参加者は血管外科手術の診察を受けた。
	2021年12月中旬	リンパ節穿刺が実施され、サルコイドーシスは本剤との関連なしと判断され、偶発的なものと考えられた。 2022年1月までに状態は安定し、アピキサバンの投与を中止した。サルコイドーシスに対する年1回の追跡調査が助言された。DVT及び両側肺塞栓症が認められた後に、本剤投与を中止した。
	2022年1月27日	本事象の転帰は回復した。 呼吸器科の診察を受け、一過性の危険因子(本剤投与)に関する肺塞栓症の経過は良好であった。アピキサバン投与は中止された。呼吸機能は正常化し、気管支閉塞はフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェナートにて治療された。サルコイドーシスの疑い下での閉塞が認められた。リンパ節サルコイドーシスの病理学的診断について、無症候性の治験参加者のため、治療を回避した。1年後に呼気流量(EFR)、胸部CT、及び心エコー図による経過観察を計画した。
	2022年2月上旬	治験責任医師が治験参加者に連絡し、診断されたサルコイドーシスについては毎年追跡調査することを確認した。 治験責任医師は、肺塞栓症は本剤と関連があるが、併用薬及び臨床試験の手順との関連はないと判断した。また、経過観察中のサルコイドーシスの診断により、臨床像の複雑さが増大したが、治験責任医師は、サルコイドーシスは本剤又は過去の重篤な有害事象と関連がないと判断し、偶発的所見であると考えられた。

1) 社内資料(B7841009 CSR 14.3.3 Other Serious Adverse Events Narratives)

○長期継続試験(B7841007試験)において 血栓塞栓症が認められた1症例¹⁾

血友病患者を対象に実施したヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)で、右鎖骨下静脈血栓症が1例に認められました。

患者情報	20代外国人インヒビター非保有血友病Aの男性
本剤投与	150mgを週1回投与
事象名	右鎖骨下静脈血栓症
転帰	調査中(承認時)
因果関係	有
詳細	本事象は、本剤投与開始から3年余り経過後に、本剤の最終投与3日目に重篤な有害事象として報告された。 対象被験者の血栓塞栓性事象の危険因子には以下があった。 <ul style="list-style-type: none">・第V因子ライデン変異ヘテロ接合体保有・喫煙・長時間の不動状態・急性冠動脈症の家族歴・若年時における親族の心筋梗塞の既往・高血圧

本資料の作成時点において、当該被験者に対する本剤の投与は中断され、本報告書作成時点では抗凝固薬による治療を継続中です。

1) B7841007試験成績(社内資料)カットオフ後に得られた安全性情報

2. 治療期間中のリスク低減策とされるもの

○急性出血時の血液凝固因子製剤の投与について^{1,2)}

ヒムペブジによる治療期間中に出血が発現した場合、必要に応じて血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の投与を行ってください。その場合はヒムペブジとの併用投与が可能です。各血液凝固因子製剤の電子添文や最新のガイドラインに従って投与し、投与量は、承認されている最低用量を目安として出血部位や程度に応じて判断してください（「電子添文8.4.1」）。なお体重換算ではない用量で承認されている血液凝固因子製剤の承認最低用量では、成人の出血治療に対して用量不足となる可能性があることから、患者の状態を考慮した上で投与量を決定してください。止血を目的にヒムペブジを追加投与及び用量変更しないでください。

【8. 重要な基本的注意(抜粋)】

- 8.4 本剤による治療期間中に出血が発現した場合は、以下の点に注意すること。
- 8.4.1 必要に応じて血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の投与を行うこと。その場合は本剤との併用投与が可能であるが、各血液凝固因子製剤の電子添文や最新のガイドラインに従って投与し、投与量は、承認されている最低用量を目安として出血部位や程度に応じて判断すること。
- 8.4.2 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の自己注射が必要になった場合に備え、血液凝固因子製剤の投与間隔及び投与量について患者又は介護者に説明すること。
- 8.4.3 止血を目的とした本剤の追加投与及び用量変更は行わないこと。[7.1参照]
- 8.4.4 血液凝固系検査等により患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

なお、血液凝固因子製剤の投与について、日本血栓止血学会「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン」では以下の対応が推奨されています。

(参考)急性出血の補充療法²⁾

出血部位	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1) 関節内出血 軽度 重度	20~40% 40~80%	原則初回のみ(B, Ⅲ). ピーク因子レベルを40%以上にするよう12~24時間毎に出血症状消失まで(B, Ⅲ).	急性期は局所の安静保持を心掛ける。外傷性の関節内出血もこの投与法に準じて行う。なお、急性期に関節穿刺を行う場合には「各種処置・小手術」の項に従って補充療法を行う。
2) 筋肉内出血(腸腰筋以外)	関節内出血に準ずる(C, Ⅳ).		急性期は局所の安静保持を心掛ける。
3) 腸腰筋出血	80%以上	以後トラフ因子レベルを30%以上に保つよう出血症状消失まで(C, Ⅳ).	原則入院治療として安静を保つ(B, Ⅲ)。関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい(C, Ⅳ).
4) 口腔内出血 舌や舌小体、口唇小体、口蓋裂傷	20~40% 40~60%	原則1回のみ。止血困難であれば、ピーク因子レベルを20%以上にするよう12~24時間おきに出血症状消失まで(C, Ⅳ). ピーク因子レベルを40%以上にするよう12~24時間おきに3~7日間(C, Ⅳ).	トラネキサム酸1回15~25mg/kgを1日3~4回内服か1回10mg/kgを1日3~4回の静注を併用してもよい(C, Ⅳ). なお、舌や舌小体、口唇小体、口蓋裂傷では流動食などの柔らかい食事を心掛け、入院加療を考慮する(C, Ⅳ).
5) 消化管出血*	80%以上	トラフ因子レベルを40%以上に保つよう12~24時間おきに、止血しても3~7日間継続(C, Ⅳ).	消化管壁内出血に対してもこの方法に準じる。関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい(C, Ⅳ)。入院にて行い、原因の検索を行う。
6) 閉塞のおそれのある気道出血*	消化管出血に準じて行う(C, Ⅳ).		入院にて行う(C, Ⅳ).
7) 皮下出血 ※大きな血腫や頸部、顔面	原則不要 20~40%	症状に応じて12~24時間おきに1~3日間(C, Ⅳ).	気道圧迫の恐れがある場合は気道出血の補充療法に準じ、入院加療を考慮する。
8) 鼻出血 ※止血困難時	原則不要 20~40%	症状に応じて12~24時間おきに1~3日間(C, Ⅳ).	局所処置とトラネキサム酸1回15~25mg/kgを1日3~4回内服か1回10mg/kgを1日3~4回の静注を優先する(C, Ⅳ).
9) 肉眼的血尿 ※止血困難時	原則不要 40~60%	症状に応じて12~24時間おきに1~3日間(C, Ⅳ).	安静臥床と多めの水分摂取(あるいは補液)を行い、原因検索を行う。トラネキサム酸の使用は禁忌(C, Ⅳ).
10) 頭蓋内出血*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つように少なくとも7日間続ける(C, Ⅳ).	入院治療とする。持続輸注が望ましい(C, Ⅳ).
11) 乳幼児の頭部打撲	50~100%	速やかに1回輸注し、必要に応じてCTスキャンを行う(C, Ⅳ).	CTスキャン検査で頭蓋内出血が否定された場合でも2日間注意深く観察を行う(C, Ⅳ)。乳幼児の頭蓋内出血の初期は典型的な症状を呈することが少ないので注意を要する。
12) 骨折*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つように少なくとも7日間続ける(C, Ⅳ).	関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい(C, Ⅳ)。上下肢の骨折では血腫によるコンパートメント症候群の発症に留意する。
13) 外傷：ごく軽微な切創 ※それ以外*	口腔内出血、皮下出血、鼻出血の補充療法に準じる。 骨折の補充療法に準じる(C, Ⅳ)		軽微な外傷以外は入院治療とする(C, Ⅳ).
14) コンパートメント症候群*	関節内出血(重度)に準じて行う。		整形外科紹介が必要(C, Ⅳ)

