

# ヒムペブジ<sup>®</sup>皮下注 150mgペン 投与中の注意事項

監修 広島大学病院 輸血部長 血液内科診療教授 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                     | P19 |
| ○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又は<br>バイパス止血製剤の投与について      | P19 |
| ○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                       | P24 |
| ○ヒムペブジ使用における<br>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                         | P24 |
| ○血栓塞栓性事象のリスク因子とされるもの                            | P11 | ○投与を忘れた場合について                             | P27 |
| ○一般的に血栓塞栓性事象とされるもの                              | P13 | ○Q&A                                      | P29 |
| ○血栓塞栓性事象の一般的な治療方法                               | P13 | 4. 治療開始時及び治療期間中の<br>出血エピソード発現に際してのチェックリスト | P31 |
| ○海外第I相試験において血栓塞栓症が<br>認められた1症例                  | P14 | 5. 投与に際しての確認事項                            | P33 |
| ○長期継続試験 (B7841007試験) において<br>血栓症 (重篤) が認められた2症例 | P15 | 6. 患者向けRMP資料のご紹介                          | P34 |
| ○市販後に報告された<br>血栓塞栓性事象2症例 (海外)                   | P18 |                                           |     |

抗TFPIモノクローナル抗体

薬価基準収載



ヒムペブジ<sup>®</sup>皮下注  
150mgペン

HYMPAVZI<sup>®</sup> 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

効能又は効果  
用法及び用量  
追加※

### 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、9.1.2、11.1.1、15.2.1、15.2.2参照]
- 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、9.1.2、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

※「血液凝固第Ⅲ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」の効能又は効果の追加、及び「体重25kg以上35kg未満の患者」における用法及び用量の追加



# 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<sup>1)</sup>

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、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、抗凝固療法が実施され、これらの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、完了したヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)では血栓塞栓症の発現はありませんでした。進行中のヒムペブジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)(データカットオフ:2025年5月)において、1.2%(2/167例)に血栓塞栓性事象が認められました。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)が報告されました。本剤の投与は中止され、抗凝固療法が実施されました。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)を有していました。鎖骨下静脈血栓症の転帰は軽快でした。また、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、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)により死亡しました。脳梗塞の転帰は未回復でした。

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ります。

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す<sup>2)</sup>。

## ○ヒムペブジの副作用としての血栓塞栓性事象<sup>3)</sup>

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2例に血栓症(重篤)が報告されています(1例はインヒビター非保有患者でヒムペブジ投与開始から3年以上経過後、1例はインヒビター保有患者で約3年後)。また、健康成人を対象としたヒムペブジ海外第I相試験(B7841009試験)において肺塞栓症(重篤)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(0.6%)

[1.1、1.2、8.1、9.1.1、9.1.2、15.2.1、15.2.2参照]

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 2026年8月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)

## ○ヒムペブジ使用における血栓塞栓性事象に対する注意<sup>1)</sup>

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】(P3,4)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を開始すること。
- ・バイパス止血製剤(活性型第Ⅶ因子製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子加活性化第Ⅶ因子製剤)、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。
- ・バイパス止血製剤又は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。バイパス止血製剤又は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、必要に応じてバイパス止血製剤又は血液凝固因子製剤による補充療法を行うこと。(P9,10「(参考)使用が想定される各血液凝固因子製剤、バイパス止血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<sup>\*1</sup>又は危険因子<sup>\*2</sup>を有する患者では、本剤投与により血栓塞栓性事象のリスクが高まる可能性がある。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、バイパス止血製剤又は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<sup>\*3</sup>。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<sup>\*4</sup>。(P5,6「(参考)大手術前の投与中止時期について」、P7,8「(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。ラットの胚・胎児発生に関する試験において、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)におけるAUCの4.3倍に相当する用量で影響は認められなかったが、17倍に相当する用量で胚・胎児毒性(骨格奇形及び骨格変異並びに着床後胚損失の増加)が認められた。一方、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)におけるAUCの32倍に相当する用量で影響は認められなかった。また、一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、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、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)におけるAUC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 冠動脈疾患、虚血性疾患等

\*2 遺伝性の血栓形成促進性疾患(第Ⅴ因子ライデン変異等)や、長期的不動状態、肥満又は喫煙等

\*3 周術期管理下にある患者では、本剤を他の止血製剤と併用した場合、血栓塞栓性事象のリスクが高まる可能性がある。

\*4 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ある<sup>2)</sup>。

- ・ラットを用いた試験において、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)における $C_{max}$ の27倍に相当する用量のマルスタシマブと最大臨床用量(270 $\mu$ g/kg)を投与した時の定常状態での $C_{max}$ を上回るよう設定した用量(3mg/kg)の活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤を併用投与した結果、単独投与と比較して肺及び投与部位での血栓・塞栓の発現頻度の増加及び重症度の悪化が認められた。一方、27倍( $C_{max}$ 比較)に相当する用量のマルスタシマブと0.8mg/kgの活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤の併用投与、3倍( $C_{max}$ 比較)に相当する用量のマルスタシマブと臨床用量(100U/kg/日)と同用量の活性型プロトロンビン複合体製剤の併用投与、及び2倍( $C_{max}$ 比較)に相当するマルスタシマブと出血時の最大臨床用量(活性化人血液凝固第Ⅶ因子として180 $\mu$ g/kg/日)と同用量の乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の併用投与では、単独投与と比較して明確な影響は認められなかった。

#### 【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、9.1.2、11.1.1、15.2.1、15.2.2参照]
- 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、9.1.2、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、9.1.2、11.1.1、15.2.1、15.2.2参照]
- 8.2 バイパス止血製剤(活性型第Ⅶ因子製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤)、血液凝固第Ⅶ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。[15.2.2参照]
- 8.3 バイパス止血製剤又は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。バイパス止血製剤又は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、必要に応じてバイパス止血製剤又は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、バイパス止血製剤又は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。

## **【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**

本剤投与により血栓塞栓性事象のリスクが高まる可能性がある。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、15.2.1、15.2.2参照]

#### **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。[1.1、1.2、8.1、11.1.1、15.2.1、15.2.2参照]

### **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。ラットの胚・胎児発生に関する試験において、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)におけるAUCの4.3倍に相当する用量で影響は認められなかったが、17倍に相当する用量で胚・胎児毒性(骨格奇形及び骨格変異並びに着床後胚損失の増加)が認められた。一方、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)におけるAUCの32倍に相当する用量で影響は認められなかった。また、一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、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。[15.2.1、15.2.2参照]

## **【15. その他の注意 (抜粋)】**

### **15.2 非臨床試験に基づく情報**

**15.2.1** 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、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)におけるAUC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、9.1.2、9.5、11.1.1参照]

**15.2.2** ラットを用いた試験において、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)における $C_{max}$ の27倍に相当する用量のマルスタシマブと最大臨床用量(270 $\mu$ g/kg)を投与した時の定常状態での $C_{max}$ を上回るよう設定した用量(3mg/kg)の活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤を併用投与した結果、単独投与と比較して肺及び投与部位での血栓・塞栓の発現頻度の増加及び重症度の悪化が認められた。一方、27倍( $C_{max}$ 比較)に相当する用量のマルスタシマブと0.8mg/kgの活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤の併用投与、3倍( $C_{max}$ 比較)に相当する用量のマルスタシマブと臨床用量(100U/kg/日)と同用量の活性型プロトンビン複合体製剤の併用投与、及び2倍( $C_{max}$ 比較)に相当するマルスタシマブと出血時の最大臨床用量(活性化人血液凝固第Ⅶ因子として180 $\mu$ g/kg/日)と同用量の乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の併用投与では、単独投与と比較して明確な影響は認められなかった。[1.1、8.1、8.2、8.4.1、9.1.1、9.1.2、9.5、11.1.1参照]

