

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 8 年 8 月 26 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
特定使用成績調査
製造販売後データベース調査
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
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にご家族へ、ヒムペブジ連絡カード) の作成と提供

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 <u>25kg</u> 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回到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	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。 <u>〈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〉</u> 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	<u>令和8年8月24日、体重25kg以上35kg未満の患者における用法及び用量、及び血液凝固第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の効能又は効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認取得</u>		

変更の履歴
前回提出日： 2026 年 3 月 6 日
変更内容の概要： 1. 「品目の概要」の「用法及び用量」、「効能又は効果」、「承認条件」及び「備考」： 用法及び用量、効能又は効果の変更、承認条件の記載整備 2. 重要な特定されたリスクの血栓塞栓症、重要な潜在的リスクのショック・アナフィラキシー及び免疫原性のリスクとした理由のデータを更新 3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後データベース調査を追加 4. 「追加の医薬品安全性監視活動」の「特定使用成績調査」について、実施計画書、実施要項及び登録票を改訂し、添付資料として提出 5. 「追加のリスク最小化活動」の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）及び患者向け資材（ヒムペブジを使用される血友病の患者さんにご家族へ、ヒムペブジ連絡カード）を改訂
変更理由： 1～3.及び 5. 体重 25kg 以上 35kg 未満の患者における用法及び用量、及び血液凝固第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の効能又は効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認取得に伴う変更 4. 「追加の医薬品安全性監視活動」の「特定使用成績調査」について、医薬品製造販売承認事項一部変更承認取得に伴う追記、登録条件の明確化及びその他記載整備を行ったため

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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る。 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る。 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、<u>未診断のサルコイドーシスを有した1例で、本剤300mgを単回投与した9日後及びベクター型（非mRNA）COVID-19ワクチンの2回目の接種から約4週後に、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）が認められた。</u>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、<u>抗凝固療法が実施され、これらの事象は回復した。</u> 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 B7841005試験では<u>血栓塞栓症の発現はなかった。</u>進行中の<u>長期継続投与試験（B7841007試験）（データカットオフ：2025年5月）</u>において、<u>1.2%（2/167例）に血栓塞栓事象が認められた。</u><u>インヒビター非保有コホートの血友病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。</u><u>本剤の投与は中止され、抗凝固療法が実施された。</u><u>当該治験参加者は、血栓形成に寄与し得るリスク因子（ヘテロ接合型第V因子ライデン変異、長時間の不動状態、喫煙）を有していた。</u><u>鎖骨下静脈血栓症の転帰は軽快であった。</u><u>また、B7841007試験のデータカットオフ後に、インヒビター保有コホートの血友病A患者1例に本剤投与開始から約3年後に、本剤との因果関係ありと判断された脳梗塞（重篤）が内視鏡手術後に発現し、その後、脳出血（因果関係なし、重篤）により死亡した。</u><u>脳梗塞の転帰は未回復であった。</u> <u>血栓塞栓症の既往又は危険因子を有する患者、周術期管理下にある患者では、本剤投与により血栓塞栓症の発現リスクが高まる可能性がある。</u> これらの発現<u>及び</u>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。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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。 1. 特定使用成績調査 2. <u>製造販売後データベース調査</u> 【選択理由】 ・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。 ・追加の医薬品安全性監視活動の選択理由は、以下のとおりである。 1. <u>特定使用成績調査において、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確認するため。</u> 2. <u>製造販売後データベース調査において、先天性血友病患者（インヒビターを保有する患者及びインヒビターを保有しない患者の両方を含む）における本剤の長期的な使用に伴う血栓塞栓症に関する情報が取得可能であるため。</u>
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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」の項及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。 1. 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 2. 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 【選択理由】 医療従事者及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。

重要な潜在的リスク	
ショック・アナフィラキシー	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。 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 のそう痒症及び紅斑性皮疹（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 例及びグレード 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では、<u>グレード 1 の発疹（因果関係あり、非重篤）及びグレード 3 の発疹（因果関係あり、重篤）</u>が各 1 例に報告された。<u>長期継続投与試験（B7841007 試験）のインヒビター非保有コホートでは、グレード 1 の発疹（因果関係あり、非重篤）が 2 例に報告された。</u> 血友病患者を対象とした第 2 相試験（B7841003 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。 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。 * MedDRA SMQ の ANAPHYLACTIC REACTION (SMQ) (Narrow)、ANGIOEDEMA (SMQ) (Broad and Narrow)、HYPERSENSITIVITY (SMQ) (Broad and Narrow)を集計した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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。 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 ・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。 ・<u>本剤が投与されたインヒビター</u>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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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<u>及び患者向医薬品ガイド</u>に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者<u>及び患者</u>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。