*専門医のいる施設、又は専門医に相談の上で対応できる施設への入院が望ましい

1) ヒムペブジ皮下注150mgペン 電子添文 2024年12月作成(第1版)

2) インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会：インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン(2013年改訂版)(第1版)
一般社団法人日本血栓止血学会：6, 2013

(参考)ヒムペブジの臨床試験におけるヒムペブジ投与期間中の血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の併用状況^{1,2,3)}

ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)におけるヒムペブジ投与期間中の血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の併用状況は下記の通りです。

観察期間に出血時補充療法を受けた本剤定期投与群

- 33例中24例において併用が認められ、併用した患者一人あたりの平均投与回数 6 ± 5 回、平均投与日数 6 ± 5 日でした。認められた出血エピソード件数^{*1)}は、227件(血友病A：191件、血友病B：36件)で、そのうち血液凝固因子製剤を使用した件数^{*1)}は、104件[45.8%](血友病A/血液凝固第Ⅷ因子製剤：96件[50.3%]、血友病B/血液凝固第Ⅸ因子製剤：8件[22.2%])でした。
- 1回あたりの投与量の範囲は500～6000 IU、1回あたりの平均投与量は 24 ± 8 IU/kgでした。使用頻度が高かった代表的な血液凝固因子製剤は、下表の通りでした。

観察期間に出血時補充療法を受けた本剤定期投与群		
血液凝固因子製剤名	件数	1回あたりの平均投与量[最小値～最大値]
血友病A		
ツロクトコグ アルファ	83	1686.7 IU[500～3000]
オクトコグ アルファ	25	1405.2 IU[500～2200]
ルリオクトコグ アルファ ペゴル	5	1300 IU[1000～2000]
モロクトコグ アルファ ^{*2)}	3	1666.7 IU[1500～2000]
エフモロクトコグ アルファ ^{*2)}	2	1000 IU[1000～1000]
ダモクトコグ アルファ ペゴル	1	1000 IU[1000～1000]
血友病B		
ノナコグ アルファ	6	1375 IU[750～2000]
エフトレノナコグ アルファ	3	833.3 IU[500～1000]
ノナコグ ガンマ	1	1750 IU[1750～1750]

※1増量後の件数も含む
 ※2本邦未承認
 安全性解析対象集団
 Mean±SD

観察期間に定期補充療法を受けた本剤定期投与群

- 83例中55例において併用が認められ、併用した患者一人あたりの平均投与回数 10 ± 9 回、平均投与日数 9 ± 9 日でした。認められた出血エピソード件数^{*1)}は、401件(血友病A：329件、血友病B：72件)で、そのうち血液凝固因子製剤を使用した件数^{*1)}は、349件[87.0%](血友病A/血液凝固第Ⅷ因子製剤：279件[84.8%]、血友病B/血液凝固第Ⅸ因子製剤：70件[97.2%])でした。
- 1回あたりの投与量の範囲は500～6000 IU、1回あたりの平均投与量は 30 ± 15 IU/kgでした。使用頻度が高かった代表的な血液凝固因子製剤は、下表の通りでした。

観察期間に定期補充療法を受けた本剤定期投与群		
血液凝固因子製剤名	件数	1回あたりの平均投与量[最小値～最大値]
血友病A		
オクトコグ アルファ	100	1877.8 IU[1250～3000]
モロクトコグ アルファ ^{*2)}	95	2023.7 IU[500～4000]
ツロクトコグ アルファ	24	1520.8 IU[1000～2000]
ルリオクトコグ アルファ ペゴル	14	3000 IU[3000～3000]
ダモクトコグ アルファ ペゴル	6	1666.7 IU[1500～2000]
エフモロクトコグ アルファ ^{*2)}	5	1900 IU[1000～3000]
血友病B		
ノナコグ アルファ	61	3532.8 IU[1000～6000]
エフトレノナコグ アルファ	48	3375 IU[1500～5000]

※1増量後の件数も含む
 ※2本邦未承認
 安全性解析対象集団
 Mean±SD

1)社内資料(B7841005 CSR Table 14.4.1.2, B7841007 CSR Table 14.4.1.2)
 2)社内資料(Table RMP-241114-9-4-a, Table RMP-241114-9-4-b)
 3)社内資料(Table RMP-241114-9-6-a, Table RMP-241114-9-6-b)

ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)におけるヒムペブジ投与期間中の血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の併用状況は下記の通りです。

観察期間に出血時補充療法を受けた本剤定期投与群

- ・29例中16例において併用が認められ、併用した患者一人あたりの平均投与回数5±5回、平均投与日数5±5日でした。認められた出血エピソード件数^{※1}は、93件(血友病A：70件、血友病B：23件)で、そのうち血液凝固因子製剤を使用した件数^{※1}は、64件[68.8%](血友病A/血液凝固第Ⅷ因子製剤：55件[78.6%]、血友病B/血液凝固第Ⅸ因子製剤：9件[39.1%])でした。
- ・1回あたりの投与量の範囲は500～3000 IU、1回あたりの平均投与量は25±6 IU/kgでした。使用頻度が高かった代表的な血液凝固因子製剤は、下表の通りでした。

観察期間に出血時補充療法を受けた本剤定期投与群		
血液凝固因子製剤名	件数	1回あたりの平均投与量[最小値～最大値]
血友病A		
ツロクトグ アルファ	46	1391.3 IU[1000～3000]
オクトグ アルファ	27	2057.9 IU[1250～2361]
血友病B		
ノナコグ アルファ	4	1630 IU[1500～2020]
エフモロクトグ アルファ ^{※2}	1	1060 IU[1060～1060]

※1増量後の件数も含む
 ※2本邦未承認
 安全性解析対象集団
 Mean±SD

観察期間に定期補充療法を受けた本剤定期投与群

- ・58例中24例において併用が認められ、併用した患者一人あたりの平均投与回数5±6回、平均投与日数5±4日でした。認められた出血エピソード件数^{※1}は、86件(血友病A：82件、血友病B：4件)で、そのうち血液凝固因子製剤を使用した件数^{※1}は、73件[84.9%](血友病A/血液凝固第Ⅷ因子製剤：69件[84.1%]、血友病B/血液凝固第Ⅸ因子製剤：4件[100.0%])でした。
- ・1回あたりの投与量の範囲は500～6000 IU、1回あたりの平均投与量は22±10 IU/kgでした。使用頻度が高かった代表的な血液凝固因子製剤は、下表の通りでした。