## (参考)大手術前の投与中止時期について

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)では、大手術を受ける患者において、ヒムペブジ投与は手術の6～12日前に中止されていました。

母集団薬物動態解析の結果、ヒムペブジ投与後に血漿中本薬濃度が50%低下するまでの期間(中央値)は、150mg投与時で6.25日、300mg投与時で11.5日と推定されました<sup>1)</sup>。また、血漿中本薬濃度が50%低下する時点で、TFPI阻害作用も減弱し、TFPIによる抗凝固作用が回復する方向に推移すると考えられます。

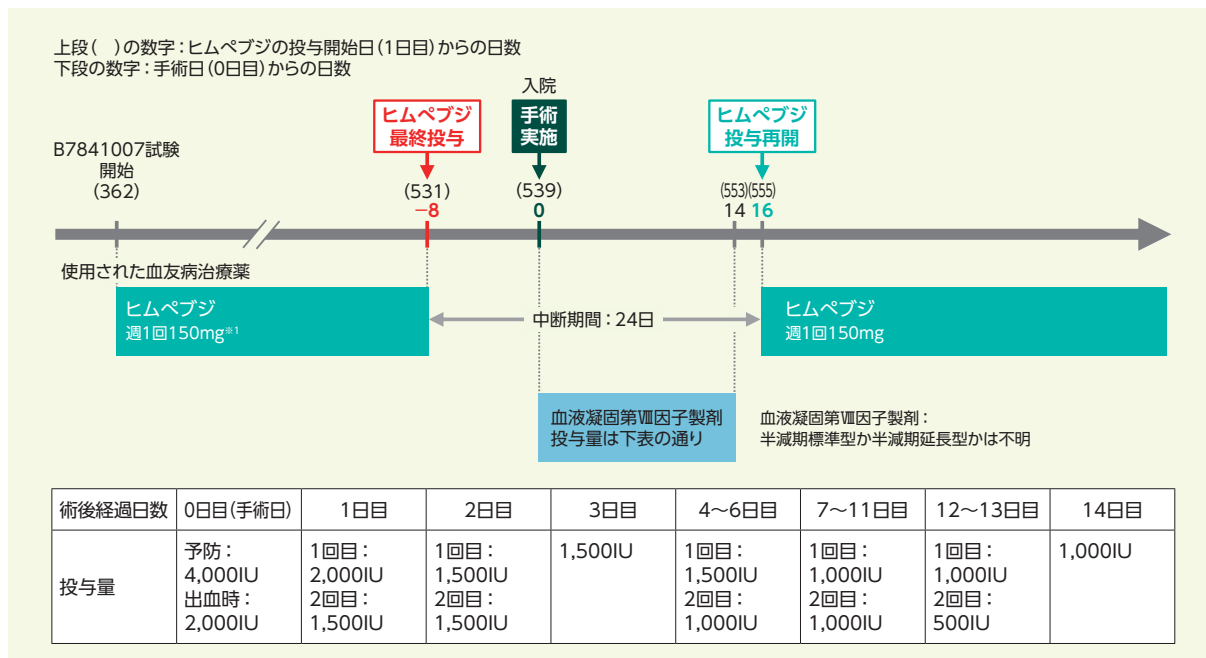
以上を踏まえ、大手術前の中止期間として、少なくともマルスタシマブが50%低下するまでの時間(6.25日)を確保するために、大手術の場合は、**手術予定日の少なくとも7日前を最終投与日の目安としてヒムペブジの投与を中止してください。**なお、ヒムペブジの用法及び用量、患者の状態、手術内容等を考慮し、7日を超える投与中止期間の設定についても検討してください。

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に、大手術を行うにあたり手術前にヒムペブジの投与が中止された例が4例ありました。手術の少なくとも7日前を最終投与としてヒムペブジの投与を中止した3例の詳細を、下記に示します。

### 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<sup>2)</sup>

#### [B7841007試験]

#### ●ケース1)股関節形成の手術の8日前に中止したインヒター非保有症例(体重：80kg台)



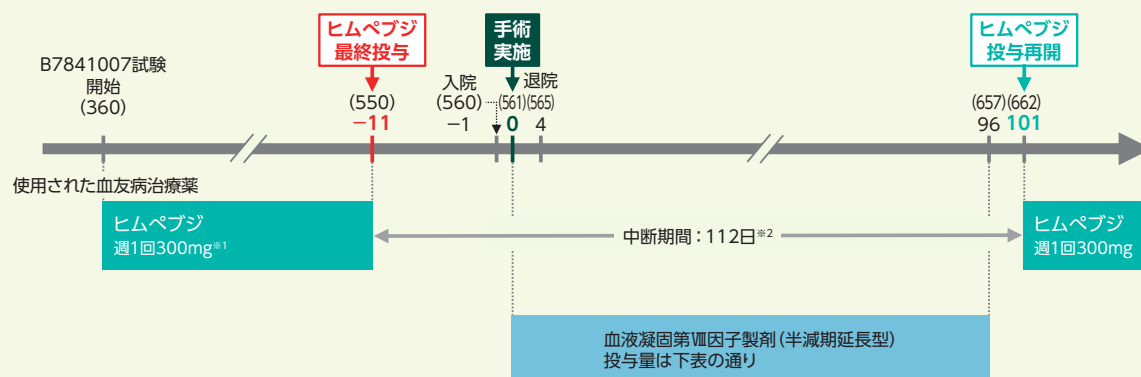
1) 社内資料(M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2-Japan-Amendment, Table 22)

2) 社内資料(B7841007 Interim 3 CSR[Approved: 2026-2-2] Safety Narratives, Table 260519-1-13-b[B7841007試験])

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

## ●ケース2) 膝関節形成の手術11日前に中止したインヒビター非保有症例(体重: 60kg台)

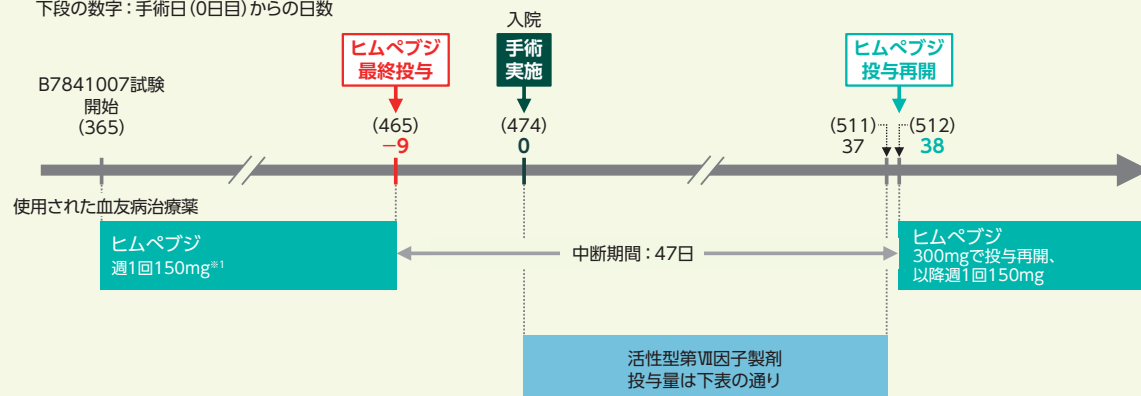
上段( )の数字: ヒムペブジの投与開始日(1日目)からの日数  
下段の数字: 手術日(0日目)からの日数



| 術後経過日数 | 0日目(手術日)                           | 1～5日目          | 6～17日目          | 18～21日目         | 22～39日目         | 40～96日目         |
|--------|------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 投与量    | 1回目:<br>4,000IU<br>2回目:<br>3,000IU | 2,000IUを<br>連日 | 3,000IUを<br>3日毎 | 3,000IUを<br>2日毎 | 2,000IUを<br>2日毎 | 3,000IUを<br>3日毎 |