免疫原性

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、有効性及安全性に影響を及ぼす可能性がある。

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む第 1b/2 相併合試験

（B7841002/B7841003 試験）において、中和抗体（NAb）陽性例は認められなかった。

血友病患者を対象とした第 3 相試験（B7841005 試験）及び長期継続投与試験（B7841007 試験）の併合解析において、ADA の評価が可能な 167 例中 39 例（23.4%）で ADA の発現が認められ、インヒビター非保有例では 23.3%（27/116 例）、インヒビター保有例では 23.5%（12/51 例）であった。ADA 発現例のうち 66.7%（26/39 例）は一過性、30.8%（12/39 例）は持続性であり、97.4%（38/39 例）はデータカットオフ時まで消失した。ADA 発現例における NAb の発現割合は 20.5%（8/39 例）であり、インヒビター非保有例では 22.2%（6/27 例）、インヒビター保有例では 16.7%（2/12 例）であった。認められた NAb の大部分（87.5%）は一過性で、NAb はデータカットオフ時まで消失した。B7841005 試験の 12 カ月間の本剤投与期間において、ADA の発現が認められた治験参加者では ADA の発現が認められなかった治験参加者と比較して、本剤の平均血漿中濃度に低下傾向（約 10%～36%）が認められたが、ADA 及び NAb の発現による本剤の有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。

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。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

- ・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。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・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。

【選択理由】

医療従事者及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。

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 <u>及び</u> 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（ <u>及び</u> 実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 血栓塞栓症 ショック・アナフィラキシー 【目的】 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。 【実施計画】 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 【実施計画の根拠】 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、<u>及び</u>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。 【目標症例数の根拠】 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。 【節目となる予定の時期<u>及び</u>その根拠】 安全性定期報告時<u>及び</u>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。 【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<u>及び</u>その開始の決定基準】

	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。 - 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。
製造販売後データベース調査	
	【安全性検討事項】 血栓塞栓症 【目的】 本剤が投与された先天性血友病患者（インヒビターを保有する先天性血友病患者及びインヒビターを保有しない先天性血友病患者の両方を含む）における血栓塞栓症の発現率を記述する。 【実施計画案】 データベース：血液凝固異常症レジストリ データ期間：9年間（2025年3月～2034年2月） 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：本剤が投与された先天性血友病患者 想定患者数：本レジストリに登録された患者のうち、当該データ期間中に本剤が投与されたすべての先天性血友病患者 【実施計画の根拠】 インヒビターを保有する先天性血友病患者における本剤の使用（長期的な使用を含む）に伴う血栓塞栓症の発現率を評価する必要があると考え、本調査を計画した。データベースは、先天性血友病患者を長期的に追跡することが可能である血液凝固異常症レジストリを利用する。市場予測から、本剤を使用するインヒビターを保有する先天性血友病患者は数十例に限られる。また、臨床試験の結果から、血栓塞栓症の発現は稀であることが想定される。インヒビターを保有する先天性血友病患者のみでは血栓塞栓症の発現率を記述することが困難であり、また、これまでに得られている安全性情報に基づき、インヒビター保有の有無によって安全性プロファイルに大きな違いはないと考えることから、インヒビターを保有しない先天性血友病患者の情報も収集する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 報告書作成時：中間解析結果の評価時（データ期間1年、3年及び6年）及び調査終了時（データ期間9年）に報告書を作成する。血栓塞栓症の発現状況について検討を行うため。 【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及びその開始の決定基準】 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。 - 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。 - 得られた結果を踏まえて、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

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： 電子添文及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	
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	
	【安全性検討事項】 血栓塞栓症 【目的】 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。 【具体的な方法】 ・ 納入時に資材について説明・提供し、活用を依頼する。 ・ 企業ホームページ及び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、又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
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若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、医療機関の受診及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。 ・ 企業ホームページ及び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、又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

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及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（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（インヒビターを保有しない先天性血友病患者）	なし	販売開始から 6 カ月後	終了	作成済（2025 年 11 月提出）
特定使用成績調査	50 例	安全性定期報告時 及び調査終了時	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
製造販売後データベース調査	該当なし	報告書作成時	計画中	中間解析結果の評価時（データ期間 1 年、3 年及び 6 年）及び調査終了時（データ期間 9 年）

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・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況

市販直後調査による情報提供 <u>（インヒビターを保有しない先 天性血友病患者）</u>	販売開始から 6 カ月後	終了
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	報告の予定時期：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	報告の予定時期：安全性定期報 告提出時	実施中