観察期間に定期補充療法を受けた本剤定期投与群		
血液凝固因子製剤名	件数	1回あたりの平均投与量[最小値～最大値]
血友病A		
ルリオクトグ アルファ ペゴル	10	3000 IU[3000～3000]
オクトグ アルファ	9	2194.4 IU[2000～3000]
モロクトグ アルファ ^{※2}	8	1312.5 IU[1000～2000]
ツロクトグ アルファ	6	1666.7 IU[1000～4000]
ダモクトグ アルファ ペゴル	2	1500 IU[1000～2000]
血友病B		
ノナコグ アルファ	4	3250 IU[2000～6000]

※1増量後の件数も含む
 ※2本邦未承認
 安全性解析対象集団
 Mean±SD

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)の試験概要(詳細はP25~27)¹⁾

対象: インヒビター保有又は非保有^{*1}の重症の血友病A[血液凝固第Ⅷ因子(FⅧ)活性が1%未満]又は中等症から重症の血友病B[血液凝固第Ⅸ因子(FⅨ)活性が2%以下]の青年及び成人(12歳以上75歳未満)男性患者(体重35kg以上、日本人を含む)。

方法: 観察期間(6ヵ月)に前治療としてFⅧ又はFⅨ補充療法による出血時補充療法(観察期間に出血時補充療法を受けた群)、もしくはFⅧ又はFⅨ製剤による定期補充療法を行った後(観察期間に定期補充療法を受けた群)、投与期間(12ヵ月)は初回に本剤300mg(150mg×2)を、以降は週1回150mgを12ヵ月間、プレフィルドシリンジ(PFS)^{*2}を用いて皮下投与した(観察期間に出血時補充療法を受けた群33例、観察期間に定期補充療法を受けた群83例)。ただし、治験実施計画書に規定した出血に基づく用量増量基準^{*3}に該当した患者では、週1回300mg皮下投与に増量可能とした。

本剤投与期間中に出血が発現し、治験責任医師又は治療担当医師が本剤定期投与以外の追加の止血療法が必要であると臨床的に判断する場合は、FⅧ又はFⅨ補充製剤を、最小有効量で、承認された電子添文に従って投与可能とした。

本剤の国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)(中間解析)(詳細はP25,28)²⁾

対象: 国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)を完了した、インヒビター保有又は非保有^{*1}の重症の血友病A(FⅧ活性が1%未満)又は中等症から重症の血友病B(FⅨ活性が2%以下)の青年及び成人(12歳以上75歳未満)男性患者(日本人を含む)。

方法: 本剤はプレフィルドペン(PFP)(PFPによる投与が困難な場合は治験責任医師の判断でPFS^{*2})を用い、週1回150mgを皮下投与した。本試験実施期間中又は親試験であるB7841005試験参加中に出血が認められ、本試験治験実施計画書に規定した用量増量基準に該当した患者では、週1回300mg皮下投与に増量可能とした。

本剤投与期間中に出血が発現し、治験責任医師又は治療担当医師が本剤定期投与以外の追加の止血療法が必要であると臨床的に判断する場合は、FⅧ又はFⅨ補充製剤を、最小有効量で、承認された電子添文に従って投与可能とした。

^{*2}: 国内未承認の剤形

^{*3}: 6ヵ月間の本剤投与後、又は来院14(投与期間の第180日)の完了後のいずれかの時点で、以下を満たす場合

- ・ 体重50kg以上である。
- ・ 6ヵ月間に凝固因子FⅧ又はFⅨの投与により治療された自然(非外傷性)出血(関節出血又は重大な軟部組織/筋肉又は他の部位の出血)が2回以上あり、FⅧ又はFⅨに対するインヒビターが発現していない。

※1: 本試験の対象には、本剤の国内承認外の患者(インヒビター保有患者)が含まれています。本剤の承認された効能又は効果は、以下の通りです³⁾。

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しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制

1) 社内資料(B7841005 Protocol Amendment ver.7)

2) 社内資料(B7841007 Protocol Amendment ver.4)

3) ヒムペブ皮下注150mgペン 電子添文 2024年12月作成(第1版)

3.ヒムペブジの用法及び用量について

本剤の用法及び用量は「通常、12歳以上かつ体重35kg以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に300mgを皮下投与し、以降は1週間隔で1回150mgを皮下投与する。なお、体重50kg以上で効果不十分な場合には、1週間隔で1回300mgに増量して皮下投与できる。」です。

本項はB7841005試験及びB7841007試験の治験実施計画書の規定に基づいて作成しています。

○300mgに増量する場合について

ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験（B7841005試験）及びヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験（B7841007試験）での増量基準は下記の通りでした。

臨床試験での増量基準^{1,2)}

本剤の国際共同第Ⅲ相試験（B7841005試験）及び国際共同第Ⅲ相長期継続試験（B7841007試験）において6ヵ月間の本剤投与後、又は本剤投与期間の第180日の来院完了後のいずれかの時点で下記を満たす場合、150mg週1回皮下投与から300mg週1回皮下投与に増量することができる設定としました。

- ・体重50kg以上である。
- ・6ヵ月間に血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）又は第Ⅸ因子（FⅨ）の投与により治療された自然（非外傷性）出血（関節出血又は重大な軟部組織/筋肉又は他の部位の出血）が2回以上あり、FⅧ又はFⅨに対するインヒビターが発現していない。

臨床試験において増量した症例（B7841005/1007試験併合）^{*1,3)}

No.	観察期間における治療	B7841005試験	B7841007試験	B7841005試験時点でのベースライン体重(kg)	ABR(ABRの評価対象となった日数)			有害事象
					観察期間	投与期間		投与期間
						増量前	増量後	増量後
1	出血時補充療法	参加	参加	73.0	28.5(205)	1.5(244)*2	0(210)	-
2	出血時補充療法	参加	参加	71.5	55.2(172)	8.0(182)	2.9(501)	-
3	出血時補充療法	参加	参加	112.0	9.6(191)	1.2(308)*2	4.6(240)	-
4	定期補充療法	参加	参加	63.3	7.9(184)	7.7(190)	0(214)	鼻炎
5	定期補充療法	参加	参加	66.5	8.5(172)	11.2(195)	3.4(212)	COVID-19
6	定期補充療法	参加	参加	84.0	4.3(168)	2.3(315)	0(95)	-
7	定期補充療法	参加	参加	70.4	0(178)	4.7(309)	0(99)	-
8	定期補充療法	参加	-	78.0	0(176)	16.1(204)	4.7(156)	喉頭炎
9	定期補充療法	参加	参加	78.8	0(182)	3.2(571)	0(183)	-
10	定期補充療法	参加	参加	60.2	7.9(184)	7.7(189)	0.7(541)	COVID-19
11	定期補充療法	参加	-	62.0	41.6(167)	31.0(295)	0(65)	-
12	定期補充療法	参加	参加	53.7	2.1(171)	4.5(492)	0(43)	-
13	定期補充療法	参加	参加	74.0	5.8(190)	19.5(300)	8.5(171)	上咽頭炎
14	定期補充療法	参加	参加	57.4	4.1(179)	26.2(251)	7.4(492)	関節痛
15	定期補充療法	参加	-	44.8*3	18.4(179)	11.2(294)	11.2(65)	-
16	定期補充療法	参加	参加	90.0	3.9(185)	6.7(488)	5.7(64)	-
17	定期補充療法	参加	-	61.8	55.9(183)	16.7(175)	2.0(185)	-
18	定期補充療法	参加	参加	81.0	0(183)	11.3(421)	15.2(120)	注射部位硬結