## ●ケース3) 膝関節形成の手術の9日前に中止したインヒビター保有症例(体重: 60kg台)

上段( )の数字: ヒムペブジの投与開始日(1日目)からの日数  
下段の数字: 手術日(0日目)からの日数



| 術後経過日数 | 0日目(手術日)～3日目            | 3～5日目        | 5～10日目       | 10～12日目      | 12～14日目       | 15～37日目        |
|--------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| 投与量    | 12mgを1回投与後、<br>6mgを3時間毎 | 6mgを<br>4時間毎 | 6mgを<br>6時間毎 | 6mgを<br>8時間毎 | 6mgを<br>12時間毎 | 6mgを<br>1日1～2回 |

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ませんでした。

※1 B7841007試験の親試験であるB7841005試験で確立した用量を用いて皮下投与した。親試験では初回に300mg、その後週1回150mgを皮下投与とし、親試験の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に増量可能とした<sup>3)</sup>。

用量増量基準: 6か月間の本剤投与後、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

- ・体重50kg以上である。
- ・インヒビター非保有コホート: 6か月間に凝固因子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。
- ・インヒビター保有コホート: 6か月間にバイパス止血製剤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回以上あった。

※2 膝関節形成の術後の後遺症がグレード3の非重篤な有害事象として報告されたため、試験の中断が継続された。

## (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、次のページ(P8)に示す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<sup>1-3)</sup>

#### ●インヒビター非保有コホートで実施された外科及び内科処置

- |                                        |                                           |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 冷却療法(2例)      | <input type="checkbox"/> 耳チューブ挿入、鼓室形成(1例) |
| <input type="checkbox"/> ドレナージ(1例)     | <input type="checkbox"/> デンタルケア(2例)       |
| <input type="checkbox"/> 切開排膿(1例)      | <input type="checkbox"/> 抜歯(4例)           |
| <input type="checkbox"/> 創傷治療(1例)      | <input type="checkbox"/> 歯内療法(2例)         |
| <input type="checkbox"/> 兎径部ヘルニア修復(1例) | <input type="checkbox"/> 歯牙清掃(1例)         |
| <input type="checkbox"/> 腱鞘切開(1例)      | <input type="checkbox"/> 歯の修復(1例)         |

#### ●インヒビター保有コホートで実施された外科及び内科処置

- |                                      |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 理学療法(1例)    | <input type="checkbox"/> 環状切除(1例)   |
| <input type="checkbox"/> 冷却療法(4例)    | <input type="checkbox"/> 智歯抜歯(1例)   |
| <input type="checkbox"/> 止血(1例)      | <input type="checkbox"/> 抜歯(6例)     |
| <input type="checkbox"/> 固定包帯(1例)    | <input type="checkbox"/> 歯の修復(2例)   |
| <input type="checkbox"/> ギブス包帯使用(1例) | <input type="checkbox"/> 歯牙清掃(3例)   |
| <input type="checkbox"/> 関節固定術(1例)   | <input type="checkbox"/> 人工歯冠処置(1例) |
| <input type="checkbox"/> 皮膚新生物切除(1例) | <input type="checkbox"/> 歯矯正(1例)    |
| <input type="checkbox"/> 白内障手術(1例)   |                                     |

1) 社内資料(Table 240528-2-3-4-2-a[B7841005試験], Table 240528-2-3-4-2-b[B7841007試験])

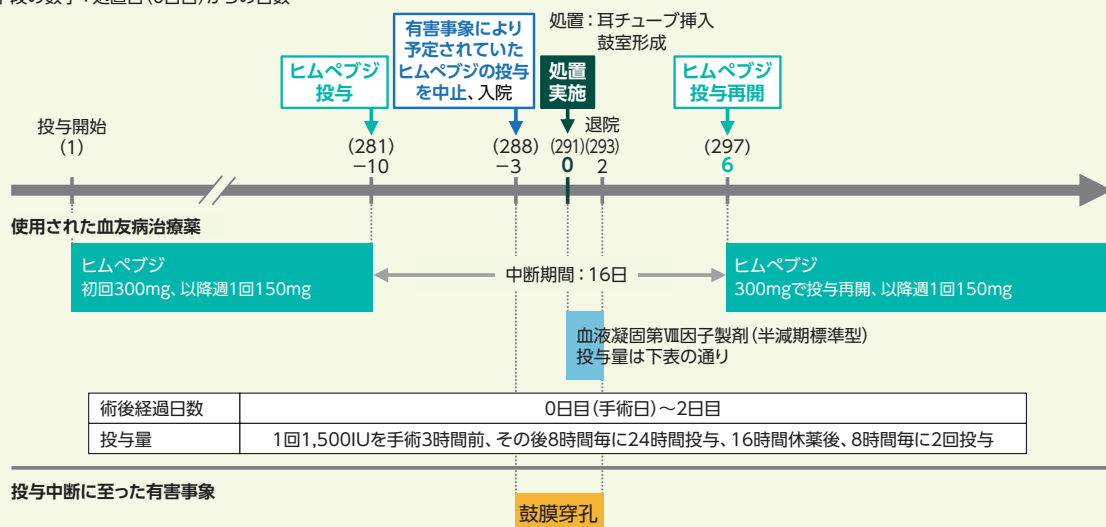
2) Mahlangu, J. et al.: J Thromb Haemost. 2026 May 8. doi:10.1016/j.jtha.2026.04.026. Online ahead of print. (本研究は、ファイザー社の支援を受けた。本論文の著者には、ファイザー社の支援を受けた者及びファイザー社の社員が含まれる。)

3) 社内資料(Table 260204-2-5-a[B7841005試験], Table 260204-2-5-b[B7841007試験])

## 【B7841005試験】<sup>1,2)</sup>

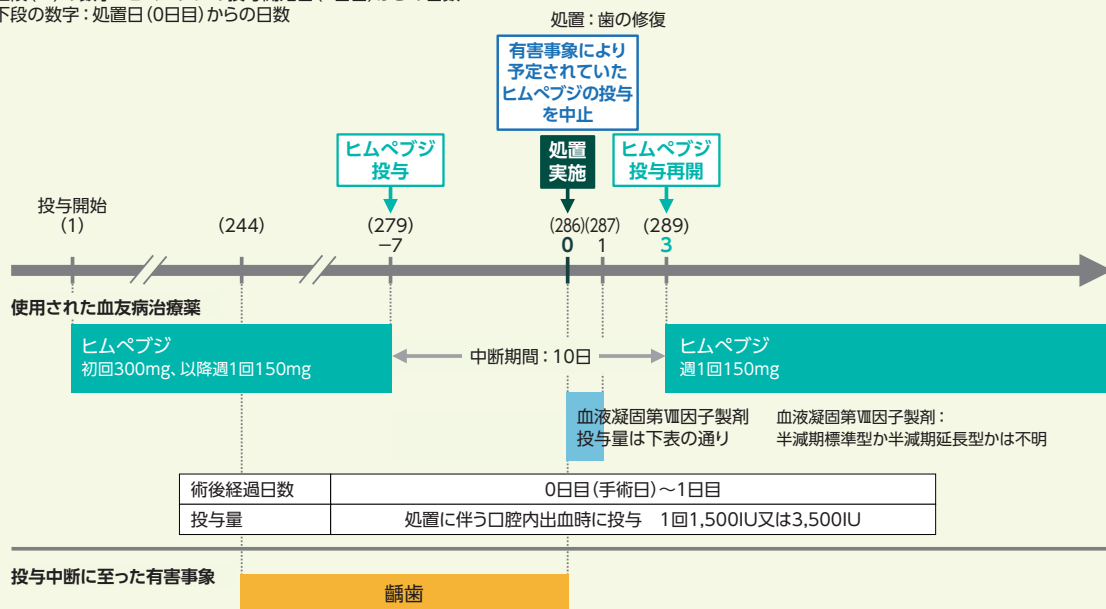
### ●ケース1) 鼓膜穿孔による有害事象で投与中断に至ったインヒビター非保有症例(体重：40kg台)

