

ヒムペブジ皮下注 150mg ペン
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

(別紙様式 2)

ヒムペブジ皮下注 150mg ペン
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|-------------------|------------------|------------------|
| 販売名 | ヒムペブジ皮下注 150mg ペン | 有効成分 | マルスタシマブ (遺伝子組換え) |
| 製造販売業者 | ファイザー株式会社 | 薬効分類 | 876349 |
| 提出年月日 | | 令和 7 年 11 月 11 日 | |

| 1.1. 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 | なし |
| | 免疫原性 | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 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 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| 市販直後調査 |
| 特定使用成績調査 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| なし |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 |
|--|
| 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 |
| 医療従事者向け資材 (ヒムペブジ皮下注150mg ペン投与中の注意事項) の作成と提供 |
| 患者向け資材 (ヒムペブジを使用される血友病の患者さんご家族へ、ヒムペブジ連絡カード) の作成と提供 |

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|------------------|
| 承認年月日 | 2024年12月27日 | 薬効分類 | 876349 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | 30600AMX00302000 |
| 国際誕生日 | 2024年10月11日 | | |
| 販売名 | ヒムペブジ皮下注150mgペン | | |
| 有効成分 | マルスタシマブ（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤形 | 1筒（1mL）中マルスタシマブ（遺伝子組換え）150mgを含有する注射剤 | | |
| 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。 | | |
| 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 | | |
| 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. 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。 | | |
| 備考 | | | |

変更の履歴

前回提出日：

2025 年 3 月 24 日

変更内容の概要：

1. 重要な特定されたリスクの血栓塞栓症について、重要な特定されたリスクとした理由に記載の「血栓塞栓症」を「鎖骨下静脈血栓症」に改訂
2. 追加のリスク最小化活動として設定した医療従事者向け資材（ヒムペブジ皮下注 150mg ペン投与中の注意事項）の改訂
3. 追加のリスク最小化活動として設定した患者向け資材（ヒムペブジを使用される血友病の患者さんご家族へ）の改訂

変更理由：

1. 血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとした理由に記載の事象について、MedDRA 基本語とする記載整備のため。
2. 血栓塞栓症症例に関する追加情報の追記、電子添文改訂に伴う変更およびその他記載整備のため。
3. Q&A の追加および記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|--|
| 血栓塞栓症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の作用機序に基づく、臨床使用時に血栓塞栓症が発現する可能性がある。</p> <p>血栓塞栓症が発現した場合、重篤で生命を脅かす可能性ある。</p> <p>健康な成人男性治験参加者を対象とした第1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 300 mg 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）および肺塞栓症（重篤）が認められた。本治験参加者の血栓塞栓事象に対する措置は治験中止であり、本事象は回復した。</p> <p>血友病患者を対象とした本剤の臨床試験において、完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点（B7841005 試験 2023 年 4 月、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、長期継続投与試験（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鎖骨下静脈血栓症（重篤）が報告された。</p> <p>これらの発現およ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た。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・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として、以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の安全性監視活動において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。・インヒビターを保有しない先天性血友病患者における安全性を確認するため。 |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」、「15. その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材（ヒムペグジ皮下注 150mg ペン投与中の注意事項）の作成と提供2. 患者向け資材（ヒムペグジを使用される血友病の患者さんご家族へ、ヒムペグジ連絡カード）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。</p> |

