

marstacimab (genetical recombination) (JAN)

マルスタシマブ（遺伝子組換え）

抗TFPIモノクローナル抗体

634

【基本電子添文】 ヒムペブジ皮下注ペン2024年12月作成

【製品】 規制等：[生物] [処方] 《ヒムペブジ皮下注150mgペン 2024.12.27承認》

ヒムペブジ *Hympavzi* 皮下注ペン150mg (ファイザー)

【組成】 [注射液]：1筒 (1mL) 中150mg。pH：5.3～6.3
浸透圧比：約1.2

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される

【効能・効果】 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

【用法・用量】 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を皮下注し、以降は1週間隔で1回150mgを皮下注。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に增量して皮下注できる

用法関連注意 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（重要な基本的注意④⑤参照） ②本剤の投与にあたっては投与忘れないよう十分指導する。投与予定日に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。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

【警告】 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。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を中止し、適切な処置を行う。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（重要な基本的注意①、特定背景関連注意①②、重大な副作用③、その他の注意④参照） 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（重要な基本的注意①、特定背景関連注意①②、重大な副作用③参照） 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

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①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。血栓塞栓性事象が現れる可能性があるので、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、本剤を開始する。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、次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（警告①②、特定背景関連注意①②、重大な副作用③、その他の注意④参照） 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 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。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 ④本剤による治療期間中に出血が発現した場合は、次の点に注意する ⑤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。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 ⑥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 ⑦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（用法関連注意①参照） ⑧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を中止し適切な処置を行う ⑨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。本剤を再開する場合は、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。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 ⑩本剤による治療中の患者において、過敏症反応の可能性がある発疹及び瘙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、本剤を中止し、速やかに適切な処置を行う（重大な副作用①参照） ⑪自己注射にあたっては、投与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。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。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

【特定背景関連注意】 ⑫合併症・既往歴等のある患者 ⑬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（警告①②、重要な基本的注意①、重大な副作用③、その他の注意④参照） ⑭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 ⑮生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後1ヶ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 ⑯妊娠：妊娠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。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。本剤を妊娠に投与した場合、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（その他の注意④参照） ⑰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。本剤のヒト乳汁中の移行性は不明であるが、一

般にヒトIgGはヒト乳汁中に移行することが知られている ⑤
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 ⑥高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い
【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ④血栓塞栓性事象（頻度不明）：（警告）

①②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①③、その他の注意②参照） ⑤ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：発疹、瘙痒、呼吸困難、喘鳴、血圧低下等の症状が認められた場合には中止し、適切な処置を行う（重要な基本的注意⑥参照）

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	瘙痒症		発疹※
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、瘙痒感、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		プロトロンビンフルガメント1・2増加、フィブリンDダイマー増加	

※：インヒビター保有患者において認められた

【適用上の注意】①薬剤投与前の注意 ②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°C以下）に戻しておく。その他の方法（電子レンジや熱湯等）を用いて温めない ③一度室温（30°C以下）に戻した薬剤は、再び冷蔵庫に戻さない ④室温（30°C以下）に戻した後は7日以内に使用する。7日以内に使用しなかった場合は適切に廃棄する ⑤振とうしない ⑥本剤は無色～淡黄色透明の液である。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 ⑦薬剤投与時の注意 ⑧他の医薬品と本剤を混合しない ⑨投与部位は腹部又は大腿部とする ⑩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、瘢痕又は創傷等が認められる部位には投与しない ⑪300mg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 ⑫本剤による治療期間中に他の製剤の皮下注を行う場合は、異なる部位に投与することが望ましい ⑬静脈内への投与は行わない ⑭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 ⑮薬剤交付時の注意 ⑯保管方法について適切に指導する（取扱い上の注意①②参照） ⑰投与の際は必ず取扱説明書を参照するよう指導する 【その他の注意】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（臨床成績①②参照） 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回皮下注時）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（警告①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①③、重大な副作用④参照） 【取扱い上の注意】①光を避けるため、外箱に入れて保存する（適用上の注意③④参照） ②凍結を避ける（適用上の注意③④参照） 【保存等】2～8°Cで保存。有効期間：2年 【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 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

【薬物動態】（#：健康成人、成人及び青年の血友病A又は血友病B患者213例から得られた血漿中本剤濃度及び総TFPI濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施） ①血中濃度 ②単回投与：日本人又は外国人健康成人男性16例に100又は300mgを単回皮注時の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータを次に示す

投与量 〔例数〕	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
100mg 〔外国人6例〕	1.18 (287)	81.89 (391)	257.7 (34) 〔4例〕	48 (48.0-72.0)	33.3 ± 5.4 〔4例〕
300mg 〔外国人6例〕	16.49 (63)	3,120 (68)	2,799 (83) 〔3例〕	72 (48.0-144)	65.8 ± 18.0 〔3例〕
300mg 〔日本人4例〕	18.5 (25)	3,551 (28)	4,240, 5,670 〔2例〕	108 (72.0-144)	74.7, 122 〔2例〕

C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}は幾何平均値（幾何変動係数%）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）、t_{1/2}は平均値 ± 標準偏差、2例以下は個別値

③反復投与：成人（18歳以上）及び青年（12～18歳未満）血友病A又は血友病B患者に初回に300mgを皮下注し、以降は150mgを週1回皮下注時の平均C_{min, ss}、C_{max, ss}及びAUC_{ss}の母集団薬物動態解析#に基づく推定値を次に示す。定常状態時の累積係数の平均値は約4。投与後の血漿中濃度は、初回投与から約60日後、すなわち8回目又は9回目の皮下注までに定常状態に達すると考えられる