*1 データカットオフ日は、B7841005試験：2023年4月、B7841007試験：2023年3月。

*2 No.1、No.3の患者については、実際には増量基準を満たす治療を要する出血があったがprogramming algorithmの関係で増量前の治療を要する出血が1回とカウントされていた。

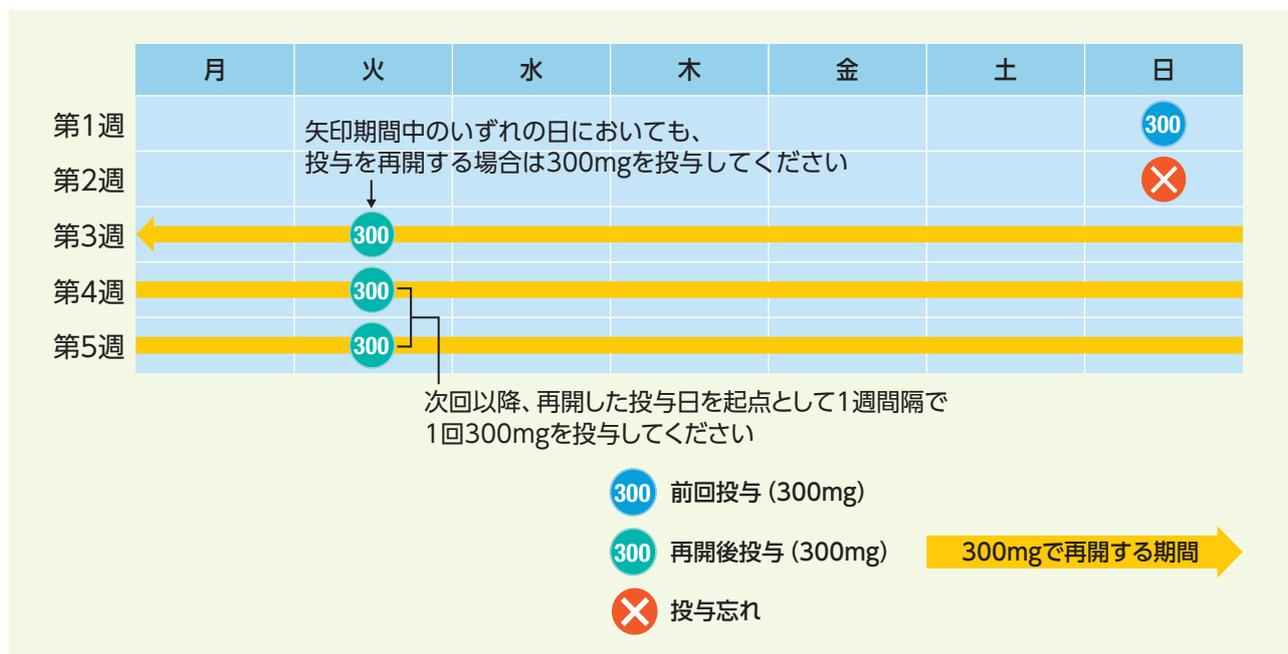
*3 No.15の患者については、B7841005試験時点でのベースライン体重は50kg未満であったが、増量前には増量基準を満たしていた。

1)社内資料(B7841005 Protocol Amendment ver.7)

2)社内資料(B7841007 Protocol Amendment ver.4)

3)社内資料(B7841005 Interim CSR Table 16.2.6.2, Table 16.2.6.4, B7841007_FS_IACSR Table 16.2.1.1, Table 240528-1-2-12-2-c, Table 240705-1-2-a)

例) 300mg投与の患者さんが投与を忘れた場合



○Q&A¹⁾

Q 投与再開後に投与周期(曜日)を元に戻すにはどのようにすればよいですか?

A 原則として投与再開日を起点として週1回投与してください。

投与再開後に投与周期(曜日)を元に戻す場合については、ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)において、「忘れた分の投与は予定された次の投与の前日(その週の投与予定日の6日後)まで行ってよい、その後は当初の予定どおりに次回分の自己投与を行うことができる」と規定されていました。また、投与スケジュールは患者さんの状態に応じて判断し、投与間隔が1週間隔より短くなる場合は、ヒムペブジの血中濃度上昇や血栓塞栓症の発現に注意してください。

ケース1) 150mg週1回投与例で予定された投与を忘れて、 最終投与日から13日目以内の投与再開を計画している場合

- ・本来Day22に投与すべきであったが、そこから3日遅れてDay25に投与を行った。
- ・4日後のDay29に投与することにより投与周期(曜日)を元に戻した。



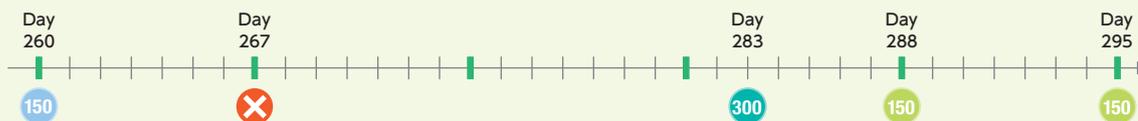
- ・本来Day71に投与すべきであったが、そこから1日遅れてDay72に投与を行った。
- ・6日後のDay78に投与することにより投与周期(曜日)を元に戻した。



1) 社内資料(B7841005 Interim CSR Table 16.2.5.1.1)

**ケース2) 150mg週1回投与例で予定された投与を忘れて、
最終投与日から14日目以降の投与再開を計画している場合**

- ・Day260まで150mg投与を7日間隔で実施。
- ・本来Day267に投与すべきであったが、そこから16日遅れてDay283に投与を行った。
- ・5日後のDay288に投与することにより投与周期（曜日）を元に戻した。



**ケース3) 300mg週1回投与例で予定された投与を忘れ、
投与再開後に投与周期の曜日を元に戻す場合**

- ・Day299に300mg投与を実施。
- ・本来Day306に投与すべきであったが、そこから1日遅れてDay307に投与を行った。
- ・6日後のDay313に投与することにより投与周期（曜日）を元に戻した。



- 150 300 前回投与 (150/300mg)
- 150 300 再開後投与 (150/300mg)
- 投与忘れ

※300mg週1回投与例で予定された投与を忘れて、最終投与日から14日目以降の投与再開をした場合の投与実例はありません

4. 治療開始時及び治療期間中の出血エピソード発現に際してのチェックリスト

ヒムペブジの投与開始時の患者さん、介護者への指導、及びヒムペブジによる治療期間中に出血エピソードが発現した場合に備え、以下のチェックリストを用いて実施すべき事項を確認してください。

治療開始時及び治療期間中の出血エピソード発現に際してのチェックリスト

本剤治療開始時の患者、介護者への指導

- 本剤治療期間中に血液凝固因子製剤の投与が必要になった場合に備え、血液凝固因子製剤の投与量や投与スケジュールについて検討し、指導した。
- 本剤を出血時の止血目的で投与は行わないことを指導した。
- 本剤の投与にあたっては投与忘れがないよう十分指導した。投与予定日に本剤を投与できず、最終投与日から14日未満で投与忘れに気付いた場合は、可能な限り速やかに予定していた用量で投与を再開し、以降は原則としてその投与日を起点として週1回投与することを指導した。更に、最終投与日から14日目以降に投与忘れに気付いた場合は、投与を再開する前に必ず主治医に連絡し指示に従うこと、投与忘れの対応について疑問がある場合には主治医又は医療機関に相談することを指導した。
- 本剤の患者への自己注射の導入にあたり、投与方法とともに自己注射後に異常が認められた場合に速やかに医師に連絡するよう指導した。
- 投与の際は必ず取扱説明書を参照するよう指導した。