| 重要な潜在的リスク | |
|---------------|--|
| ショック・アナフィラキシー | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は皮下投与するタンパク製剤であり，本剤投与による抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）の発現に伴いショック・アナフィラキシーを含む過敏症が誘発される可能性を否定できない。</p> <p>ショック・アナフィラキシーを含む過敏症について，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）の MedDRA 標準検索式（Standardized MedDRA Query：SMQ）*を用いて集計した。血友病患者を対象とした第 1b/2 相試験（B7841002 試験）のインヒビター保有コホートにおいて，グレード 3 のそう痒症および紅斑性皮疹（因果関係あり，非重篤）が 1 例に報告された。血友病患者を対象とした第 3 相試験（B7841005 試験）のインヒビター非保有コホートでは，グレード 1 のそう痒症（因果関係あり，非重篤）が 3 例およびグレード 2 のそう痒症（因果関係あり，非重篤）が 1 例に報告された。また，B7841005 試験のインヒビター保有コホートの 1 例（血友病 B）において，約 9 ヶ月間の本剤の投与後に，グレード 3 の発疹（因果関係あり，重篤）が報告された。</p> <p>血友病患者を対象とした第 2 相試験（B7841003 試験）および長期継続投与第 3 相試験（B7841007 試験）では，ショック・アナフィラキシーを含む因果関係を否定できない過敏症は報告されていない。</p> <p>以上から，ショック・アナフィラキシーを重要な潜在的リスクとした。</p> <p>* MedDRA SMQ の ANAPHYLACTIC REACTION (SMQ) (Narrow), ANGIOEDEMA (SMQ) (Broad and Narrow), HYPERSENSITIVITY (SMQ) (Broad and Narrow)を集計した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の安全性監視活動において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。 ・ インヒビターを保有しない先天性血友病患者における安全性を確認するため。 |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対して注意喚起を行い，本剤の適正な使用に関する理解を促すため。</p> |

| | |
|------|--|
| 免疫原性 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤に対する ADA の産生は、有効性や安全性に影響を及ぼす可能性がある。</p> <p><u>マルスタシマブに対する ADA</u></p> <p>長期継続投与試験を含めた第 1b/2 相併合試験（B7841002/B7841003 試験）で、ADA の総発現割合は 10.7%（3/28 例）であった。長期継続投与試験を含めた第 3 相併合試験（B7841005/B7841007 試験）で、ADA の総発現割合は 19.8%（23/116 例）であった。これらの試験の治験参加者において、安全性、有効性、薬物動態および薬力学に対する ADA の明確な影響は認められなかった。</p> <p><u>マルスタシマブに対する中和抗体（neutralizing antibody：NAb）</u></p> <p>長期継続投与試験を含む第 1b/2 相併合試験（B7841002/B7841003 試験）において、NAb 陽性例は認められなかった。長期継続投与試験を含む第 3 相併合試験（B7841005/B7841007 試験）では、B7841005 試験の 6 例に NAb 陽性が認められた。B7841007 試験では NAb 陽性は認められなかった。B7841005 試験では、ADA 陽性例における NAb 陽性の発現割合は 26.1%（6/23 例）、ADA 評価可能例における NAb 陽性の発現割合は 5.2%（6/116 例）であった。認められた NAb はいずれも投与に起因する一過性のものであった。試験終了時に NAb 陽性であった治験参加者はいなかった。NAb の発現によるマルスタシマブの安全性、有効性、薬物動態および薬力学への明確な影響は認められなかった。</p> <p>本剤の臨床経験は限られていることから、免疫原性を重要な潜在的リスクとした。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の安全性監視活動において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。 |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対して注意喚起を行い、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。</p> |

| |
|---------|
| 重要な不足情報 |
| 該当なし |

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 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の概要： 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集，評価，分析に基づく安全対策の検討（および実行） | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | |
| | 実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内 |
| 特定使用成績調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>血栓塞栓症 ショック・アナフィラキシー</p> <p>【目的】</p> <p>本剤が投与されたインヒビターを保有しない先天性血友病患者における安全性を使用実態下で確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>対象患者：本剤が投与されたインヒビターを保有しない先天性血友病患者 調査期間：6 年間 登録期間：3 年間 観察期間：3 年間 目標症例数：50 例 実施方法：全例調査方式（承認条件に基づく） 調査項目：患者背景，本剤の投与，身長・体重，併用療法，手術，臨床検査，有害事象等</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤は新有効成分含有医薬品であること，本剤の臨床試験における国内臨床データが限られていること，および海外においても本剤の使用経験が限られていることを踏まえ，本剤承認後に本剤が投与された患者の安全性情報を偏りなく早期に収集する必要があるため，特定使用成績調査（全例調査）を計画した。</p> <p>【目標症例数の根拠】</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>実施可能性の観点から、登録期間 3 年間に於いて収集可能と考える症例数として 50 例に設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期およびその根拠】</p> <p>安全性定期報告時および調査終了時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現在の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否（調査の継続・追加調査の実施等）について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 |
|--|--|