	C _{min, ss} (μg/mL)	C _{max, ss} (μg/mL)	AUC _{ss} (μg·h/mL)
成人	8.32 (166%)	12.8 (113%)	1,910 (122%)
青年	23.4 (66.3%)	30.5 (59.3%)	4,720 (60.6%)

C_{min, ss}は定常状態時の最小血漿中濃度、C_{max, ss}は定常状態時の最高血漿中濃度、AUC_{ss}は定常状態時の血漿中濃度-時間曲線下面積。値はすべて幾何平均値（幾何変動係数%）
④吸収：18歳以上65歳未満の血友病A又は血友病B患者20例に150～450mgを週1回反復皮下注※時のT_{max}の中央値は23～59時間（外国人データ）。母集団薬物動態解析#の結果から、皮下注後のバイオアベイラビリティは約71%と推定、投与部位（腕、大腿部、腹部）による差異は見られなかった。※：承認

用量は、初回に300mg、以降は1週間隔で1回150mg ③分布：血友病患者における定常状態時の本剤の分布容積は、母集団薬物動態解析[#]の結果から8.6Lで、血管外への分布は限定的であると考えられる 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験

①国際共同第III相臨床試験（B7841005試験）：成人及び青年（男性、12歳以上75歳未満、体重35kg以上）のインヒビター非保有の重症血友病A又は中等症～重症（血液凝固第IX因子の活性値が2%以下）血友病B患者を対象とし、6ヵ月間の観察期間後、本剤を初回に300mg皮下注し、以降は1週間隔で1回150mgを皮下注。用量増量基準（体重50kg以上等）を満たした患者は、投与6ヵ月後以降に300mg週1回皮下注に增量可とした。観察期間における治療は血液凝固第VII因子又は第IX因子製剤による出血時補充療法又は定期補充療法とした ④主要評価項目は治療を要した出血の年換算出血率とし、6ヵ月間の観察期間と12ヵ月間の本剤投与期間の治療を要した出血の年換算出血率を比較 ⑤年換算出血率（最小二乗平均値※1）は、観察期間に出血時補充療法を受けた33例（外国人データ）の成績は次表のとおりで、年換算出血率の比（投与期間/観察期間）の95%信頼区間の上限値は、事前に設定された評価基準である0.5を下回った

	年換算出血率〔95%信頼区間〕(回/年)	年換算出血率の比〔95%信頼区間〕
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	38.00 [31.03, 46.54]	0.084 [0.059, 0.119] p値※2<0.0001
本剤投与期間（33例） 12ヵ月間の定期投与	3.18 [2.09, 4.85]	

年換算出血率は最小二乗平均値〔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）〕。※：年換算出血率の比=0.5を帰無仮説とした両側検定、有意水準5%

①観察期間に定期補充療法を受けた83例（日本人患者4例を含む）の成績は次表のとおり

	年換算出血率〔95%信頼区間〕(回/年)	年換算出血率の差（本剤投与期間－観察期間） 〔95%信頼区間〕(回/年)
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	7.85 [5.09, 10.61]	-2.77 [-5.37, -0.16]
本剤投与期間（83例） 12ヵ月間の定期投与	5.08 [3.40, 6.77]	

年換算出血率は最小二乗平均値〔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）〕

⑤本剤が投与された全患者での副作用発現頻度は19.8%（23/116例）で、主な副作用は、注射部位瘙痒感、瘙痒症が各3.4%（4/116例）、注射部位紅斑、プロトロンビンフラグメント1・2増加が各2.6%（3/116例）（その他の注意①参照） ②国際共同第III相臨床試験（B7841007試験）：B7841005試験を完了した成人及び青年の男性血友病A又は血友病Bの患者を対象とし、本剤定期投与時の長期の安全性及び忍容性を主要目的として評価する実施中の非盲検延長試験。本剤を投与された全患者での投与期間の中央値は193日、副作用発現頻度は3.4%（3/87例）で、注射部位内出血、注射部位硬結、注射部位腫脹が各1.1%（1/87例）（その他の注意①参照） 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は外因系凝固経路を阻害する組織因子経路インヒビター（TFPI）のKunitzドメイン2（K2）を標的とするヒトモノクローナルIgG1抗体。TFPIはK2を介して活性型血液凝固第X因子の活性部位に結合し、これを阻害。TFPIによる活性型血液凝固第X因子の阻害を抑制することで外因系凝固経路を増強 ②in vitro抗原結合及び血液凝固第X因子活性化作用：プラズモン共鳴法によるin vitro蛋白質結合測定系においてヒトTFPI K2及びTFPI K1K2に結合したが、ヒトTFPI K1への結合はみられなかった。また、酵素発色法によるin vitro酵素反応測定系においてTFPIによる活性型血液凝固第X因子の阻害活性を抑制 ③in vitro止血作用：インヒビター保有患者を含む血友病A患者及び血友病B患者から採取した血漿のいずれにおいても、in vitro添加により希釀プロトロンビン時間の短縮及びトロンビン生成の増加を示し、止血作用を示した ④in vivo止血作用：雄の血友病A（血液凝固第VII因子欠損）及び血友病B（血液凝固第IX因子欠損）モデルマウスを用いた重度の尾部出血モデルで、本剤投与による出血量の減少がみられた

【性状】 マルスタシマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え抗組織因子経路インヒビター（TFPI）モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。H鎖の3つのアミノ酸残基が置換（L237A、L238A、G240A）され、C末端のK450は除去されている。CHO細胞により産生される。449個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（ λ 鎖）2本で構成される糖蛋白質（分子量：約146,000）

【備考】 再審査期間中（2024年12月27日から8年）