本剤治療期間中に出血が発現した場合

- 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の投与が必要になった場合、各血液凝固因子製剤の電子添文や最新のガイドラインに従って投与し、投与量は、承認されている最低用量を目安として出血部位や程度に応じた判断を行った。
- 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の自己注射が必要になった場合、血液凝固因子製剤の投与間隔及び投与量について患者又は介護者に説明した。
- 止血を目的に本剤の追加投与は行わないことを指導した。
- 血液凝固系検査等により患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた際は本剤の投与を中止し適切な処置を行った。

治療開始時及び治療期間中に出血エピソードが発現した場合の注意について、電子添文もご確認ください¹⁾。

【7. 用法及び用量に関連する注意】

- 7.1 本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。
[8.4.3参照]
- 7.2 本剤の投与にあたっては投与忘れがないよう十分指導すること。投与予定日に本剤を投与できなかった場合は、可能な限り速やかに予定していた用量で投与を再開し、以降は原則としてその投与日を起点として週1回投与すること。なお、投与再開日が最終投与日から14日目以降の場合、再開時の初回投与量は300mgとすること。

【8. 重要な基本的注意(抜粋)】

- 8.4 本剤による治療期間中に出血が発現した場合は、以下の点に注意すること。
- 8.4.1 必要に応じて血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の投与を行うこと。その場合は本剤との併用投与が可能であるが、各血液凝固因子製剤の電子添文や最新のガイドラインに従って投与し、投与量は、承認されている最低用量を目安として出血部位や程度に応じて判断すること。
- 8.4.2 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の自己注射が必要になった場合に備え、血液凝固因子製剤の投与間隔及び投与量について患者又は介護者に説明すること。
- 8.4.3 止血を目的とした本剤の追加投与及び用量変更は行わないこと。[7.1参照]
- 8.4.4 血液凝固系検査等により患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 8.7 自己注射にあたっては、投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が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。また、患者又は介護者に対し、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。適用後、自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、医師の管理の下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

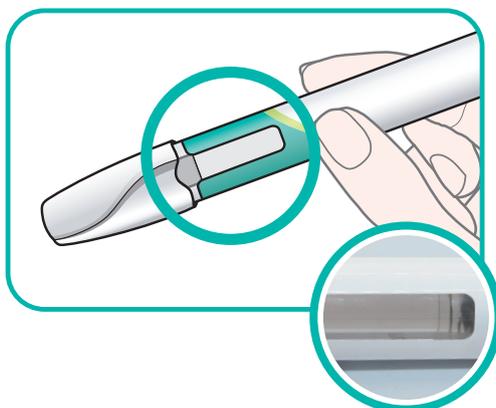
【14. 適用上の注意(抜粋)】

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.2 投与の際は必ず取扱説明書を参照するよう指導すること。

5. 投与に際しての確認事項

ヒムペブジの投与に際しては、必ず取扱説明書を参照するように指導してください。ヒムペブジは無色～淡黄色澄明の液です。内容物を目視により確認し、異物又は変色(濁りや暗黄色)等を認めた場合には使用しないでください。



製剤写真(実物)

【14. 適用上の注意(抜粋)】

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.5 本剤は無色～淡黄色澄明の液である。内容物を目視により確認し、異物又は変色(濁りや暗黄色)等を認めた場合には使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.2 投与の際は必ず取扱説明書を参照するよう指導すること。

6. 患者向けRMP資料のご紹介

医薬品リスク管理計画書(RMP)における追加のリスク最小化活動として、以下の資料を提供しております。ヒムペブジを処方した患者さんにお渡しください。

●ヒムペブジを使用される血友病の患者さんご家族へ

ヒムペブジや血栓塞栓症に関する情報をご紹介します。ヒムペブジを用いた治療や血栓塞栓症について説明する際にご使用ください。

掲載内容

- ・本剤の働きや投与手順
- ・血栓塞栓症に関する情報(症状、対処方法)
- ・主な副作用
- ・出血時の対処方法
- ・出血を伴う検査や治療についてなど



●ヒムペブジ連絡カード

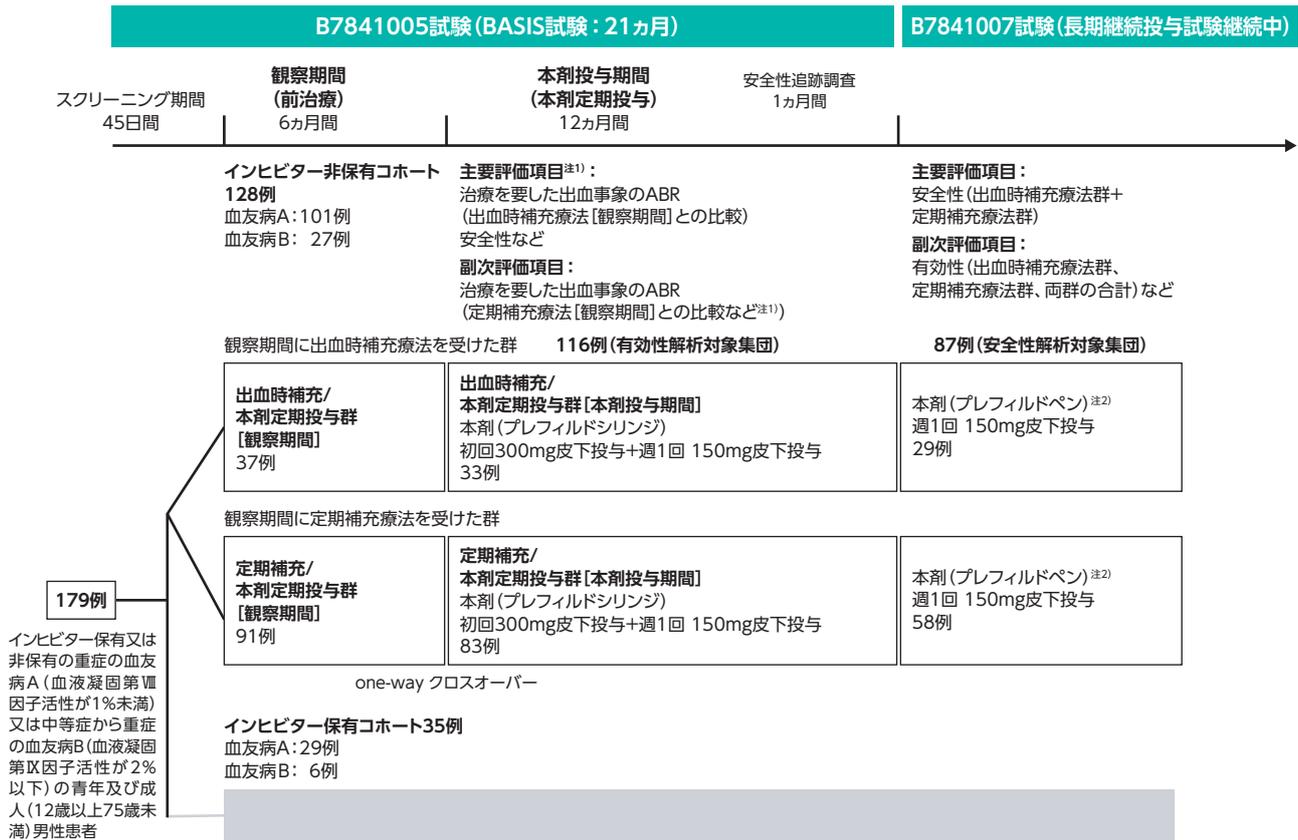
医師や薬剤師などの医療従事者に伝えるべき情報をまとめています。ヒムペブジを処方した患者さんにすべての項目を記入の上、常に携帯いただくようお願いください。