上段( )の数字：ヒムペブジの投与開始日(1日目)からの日数  
下段の数字：処置日(0日目)からの日数



### ●ケース2) 齦歯による有害事象で投与中断に至ったインヒビター非保有症例(体重：80kg台)

上段( )の数字：ヒムペブジの投与開始日(1日目)からの日数  
下段の数字：処置日(0日目)からの日数



本剤投与期間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 CSR[Approved : 2023-8-29] Safety Narratives, Table 260519-1-13-a [B7841005試験])  
2) Mahlangu, J. et al. : J Thromb Haemost. 2026 May 8. doi:10.1016/j.jtha.2026.04.026. Online ahead of print.  
(本研究は、ファイザー社の支援を受けた。本論文の著者には、ファイザー社の支援を受けた者及びファイザー社の社員が含まれる。)

(参考) 使用が想定される各血液凝固因子製剤の半減期<sup>1)</sup>

・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<br>(インヒビター保有例(1例)除外時: 平均15.3h)<br>※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<br>国内10歳以上: 13.00±3.70h<br>海外10歳以上: 11.72±2.15h<br>海外6歳未満: 9.88±1.89h<br>※平均値±標準偏差<br>※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<br>日本人: 16.4(29.0)h<br>全体: 14.2(26.6)h<br>※平均値(変動係数[CV%])<br>※投与量50IU/kg<br>●小児(外国人)<br>0歳以上6歳未満: 10.4(28.7)h<br>6歳以上12歳未満: 10.2(19.4)h<br>※平均値(変動係数[CV%])<br>※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<br>日本人: 12.8/23.0h<br>外国人: 13.8/28.0h<br>※幾何平均/%CV<br>※投与量50IU/kg<br>●12歳以下の小児<br>6歳未満: 11.8/27.0h<br>6歳以上12歳以下: 11.9/16.6h<br>※幾何平均/%CV<br>※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<br>日本人: 17.3±4.9h<br>外国人: 15.3±3.8h<br>※平均値±標準偏差<br>※投与量60±5IU/kg<br>●小児(外国人)<br>2～5歳: 11.9±5.4h<br>6～12歳: 13.1±2.6h<br>※平均値±標準偏差<br>※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<br>日本人: 12.61±5.07h<br>外国人: 10.83±4.95h<br>※平均値±標準偏差<br>※投与量50IU/kg<br>●小児<br>6歳未満: 7.65±1.84h<br>6歳以上12歳未満: 8.02±1.89h<br>※平均値±標準偏差<br>※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<br>日本人: 20.6(17.2; 24.0)h<br>全体: 14.3±3.8h<br>※平均値±標準偏差又は平均(min: max)<br>※投与量45±5IU/kg<br>●小児(外国人データ)<br>6歳未満: 11.8±2.4h<br>6～12歳未満: 12.4±1.7h<br>※平均値±標準偏差<br>※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<br>18.98(16.57; 21.75)h<br>※推定値(95%信頼区間)<br>※投与量25, 50, 又は75IU/kg<br>●日本人(18歳以上: 3例)及び外国人<br>0～5歳: 13.6(20)h<br>6～11歳: 14.2(26)h<br>12～17歳: 15.8(43)h<br>18歳以上: 19.9(34)h<br>※幾何平均(CV%)<br>※投与量50IU/kg |

| 一般名                     | 販売名       | 半減期                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| エフラロクトコグアルファ (遺伝子組換え)   | イロクテイト静注用 | ●成人(日本人及び外国人)<br>日本人: 19.04(15.70, 23.09)h<br>外国人: 18.24(16.31, 20.40)h<br>※平均値(95%信頼区間)<br>※投与量50IU/kg<br>●小児(外国人)<br>6歳未満: 12.3(11.0, 13.7)h<br>6～12歳未満: 13.5(11.4, 15.8)h<br>12～18歳未満: 16.0(13.9, 18.5)h<br>※平均値(95%信頼区間)<br>※投与量50IU/kg |
| ダモクトコグアルファ ペゴル (遺伝子組換え) | ジビー静注用    | ●12歳以上の日本人及び外国人<br>日本人: 16.3/18.3(14.6-21.4)h<br>全体: 17.1/27.1(9.44-24.3)h<br>●小児(外国人)<br>7歳以上12歳未満: 15.6/23.5(11.0-22.5)h<br>※幾何平均/%CV(範囲)<br>※投与量60IU/kg                                                                                  |
| エファネソクトコグアルファ (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)<br>日本人: 52.2±5.29h<br>外国人: 47.2±9.00h<br>※平均値±標準偏差<br>※投与量50IU/kg<br>●小児及び成人(日本人及び外国人)<br>1～5歳: 38.0±3.72h<br>6～11歳: 42.4±3.70h<br>12～17歳: 44.6±4.99h<br>18歳以上: 48.2±9.31h<br>※平均値±標準偏差<br>※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Ⅸ因子           | ノバクトM静注用   | 平均24.0h                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体          | PPSB-HT静注用 | 第I相: 平均8.2h<br>第II相: 平均20.3h<br>※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<br>15歳未満: 20.2±6.8h<br>※平均値±標準偏差<br>※投与量50IU/kg<br>●外国人<br>15歳未満: 19.8±3.6h<br>15歳以上: 24.5±5.4h<br>※平均値±標準偏差<br>※投与量75IU/kg                                                                                                                                                                                 |
| アルブトレボナコグ 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)<br>日本人: 94.6(19.9)h<br>全体: 104(25.4)h<br>※幾何平均値(変動係数%)<br>※投与量50IU/kg<br>●成人(国際共同第Ⅲ相継続試験)<br>日本人: 144.2(17.0)h<br>全体: 143.2(26.1)h<br>※幾何平均値(変動係数%)<br>※投与量100IU/kg<br>●小児(外国人データ: 母集団PK解析)<br>0～6歳未満: 89.6(12.5)h<br>6～12歳未満: 92.8(20.5)h<br>12～18歳未満: 87.3(35.7)h<br>※幾何平均値(変動係数%)<br>※投与量50IU/kg |
| エフトレノナコグアルファ (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)<br>日本人: 79.37(59.39, 106.08)h<br>外国人: 77.98(69.68, 87.26)h<br>※幾何平均値(95%信頼区間)<br>※投与量50IU/kg<br>●小児(外国人)<br>6歳未満: 66.49(55.86, 79.14)h<br>6～12歳未満: 70.34(60.95, 81.17)h<br>12～18歳未満: 82.22(72.30, 93.50)h<br>※幾何平均値(95%信頼区間)<br>※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<br>7～12歳: 76(26)h<br>13～17歳: 89(24)h<br>≥18歳: 83(23)h<br>※幾何平均(CV%)<br>※投与量40IU/kg                                                                                                                                                                                                                 |