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. 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の概要： 電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | <p>実施期間：販売開始後 6 ヶ月間</p> <p>評価・報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内</p> |
| 医療従事者向け資材（ヒムペブジ皮下注 150mg ペン投与中の注意事項）の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>血栓塞栓症</p> <p>【目的】</p> <p>血栓塞栓症に関する注意喚起を行い、本剤の適正使用を促し安全性を確保する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に資材について説明・提供し、活用を依頼する。 ・ 企業ホームページおよび PMDA ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に、副作用の発現傾向、当該資材の配布状況等を確認し、リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には、当該資材の改訂、資材配布方法の検討、または新たな安全対策資材の作成を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p> |

患者向け資材（ヒムペブジを使用される血友病の患者さんご家族へ、ヒムペブジ連絡カード）の作成と提供

【安全性検討事項】

血栓塞栓症

【目的】

- ヒムペブジを使用される血友病の患者さんご家族へ
血栓塞栓症に関する注意喚起を行い、本剤の適正使用への理解を促すとともに、患者の安全性の確保を図る。
- ヒムペブジ連絡カード
本剤投与中の出血時の対応に関する情報を、緊急時に受診した医療機関へ提供することにより、血栓症を未然に防ぐもしくは重篤化を防ぐことを目的とする。また、連絡カードには、常に最新の担当医師の情報を記入し、医療機関の受診および薬局にて処方箋提出の際に提示する。

【具体的な方法】

- 納入時に資材について医療従事者に説明・提供し、活用を依頼する。
- 企業ホームページおよび PMDA ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告時に、副作用の発現傾向、当該資材の配布状況等を確認し、リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には、当該資材の改訂、資材配布方法の検討、または新たな安全対策資材の作成を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常 of 医薬品安全性監視活動 | | | | |
|--|--------------------|----------------------|------|--|
| 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集，評価，分析に基づく安全対策の検討（および実行） | | | | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定 of 時期 | 実施状況 | 報告書 of 作成予定日 |
| 市販直後調査 | なし | 販売開始から 6 ヶ月後 | 実施中 | 販売開始から 8 ヶ月以内 |
| 特定使用成績調査 | 50 例 | 安全性定期報告時 および調査終了時 | 実施中 | 1. 安全性定期報告として報告書を作成する 2. 最終報告書として調査終了時に作成する |

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験 of 名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定 of 時期 | 実施状況 | 報告書 of 作成予定日 |
|--------------------|--------------------|-------------------|------|-----------------|
| 該当なし | | | | |

5.3. リスク最小化計画の一覧

| 通常 of リスク最小化活動 | | |
|---|-----------------------|------|
| 電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供 | | |
| 追加 of リスク最小化活動 | | |
| 追加 of リスク最小化活動 of 名称 | 節目となる 予定 of 時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供 | 販売開始から 6 ヶ月後 | 実施中 |
| 医療従事者向け資材（ヒムペブジ皮下注 150mg ペン投与中の注意事項） of 作成と提供 | 報告 of 予定時期：安全性定期報告提出時 | 実施中 |
| 患者向け資材（ヒムペブジを使用される血友病 of 患者さんとご家族へ，ヒムペブジ連絡カード） of 作成と提供 | 報告 of 予定時期：安全性定期報告提出時 | 実施中 |