掲載内容

- ・患者さん情報
- ・出血時の注意事項
- ・手術について
- ・緊急連絡先(ご家族・医療機関・担当医)など

(参考)

ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験) <日本人を含む海外データ>と ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験) (中間解析)<日本人を含む海外データ>¹⁾



国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)及び国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)の対象には本剤の国内承認外の患者(インヒビター保有患者)、用法【国内未承認の剤形(プレフィルドシリンジ)を使用]が含まれていますが、承認時評価資料であること、また、各データカットオフ(B7841005試験は2023年4月、B7841007試験は2023年3月)ではインヒビター非保有の患者のみを対象として検討されたことから、臨床成績の結果ではインヒビター非保有の患者に対する有効性、安全性データのみを紹介します。

注1) EUでは、治療を要した出血事象のABR(出血時補充療法との比較)は副次評価項目、治療を要した出血事象のABR(前治療としての定期補充療法との比較)は主要評価項目とした。

注2) プレフィルドペンによる投与が困難な場合は治験責任医師の判断でプレフィルドシリンジ

ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験 (B7841005試験) <日本人を含む海外データ>^{1,2,3)}

試験概要

試験デザイン	国際共同、多施設共同、one-wayクロスオーバー、非盲検、第Ⅲ相試験 (19カ国、52施設)										
目的	青年及び成人のインヒビター保有又は非保有の重症の血友病A又は中等症から重症の血友病B患者に対する本剤定期投与における有効性を標準治療 [出血時補充療法又は血液凝固第Ⅷ因子 (FⅧ) / 第Ⅸ因子 (FⅨ) 製剤による定期補充療法] と比較し検証するとともに、安全性を評価する。										
対象	インヒビター保有又は非保有の重症の血友病A (FⅧ活性が1%未満) 又は中等症から重症の血友病B (FⅨ活性が2%以下) の青年及び成人 (12歳以上75歳未満) 男性患者 (体重35kg以上) [インヒビター非保有コホート128例 (日本人4例含む)、インヒビター保有コホート35例]。										
投与方法	<p>観察期間 (6ヵ月) に前治療としてFⅧ又はFⅨ補充療法による出血時補充療法、もしくはFⅧ又はFⅨ製剤による定期補充療法を行った後、初回に本剤300mg (150mg×2) を、以降は週1回150mgを12ヵ月間、プレフィルドシリンジ (PFS) ^{※1} を用いて皮下投与した。ただし、試験実施計画書に規定した出血に基づく用量増量基準^{※2} に該当した患者では、週1回300mg皮下投与に増量可能とした。</p> <p>※1: 国内未承認の剤形 ※2: 6ヵ月間の本剤投与後、又は来院14 (本剤投与期間の第180日) の完了後のいずれかの時点で、以下を満たす場合 ・体重50kg以上である。 ・6ヵ月間に凝固因子FⅧ又はFⅨの投与により治療された自然 (非外傷性) 出血 (関節出血又は重大な軟部組織/ 筋肉又は他の部位の出血) が2回以上あり、FⅧ又はFⅨに対するインヒビターが発現していない。</p>										
評価項目	<p>有効性の主要評価項目: 治療を要した出血事象の年換算出血率 (ABR) [出血時補充療法 [観察期間] との比較 (検証的な解析項目)]</p> <p>有効性の副次評価項目: 治療を要した出血事象の年換算出血率 (ABR) [定期補充療法 [観察期間] との比較 (検証的な解析項目)] など</p> <p>その他の副次評価項目: 健康関連QoL (Haem-A-QoL, Haemo-QoL, HAL, pedHAL, PGIC-H, EQ-5D-5L)</p> <p>安全性の評価項目: 有害事象^{※3}</p> <p>※3: 評価時MedDRA v25.1、和訳MedDRA/J v26.0</p>										
有効性	<p>主要評価項目である治療を要した出血の年換算出血率 (ABR) について、6ヵ月間の観察期間と12ヵ月間の本剤投与期間のABRを比較した結果は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 観察期間に出血時補充療法を受けた群では、観察期間と本剤投与期間のABRの最小二乗平均値^{a)}の比 (本剤投与期間/観察期間) [95%信頼区間] は0.084 [0.059, 0.119] であり、95%信頼区間の上限値は事前に設定された評価の基準である0.5を下回った (p値<0.0001、ABRの比=0.5を帰無仮説とした両側検定、有意水準5%)。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>観察期間 (33例) 6ヵ月間の血液凝固因子製剤 による出血時補充療法</th> <th>本剤投与期間 (33例) 12ヵ月間の本剤定期投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年換算出血率の最小二乗平均値^{a)} [95%信頼区間] (回/年)</td> <td>38.00 [31.03, 46.54]</td> <td>3.18 [2.09, 4.85]</td> </tr> <tr> <td>年換算出血率 (最小二乗平均値^{a)}) の比 (本剤投与期間/観察期間) [95%信頼区間]、p値^{b)}</td> <td colspan="2">0.084 [0.059, 0.119]、<0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数をlogとし、治療群を因子、観察期間 (対数年) をオフセット項とした一般化推定方程式 (分散共分散構造は無構造) b) ABRの比=0.5を帰無仮説とした両側検定、有意水準5%</p>			観察期間 (33例) 6ヵ月間の血液凝固因子製剤 による出血時補充療法	本剤投与期間 (33例) 12ヵ月間の本剤定期投与	年換算出血率の最小二乗平均値 ^{a)} [95%信頼区間] (回/年)	38.00 [31.03, 46.54]	3.18 [2.09, 4.85]	年換算出血率 (最小二乗平均値 ^{a)}) の比 (本剤投与期間/観察期間) [95%信頼区間]、p値 ^{b)}	0.084 [0.059, 0.119]、<0.0001	
	観察期間 (33例) 6ヵ月間の血液凝固因子製剤 による出血時補充療法	本剤投与期間 (33例) 12ヵ月間の本剤定期投与									
年換算出血率の最小二乗平均値 ^{a)} [95%信頼区間] (回/年)	38.00 [31.03, 46.54]	3.18 [2.09, 4.85]									
年換算出血率 (最小二乗平均値 ^{a)}) の比 (本剤投与期間/観察期間) [95%信頼区間]、p値 ^{b)}	0.084 [0.059, 0.119]、<0.0001										

1) 社内資料 (B7841005 Protocol Amendment ver.7)
 2) ヒムペブジ皮下注150mgペン 電子添文 2024年12月作成 (第1版)
 3) 社内資料 (B7841005試験 (BASIS試験) (承認時評価資料))