1) 各製品の電子添文を参考に作表(2026年7月現在)。詳細は各製品の電子添文をご参照ください。

## (参考) 使用が想定されるバイパス止血剤及び非血液凝固因子製剤の半減期<sup>1)</sup>

### ・血友病A又はBのバイパス止血剤

| 一般名                  | 販売名         | 半減期                                                                              |
|----------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化Ⅶ因子 | バイクロット配合静注用 | 血液凝固第Ⅶ因子活性：2.79±0.61h<br>血液凝固第Ⅹ因子活性：22.66±1.51h<br>※平均値±標準偏差<br>※投与量120μg/kg(単回) |
| 乾燥濃縮人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 | ファイバ静注用     | ●外国人<br>4～8hの間にあると推察されている <sup>2)</sup>                                          |
| エプタコグ アルファ(遺伝子組換え)   | ノボセブンHI静注用  | 3.5h<br>※調和平均<br>※投与量120μg/kg(単回)                                                |

### ・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)<br>0.01mg/kg：算出せず<br>0.1mg/kg：28.3±4.77day<br>0.3mg/kg：30.3±4.12day<br>1mg/kg：29.0±3.26day<br>※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)<br>0.25mg/kg：96.5±10.1h<br>1mg/kg：109.9±16.6h<br>●外国人(健康被験者)<br>0.05mg/kg：算出せず<br>0.25mg/kg：90.3±18.2h<br>1mg/kg：114.6±5.5h<br>●外国人(血友病A患者)<br>1mg/kg：116.7±69.5h<br>3mg/kg：74.8±31.5h<br>※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 (血液凝固因子製剤又はバイパス止血剤の投与中止から ヒムペブジ投与までの日数)の規定及びその設定根拠<sup>3)</sup>

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又はバイパス止血剤の休薬期間(血液凝固第Ⅶ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Ⅶ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、バイパス止血剤の場合は72時間以上)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(2026年7月現在)。詳細は各製品の電子添文をご参照ください。

2) Schimpf, K. et al.: Thromb Haemost. 38: 369, 1977

3) 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<sup>1)</sup>

#### 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

遺伝性  
血栓性素因

(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)

高リポ蛋白a  
(Lp(a))血症、  
高ホモシステイン  
血症

#### 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、  
 $\beta_2$ GPI依存性抗カルジオリピン抗体、  
ループスアンチコアグulantなど)

### 血友病におけるリスク因子<sup>2)</sup>

中心静脈  
デバイスの  
長期使用

整形外科手術

血液凝固  
因子製剤の  
投与又は  
止血療法の  
併用

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をもとに一部改変

2)Badulescu, O.V. et al. : Diagnostics(Basel) 13(1): 13, 2023(PMID : 36611305)

## (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<sup>1)</sup>

### 医学的状态

- ☐ 冠動脈疾患、静脈又は動脈血栓症<sup>※1</sup>、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)
- ☐ 予定された試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<sup>※2</sup>
- ☐ スクリーニング時の血液学的検査値異常<sup>※3</sup>
- ☐ 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、試験参加や本剤投与により危険性が増す可能性や試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある試験参加者、あるいは試験責任医師が本試験への参加を不適切と判断した試験参加者
- ☐ 男性の試験参加者ではQTcFが450msec超、又は脚ブロックを有する試験参加者では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試験参加者

### 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<sup>※4</sup>
- ☐ 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)<sup>※1</sup> 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)。試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(試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/1.73m<sup>2</sup>

※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(フィツシラン<sup>※2</sup>、コンシズマブ、エミシズマブなど)の投与を受けた試験参加者については、試験責任医師及び試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。バイパス製剤による定期補充療法を受けているインヒビター保有の試験参加者は、試験責任医師とファイザー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<sup>1)</sup>

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<sup>1,2)</sup>

| 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・咯血、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<sup>1)</sup>

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下で行う。
- ・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。

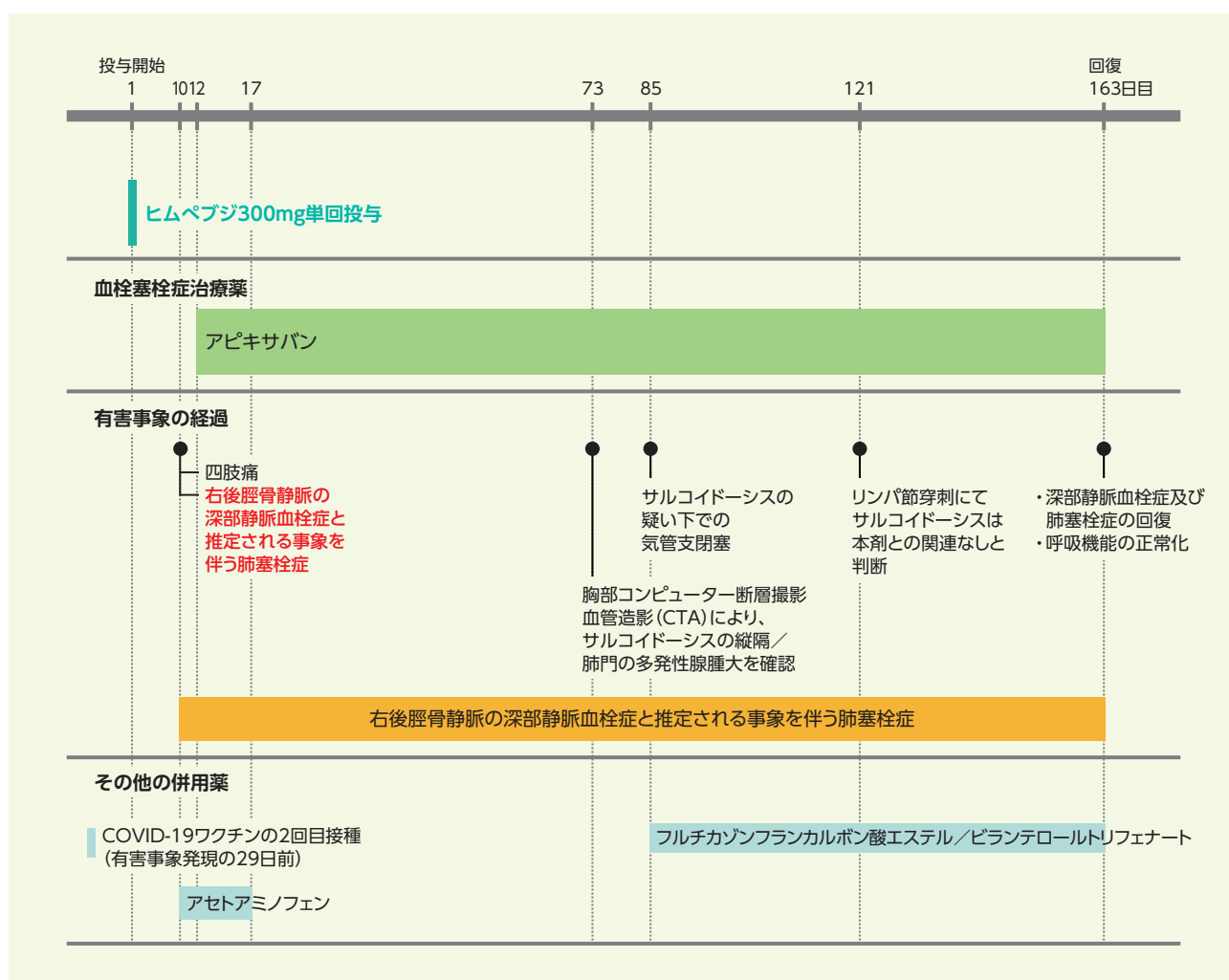
1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞) 平成19年6月(令和3年4月改定)：12, 2021