有効性 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> 観察期間に定期補充療法を受けた群では、観察期間と本剤投与期間のABRの最小二乗平均値^{a)}の差(本剤投与期間-観察期間) [95%信頼区間]は-2.77[-5.37, -0.16]であった。 								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>観察期間(83例) 6ヵ月間の血液凝固因子製剤 による定期補充療法</th> <th>本剤投与期間(83例) 12ヵ月間の本剤定期投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年換算出血率の最小二乗平均値^{a)} [95%信頼区間] (回/年)</td> <td>7.85 [5.09, 10.61]</td> <td>5.08 [3.40, 6.77]</td> </tr> <tr> <td>年換算出血率(最小二乗平均値^{a)})の差(本剤投与期間-観察期間) [95%信頼区間] (回/年)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">-2.77 [-5.37, -0.16]</td> </tr> </tbody> </table>		観察期間(83例) 6ヵ月間の血液凝固因子製剤 による定期補充療法	本剤投与期間(83例) 12ヵ月間の本剤定期投与	年換算出血率の最小二乗平均値 ^{a)} [95%信頼区間] (回/年)	7.85 [5.09, 10.61]	5.08 [3.40, 6.77]	年換算出血率(最小二乗平均値 ^{a)})の差(本剤投与期間-観察期間) [95%信頼区間] (回/年)	-2.77 [-5.37, -0.16]
	観察期間(83例) 6ヵ月間の血液凝固因子製剤 による定期補充療法	本剤投与期間(83例) 12ヵ月間の本剤定期投与							
年換算出血率の最小二乗平均値 ^{a)} [95%信頼区間] (回/年)	7.85 [5.09, 10.61]	5.08 [3.40, 6.77]							
年換算出血率(最小二乗平均値 ^{a)})の差(本剤投与期間-観察期間) [95%信頼区間] (回/年)	-2.77 [-5.37, -0.16]								
安全性	<p>12ヵ月間の本剤投与により、本剤と関連のある有害事象が116例中23例(19.8%)で認められた。主な本剤と関連のある有害事象(発現割合が2%以上)は注射部位そう痒感、そう痒症各4例(3.4%)、プロトロンビンフラグメント1+2増加、注射部位紅斑各3例(2.6%)であった。</p> <p>観察期間に出血時補充療法を受けた群における重篤な有害事象は、観察期間では1例(胃出血)に認められ、本剤投与期間では認められなかった。観察期間に定期補充療法を受けた群における重篤な有害事象は、観察期間では2例(食道炎及び医療機器閉塞各1例)、本剤投与期間では7例(鼓膜穿孔、胸痛、末梢腫脹、扁桃炎、外傷性出血、出血性関節症、髄膜腫、出血各1件)に認められた。このうち、末梢腫脹(ふくらはぎ腫脹)は治験責任医師により本剤と関連ありと判断された。</p> <p>観察期間に出血時補充療法を受けた群における試験中止に至った有害事象は、観察期間及び本剤投与期間のいずれも認められなかった。観察期間に定期補充療法を受けた群における試験中止に至った有害事象は、観察期間では認められず、本剤投与期間で1例(髄膜腫)に認められ、本有害事象は治験責任医師により本剤と関連なしと判断された。観察期間に出血時補充療法を受けた群における投与中断に至った有害事象は、観察期間では認められず、本剤投与期間で1例(COVID-19)に認められた。観察期間に定期補充療法を受けた群における投与中断に至った有害事象は、観察期間では認められず、本剤投与期間で14例(COVID-19 10例、SARS-CoV-2検査陽性、鼓膜穿孔、齲歯及び末梢腫脹各1例)に認められた。</p> <p>本試験では死亡例は認められなかった。(評価時MedDRA v25.1、和訳MedDRA/J v26.0)</p>								
データカットオフ	2023年4月								

a) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数をidentityとし、観察期間(年)、観察期間(年)と治療群の交互作用を因子、切片なしとした一般化推定方程式(分散共分散構造は無構造)

ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験 (B7841007試験) (中間解析) <日本人を含む海外データ>^{1,2)}

試験概要

試験デザイン	国際共同、多施設共同、長期継続投与、非盲検、第Ⅲ相試験
目的	青年及び成人のインヒビター非保有の重症の血友病A又は中等症から重症の血友病B患者に対して本剤を定期投与したときの長期の安全性、忍容性及び有効性を検討する。
対象	国際共同第Ⅲ相試験 (B7841005試験) を完了した、インヒビター保有又は非保有の重症の血友病A (FⅧ活性が1%未満) 又は中等症から重症の血友病B (FIX活性が2%以下) の青年及び成人 (12歳以上75歳未満) 男性患者 [中間解析時点 (2023年3月データカットオフ) でインヒビター非保有コホート88例 (日本人4例含む)]。
方法	本剤はプレフィルドペン (PFP) (PFPによる投与が困難な場合は治験責任医師の判断でPFS ^{※1)} を用い、週1回150mgを皮下投与した。本試験実施期間中又は親試験であるB7841005試験参加中に出血が認められ、本試験実施計画書に規定した用量増量基準に該当した患者では、週1回300mg皮下投与に増量可能とした。 <small>※1：国内未承認の剤形</small>
評価項目	主要評価項目： 安全性 (有害事象及び重篤な有害事象、血栓事象の発現頻度及び重症度、血栓性微小血管症の発現頻度及び重症度、播種性血管内凝固/消費性凝固障害、注射部位反応の発現頻度及び重症度、バイタルサインの変化、臨床的に意味のある臨床検査値異常の発現頻度、重度の過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合) ^{※2} 副次評価項目： 試験期間の各年に、以降の有効性評価項目を報告 [治療を要した出血事象のABR、関節出血・自然出血・標的関節出血・総出血 (治療の有無を問わない) の発現頻度など] <small>※2：評価時MedDRA v25.1、和訳MedDRA/J v26.0</small>
安全性	本試験での本剤の曝露期間はB7841005試験を含めて約28ヵ月間であり、87例中25例 (28.7%) で有害事象が認められた。 主な本剤と関連のある有害事象は、注射部位内出血、注射部位硬結及び注射部位腫脹 (各1例、1.1%) であった。 重篤な有害事象は、87例中2例 (挫傷及び出血性関節症が各1例、1.1%) に認められたが、本剤と関連ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。 有害事象により投与を中止した患者は認められなかった。 本試験では、死亡例は認められなかった。 (評価時MedDRA v25.1、和訳MedDRA/J v26.0)
有効性	治療を要した出血事象のモデルに基づくABRの平均推定値 [95%CI] は、全体2.79 [1.90, 4.09]、観察期間に出血時補充療法を受けた群で3.86 [2.02, 7.37]、観察期間に定期補充療法を受けた群で2.27 [1.40, 3.67] であった [治療を要した出血回数を応答変数、治療 (本剤定期投与又は観察期間の補充療法) を因子とした一般化推定方程式に基づく負の二項分布の反復測定モデル]。
データカットオフ	2023年3月

1) 社内資料 (B7841007 Protocol Amendment ver.4)

2) 社内資料 (B7841007試験 (承認時評価資料))

抗TFPIモノクローナル抗体

薬価基準収載



ヒムペブジ®皮下注 150mgペン

HYMPAVZI® s.c. Injection 150mg Pen マルスタシマブ(遺伝子組換え)

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

日本標準商品分類番号	876349
承認番号	30600AMX00302000
販売開始	2025年3月

貯法: 2~8℃で保存
有効期間: 2年

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。本剤投与中は観察を十分にを行い、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、9.1.1、11.1.1、15.2参照]
- 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、9.1.1、11.1.1参照]
- 1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又は介護者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