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

## ○海外第I相試験において血栓塞栓症が認められた1症例<sup>1)</sup>

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

|       |                                                                                                                                                                                    |      |                          |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------|
| 患者情報  | 50歳代、体重80kg台、男性、白人健康治験参加者                                                                                                                                                          | 本剤投与 | 300mg(150mgの2回投与)を単回皮下投与 |
| 事象名   | 右後脛骨静脈の深部静脈血栓症(非重篤)と推定される事象を伴う肺塞栓症(重篤)                                                                                                                                             | 転帰   | 回復                       |
| 因果関係  | 肺塞栓症(重篤)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                                                                                                                                             |      |                          |
| 経過の要約 | 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、右後脛骨静脈の深部静脈血栓症と推定される事象を伴う肺塞栓症が報告された。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。その後の経過観察中にサルコイドーシスが認められたが、本剤との関連はなしと判断された。本事象の転帰は回復した。 |      |                          |



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 血栓症(重篤)が認められた2症例

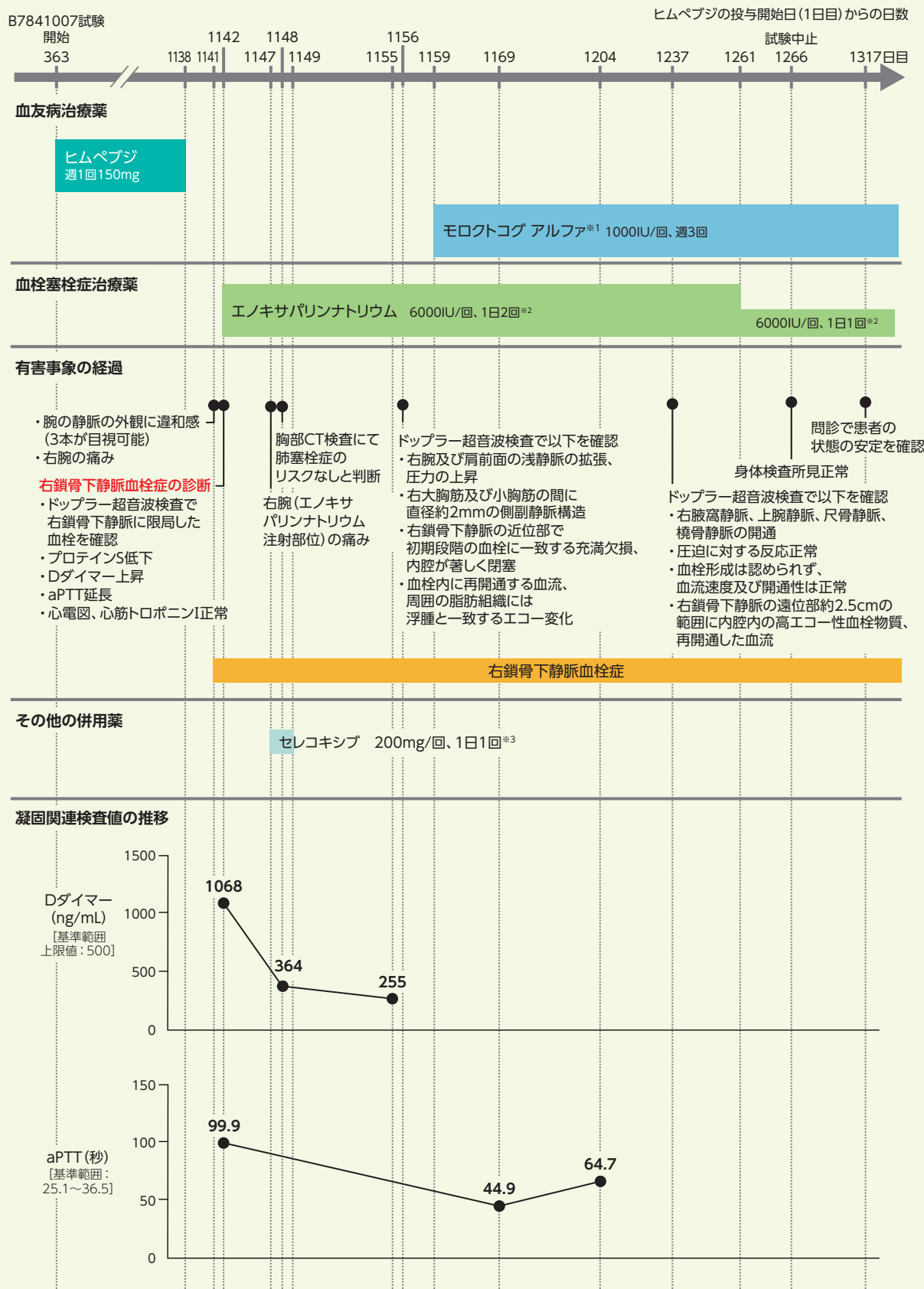
血友病患者を対象に実施したヒムペプジ国際共同第Ⅲ相長期継続試験(B7841007試験)で、鎖骨下静脈血栓症(重篤)が1例、脳梗塞(重篤)が1例に認められました。

### ●ケース1)鎖骨下静脈血栓症(重篤)<sup>1)</sup>

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                       |      |                                               |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------|
| 患者情報                 | 20歳代、体重50kg台、男性、外国人インヒビター非保有血友病A治験参加者                                                                                                                                                                                                                 | 本剤投与 | 150mgを週1回投与 <sup>※1</sup><br>(最終投与：投与第1138日目) |
| 事象名                  | 鎖骨下静脈血栓症(重篤)                                                                                                                                                                                                                                          | 転帰   | 軽快                                            |
| 因果関係                 | 鎖骨下静脈血栓症(重篤)は本剤と関連があるが、臨床試験の手順との関連はない                                                                                                                                                                                                                 |      |                                               |
| 血栓症の危険因子             | 血栓症の危険因子として以下を有していた。<br>・Factor V Leiden変異(ヘテロ接合型)<br>・軽度のプロテインS欠乏<br>・喫煙及びアルコール摂取の既往<br>・心筋梗塞、急性冠症候群、高血圧などの家族歴                                                                                                                                       |      |                                               |
| 経過 <sup>※2</sup> の要約 | 本剤投与開始から約3年経過後に、本剤の最終投与3日目に重篤な有害事象として鎖骨下静脈血栓症が報告された(生命を脅かす事象ではなく入院も不要であった)。当該治験参加者は複数の危険因子を有しており、激しい運動や長時間の移動は認められなかった。本事象の発現に伴い、当該治験参加者は本剤の投与を中止し、深部静脈血栓症に対する抗凝固薬(エノキサパリンナトリウム)の治療と血液凝固因子製剤による定期補充療法を開始した。投与第1266日目、当該治験参加者は試験を中止した。その後の患者の経過は良好である。 |      |                                               |