容量	1箇中 1mL	
有効成分	マルスタシマブ(遺伝子組換え) 150mg	
添加剤	L-ヒスチジン	1.12mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	2.67mg
	精製白糖	85mg
	エデト酸ナトリウム水和物	0.05mg
	ポリソルベート80	0.2mg

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

性状	無色～淡黄色澄明の液
pH	5.3~6.3
浸透圧比	約1.2(生理食塩液に対する比)
形態	固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品

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しない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歳以上かつ体重35kg以上の患者には、マルスタシマブ(遺伝子組換え)として初回に300mgを皮下投与し、以降は1週間隔で1回150mgを皮下投与する。なお、体重50kg以上で効果不十分な場合には、1週間隔で1回300mgに増量して皮下投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。[8.4.3参照]
- 7.2 本剤の投与にあたっては投与忘れがないよう十分指導すること。投与予定日に本剤を投与できなかった場合は、可能な限り速やかに予定していた用量で投与を

再開し、以降は原則としてその投与日を起点として週1回投与すること。なお、投与再開日が最終投与日から14日目以降の場合、再開時の初回投与量は300mgとすること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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認められている。血栓塞栓性事象があらわれる可能性があるため、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するとともに、以下の注意事項の重要性についても理解を得た上で投与を開始すること。[1.1、1.2、9.1.1、11.1.1、15.2参照]
- 8.2 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤による補充療法から本剤に切り替える場合は、切り替え前の製剤の半減期を考慮し、本剤投与開始前の適切な時期に中止すること。
- 8.3 血液凝固因子製剤以外の血友病治療薬から本剤に切り替える場合の指針となる臨床試験データは得られていない。血液凝固因子製剤以外の血友病治療薬から本剤に切り替える場合は、その製剤の半減期に基づき適切な休業期間(少なくとも半減期の5倍の期間)の設定を考慮するなどし、本剤の投与を開始すること。休業期間中は、必要に応じて血液凝固因子製剤による補充療法を行うこと。
- 8.4 本剤による治療期間中に出血が発現した場合は、以下の点に注意すること。
 - 8.4.1 必要に応じて血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の投与を行うこと。その場合は本剤との併用投与が可能であるが、各血液凝固因子製剤の電子添文や最新のガイドラインに従って投与し、投与量は、承認されている最低用量を目安として出血部位や程度に応じて判断すること。
 - 8.4.2 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の自己注射が必要になった場合に備え、血液凝固因子製剤の投与間隔及び投与量について患者又は介護者に説明すること。
 - 8.4.3 止血を目的とした本剤の追加投与及び用量変更は行わないこと。[7.1参照]
 - 8.4.4 血液凝固系検査等により患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 8.5 大手術時における本剤の有効性及び安全性は確立されていないため、大手術を行う場合は、本剤の投与を中止し、血液凝固因子製剤を用いた標準治療を行い、周術期における静脈血栓症発現のリスクを管理すること。本剤の投与を再開する場合は、術後の血栓塞栓症リスク因子の有無や、その他の止血製剤及び併用薬の使用等、患者の全身状態を考慮すること。なお、抜歯等の小手術では本剤の用量変更又は投与中止の必要はない。
- 8.6 本剤による治療中の患者において、過敏症反応の可能性のある発疹及びそう痒症の皮膚症状が報告されている。重度の過敏症反応が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに適切な処置を行うこと。[11.1.2参照]
- 8.7 自己注射にあたっては、投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が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。また、患者又は介護者に対し、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。適用後、自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、医師の管理の下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

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 血栓塞栓性事象の既往又は危険因子を有する患者
投与に際しては有益性と危険性を十分考慮すること。[1.1、1.2、8.1、11.1.1、15.2参照]
 - 9.1.2 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、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。
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。
- 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。雌動物を用いた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。本剤を妊婦に投与した場合、胎児及び出生児における血栓形成リスクが否定できない。[15.2参照]

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は不明であるが、一般にヒトIgGはヒト乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

12歳未満の小児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ことが多い。

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 血栓塞栓性事象（頻度不明）

[1.1、1.2、8.1、9.1.1、15.2参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

発疹、そう痒、呼吸困難、喘鳴、血圧低下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。[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明
神経系		頭痛	
消化器		痔核	
皮膚	そう痒症		発疹 ^{a)}
筋・骨格		関節痛	
全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑、そう痒感、腫脹、出血、浮腫、硬結、疼痛等）（11.2%）	挫傷、疲労、末梢腫脹	
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	

a) インヒビター保有患者において認められた

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、外箱に入れたまま15～30分間かけて室温（30℃以下）に戻しておくこと。その他の方法（電子レンジや熱湯等）を用いて本剤を温めないこと。

14.1.2 一度室温（30℃以下）に戻した薬剤は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

14.1.3 本剤を室温（30℃以下）に戻した後は7日以内に使用すること。7日以内に使用しなかった場合は適切に廃棄すること。

14.1.4 本剤を振とうしないこと。

14.1.5 本剤は無色～淡黄色澄明の液である。内容物を目視により確認し、異物又は変色（濁りや暗黄色）等を認めた場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の医薬品と本剤を混合しないこと。

14.2.2 投与部位は腹部又は大腿部とする。

14.2.3 投与ごとに投与部位を変えることが望ましい。骨ばった部位や内出血、発赤、圧痛、硬結、癬痕又は創傷等が認められる部位には投与しないこと。

14.2.4 300mgの投与を行う場合は、150mgの注射をそれぞれ異なる部位に投与すること。

14.2.5 本剤による治療期間中に他の製剤の皮下投与を行う場合は、異なる部位に投与することが望ましい。

14.2.6 静脈内への投与は行わないこと。

14.2.7 本剤は1回使い切りである。保存剤を含有していないため、未使用残液は適切に廃棄すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 保管方法について適切に指導すること。[20.1、20.2参照]

14.3.2 投与の際は必ず取扱説明書を参照するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

インヒビター非保有の血友病A又は血友病B患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（B7841005試験）において、抗薬物抗体（ADA）の評価が可能な116例中23例（19.8%）でADAの発現が認められ、このうち6例（5.2%）は中和抗体（NAb）陽性であった。ADA及びNAbの発現は大部分が一過性で、試験終了時にADA陽性であった1例を除き、ADA及びNAbの発現は試験終了時までに消失した。B7841005試験を完了した患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（B7841007試験）では、ADAの評価が可能な44例中1例（2.3%）でADAの発現が認められたが、NAb陰性であった。[17.1.1、17.1.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いたマルスタシマブの6ヵ月間反復投与と毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量（本剤300mgを週1回皮下投与時）の7.6倍に相当する用量から血栓形成が認められ、血栓形成に対する無影響量及び安全域は得られていない。[1.1、8.1、9.1.1、9.5、11.1.1参照]

20. 取扱い上の注意

20.1 光を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。[14.3.1参照]

20.2 凍結を避けること。[14.3.1参照]

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 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。

22. 包装

1mL×1本

●警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂にご留意ください。

●詳細は電子添文をご参照ください。

2024年12月作成(第1版)

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び問い合わせ先:

Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション 0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見:

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>



製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び問い合わせ先:

Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション 0120-664-467
<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見:

0120-407-947
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>