※1 B7841007試験の親試験であるB7841005試験で確立した用量。本剤の用法及び用量はP24を参照。

※2 有害事象の経過の詳細は次のページ(P16)に掲載



※1 本邦未承認  
 ※2 本邦未承認効能、未承認用量  
 ※3 本邦未承認用量

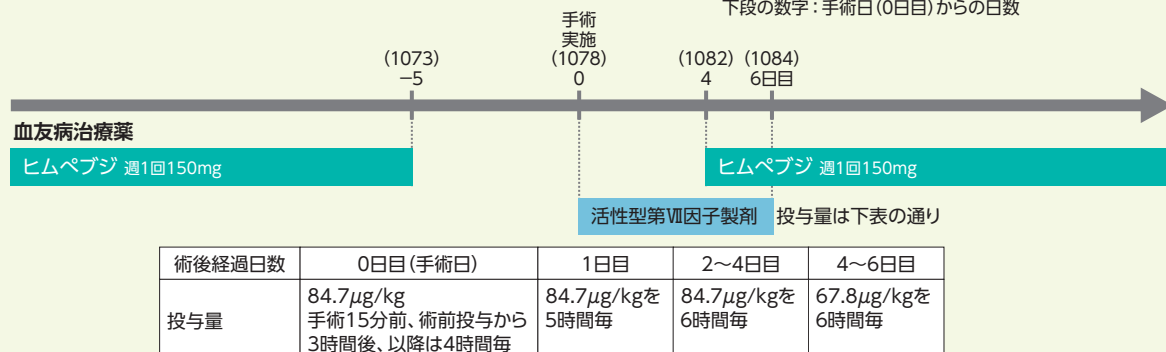
## ●ケース2)脳梗塞(重篤)<sup>1,2)</sup>

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |                                           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------|
| 患者情報     | 50歳代、男性、インヒビター保有血友病A治療参加者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 本剤投与 | 150mgを週1回投与 <sup>*</sup> (最終投与:投与第1160日目) |
| 事象名      | 脳梗塞(重篤)及び脳出血(重篤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 転帰   | 消化管出血及び尿路出血を伴う脳出血により死亡                    |
| 因果関係     | 脳梗塞(重篤)は本剤に関連あり。<br>脳出血(重篤)は本剤に関連なし。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 既往歴  | 腎結石、両側腎盂尿管移行部結石など                         |
| 血栓症の危険因子 | 既往歴以外の血栓症の危険因子として、喫煙歴があった。<br>なお、Factor V Leiden変異、プロトロンビン遺伝子G20210A変異は陰性であった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |                                           |
| 経過の要約    | 本剤投与開始から3年以上経過後に、重篤な有害事象として本剤の最終投与4日目に多発急性脳梗塞(本剤投与に関連あり)、本剤の最終投与16日目に脳内出血(本剤投与に関連なし)が報告された。患者は最初の事象である脳梗塞発症の約2ヵ月前に既往歴である腎結石、尿管結石の悪化のため、尿管ステント留置の手術を受けていた(術前5日前に本剤投与、術後4日目に投与再開) <sup>①</sup> 。その後、留置した尿管ステントの抜去のため軟性膀胱鏡による手術が実施され(本剤最終投与3日目)、術後1日目(本剤最終投与4日目)に多発急性脳梗塞、術後13日目(本剤最終投与16日目)に脳内出血が認められ、術後19日目(本剤最終投与22日目)に死亡した <sup>②</sup> 。尿管ステント抜去の手術3日前に投与された本剤は、手術後は再開されず、手術中及び手術後はバイパス止血剤が投与された。 |      |                                           |

※ B7841007試験の親試験であるB7841005試験で確立した用量。本剤の用法及び用量はP24を参照。

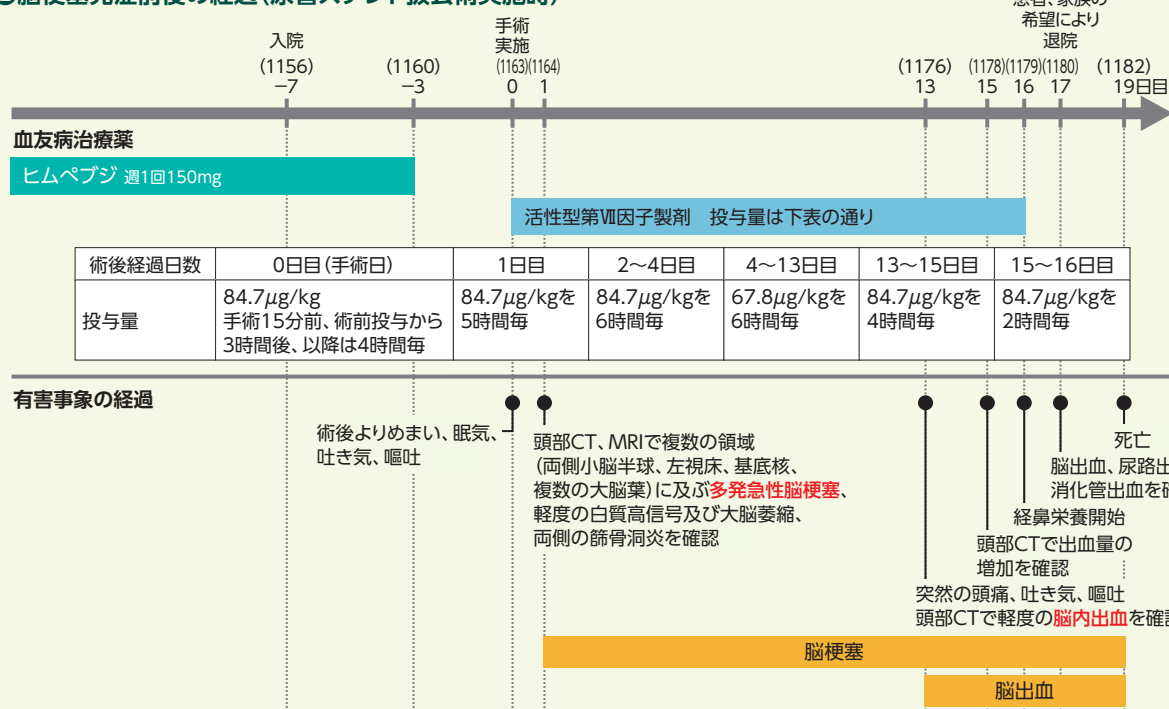
### ①脳梗塞発症約2ヵ月前に実施された尿管ステント留置術の経過

上段( )の数字:ヒムペブジの投与開始日(1日目)からの日数  
下段の数字:手術日(0日目)からの日数



### ②脳梗塞発症前後の経過(尿管ステント抜去術実施時)

患者、家族の希望により退院



1) Mahlangu, J. et al.: EAHAD 2026, Oral Presentation  
2) B7841007試験のデータカットオフ後に認められた事象として報告

## ○市販後に報告された血栓塞栓性事象2症例(海外)<sup>1)</sup>

ヒムペブジの市販後において、2026年2月までに血栓塞栓性事象が2例報告されています。

### ●ケース1) 40歳代、血友病A(インヒビター非保有)

| 投与量                                                                            | 事象名                      | 因果関係<br>(報告者による判断) | 発現日     | 転帰                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|---------|---------------------------------|
| 150mgを週1回皮下投与<br>(初回300mg投与後、投与第5～<br>38日目の期間に150mgが10回<br>投与された) <sup>*</sup> | 血栓症(右下肢)                 | 有り                 | 投与第37日目 | 回復<br>(投与第39日目に本剤<br>の投与は中止された) |
|                                                                                | 心筋梗塞(動脈閉塞を<br>伴う冠動脈血栓症)  | 有り                 | 投与第50日目 | 回復                              |
|                                                                                | 急性下壁ST上昇型心筋<br>梗塞(STEMI) | 有り                 | 投与第50日目 | 回復                              |

### ●ケース2) 50歳代、血友病B(インヒビターの有無は不明)

| 投与量                        | 事象名 | 因果関係<br>(報告者による判断) | 発現日          | 転帰 |
|----------------------------|-----|--------------------|--------------|----|
| 150mgを週1回皮下投与 <sup>*</sup> | 脳卒中 | 提供されていない           | 投与第254～258日目 | 回復 |

※本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りです<sup>2)</sup>。

#### 6. 用法及び用量

通常、12歳以上かつ体重25kg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。

1) 血栓塞栓性事象について(2026年8月24日承認、審査報告書7.R.3.1)  
2) ヒムペブジ皮下注150mgペン 電子添文 2026年8月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)

## 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又はバイパス止血製剤の投与について<sup>1-3)</sup>

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因子製剤又はバイパス止血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が、各血液凝固因子製剤又はバイパス止血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。また、以下の【8. 重要な基本的注意(抜粋)8.4.1】に記載したバイパス止血製剤投与時の注意点も考慮してください。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 必要に応じてバイパス止血製剤、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。さらに、以下の点にも注意すること。[15.2.2参照]

- (1) 活性型第Ⅶ因子製剤については、承認されている用法・用量の範囲内で使用し、初回投与量は90 $\mu$ g/kg、その後は約2時間ごとを超えない投与頻度で1回投与量として60～90 $\mu$ g/kgを投与することが望ましい。
- (2) 活性型プロトロンビン複合体製剤については、24時間以内の最高用量は100単位/kgを上限とすることが望ましい。

8.4.2 バイパス止血製剤、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、バイパス止血製剤又は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、血液凝固因子製剤及びバイパス止血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」、「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン」では次のページ(P20)に示す対応が推奨されています。

1) ヒムペブジ皮下注150mgペン 電子添文 2026年8月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)

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

3) インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会：「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013年改訂版」の2015年補遺版 一般社団法人日本血栓止血学会

(参考)「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」  
における急性出血の補充療法<sup>2)</sup>

| 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<br>軽度<br>重度            | 20~40%<br>40~80%                               | 原則初回のみ(B, III).<br>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<br><br>舌や舌小体、口唇小体、口蓋裂傷 | 20~40%<br><br>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).<br>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).<br>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<br>※大きな血腫や頸部、顔面         | 原則不要<br>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<br>※止血困難時                | 原則不要<br>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<br>※止血困難時              | 原則不要<br>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<br>※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。<br>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

(参考)『「インヒビター保有血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013年改訂版」  
の2015年補遺版』におけるバイパス製剤の使用法<sup>3)</sup>

| 製剤                     | 推奨される用法・用量                                                                                                                                      | コメント                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| aPCC                   | 【軽度から中等度の出血】<br>50~100単位/kg/回を1~2回/日で1~3日間投与<br>【重度の出血や大手術】<br>50~100単位/kg/回を2~3回/日で1~2週間投与<br>添付文書上の用法・用量<br>【定期的な投与】<br>70~100単位/kg/回を1日おきに投与 | 1 1日最大投与量は200単位/kgを超えない。<br>2 血友病Bインヒビターのみならず、血友病Aインヒビターの一部でも、輸注後にインヒビターが上昇することがある。<br>3 トラネキサム酸との同時使用は避ける。<br>4 2013年改訂版の発行後に、国際共同第Ⅲ相試験 <sup>4)</sup> にて、インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者36例を対象に、本剤を定期的に投与した際の出血傾向の抑制に対する有効性を出血時投与と無作為化多施設非盲検並行群間比較検討した。その結果、全出血回数は72.5%減(P=0.003)並びにそれに伴う関節障害の進行阻止やQOLの改善・維持が期待され、安全性も確認された(Grade A, Level Ib)。 |
| rFVIIa製剤               | 【軽度から中等度の出血】<br>90~120μg/kg/回を2~3時間毎に1~3回投与<br>もしくは<br>270μg/kgの単回投与<br>【重度の出血や大手術】<br>90~120μg/kg/回を2~3時間毎に1~2日間投与<br>以後は徐々に投与間隔を延ばしながら1~2週間投与 | 1 小児では半減期が短いため、2時間毎の投与が推奨される。<br>2 出血後可及的早期の投与がより有効である。<br>3 270μg/kgの単回投与は、「軽度から中等度の出血」に適応がある。<br>4 急性出血時や手術、抜歯時にはトラネキサム酸との併用*が有効であるが、腎尿路出血では併用しない。                                                                                                                                                                                     |
| FVIIa/FX製剤<br>(バイクロット) | 添付文書上の用法・用量<br>【初回投与】<br>FVIIaとして60~120μg/kgを静脈内に投与<br>【追加投与】<br>初回投与から8時間以上の間隔をあけて初回投与の容量と合わせて180μg/kgを超えないよう投与                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

\*トラネキサム酸1回15~25mg/kgを1日2~3回の経口投与もしくは1回10mg/kgを1日2~3回の静注

aPCC：活性型プロトロンビン複合体製剤、rFVIIa：遺伝子組換え活性型凝固第Ⅶ因子

## (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因子製剤及びバイパス止血製剤の併用状況

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因子製剤及びバイパス止血製剤の併用状況はP21～23の通りです。

### 【インヒビター非保有コホートにおける血液凝固因子製剤の併用状況】<sup>1)</sup>

観察期間に出血時補充療法を受けた本剤定期投与群 (本剤の安全性解析対象集団)

#### ●出血エピソードに対する併用状況の概要

|                           |        |                                                                                                                                                                      |
|---------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血液凝固因子製剤の併用例数             | 23/33例 |                                                                                                                                                                      |
| 出血エピソード件数 <sup>※1</sup>   | 243件   |                                                                                                                                                                      |
| 血液凝固因子製剤が使用された急性出血エピソード件数 | 104件   | 自然出血：79件<br>(関節：66件、軟部組織/筋肉 <sup>※2</sup> ：10件、<br>関節/軟部組織/筋肉 <sup>※3</sup> ：3件)<br>外傷性出血：25件<br>(関節：23件、軟部組織/筋肉 <sup>※2</sup> ：1件、<br>関節/軟部組織/筋肉 <sup>※3</sup> ：1件) |

※1 未治療の出血イベント及び治療された全ての出血イベントを含む。

※2 軟部組織/筋肉とは、軟部組織又は筋肉に発生した出血をさす。

※3 関節/軟部組織/筋肉とは、関節及び軟部組織又は筋肉に発生した出血をさす。

#### ●血液凝固因子製剤の種類別にみた使用状況

| 血液凝固因子製剤の種類                 | 血友病A<br>血液凝固第Ⅷ因子製剤 |            | 血友病B<br>血液凝固第Ⅸ因子製剤 |            |
|-----------------------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
|                             | 血漿分画由来<br>又は半減期標準型 | 半減期延長型     | 血漿分画由来<br>又は半減期標準型 | 半減期延長型     |
| 使用例数 <sup>※4</sup>          | 19                 | 4          | 3                  | 2          |
| 1回あたりの平均投与量(±SD)<br>[IU/kg] | 24.19±7.98         | 19.93±5.67 | 23.70±7.15         | 12.60±5.06 |
| 血液凝固因子製剤が使用された急性出血エピソード件数   | 90                 | 7          | 7                  | 2          |
| 急性出血エピソードに対する総投与回数          | 108                | 8          | 7                  | 2          |
| 下記の投与回数で治療された出血エピソード件数(%)   |                    |            |                    |            |
| 1回投与                        | 72(80.0)           | 6(85.7)    | 7(100.0)           | 2(100.0)   |
| 2回投与                        | 18(20.0)           | 1(14.3)    | 0(0.0)             | 0(0.0)     |
| 3回投与                        | 0(0.0)             | 0(0.0)     | 0(0.0)             | 0(0.0)     |
| ≥4回投与                       | 0(0.0)             | 0(0.0)     | 0(0.0)             | 0(0.0)     |

※4 半減期標準型製剤と半減期延長型製剤の両方を使用した患者を含む。

1) Mahlangu, J. et al.: J Thromb Haemost. 2026 May 8. doi: 10.1016/j.jtha.2026.04.026. Online ahead of print. より改変  
 (本研究は、ファイザー社の支援を受けた。本論文の著者には、ファイザー社の支援を受けた者及びファイザー社の社員が含まれる。)

## 観察期間に定期補充療法を受けた本剤定期投与群 (本剤の安全性解析対象集団)

### ●出血エピソードに対する併用状況の概要

|                           |        |                                                                                                                                                                         |
|---------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血液凝固因子製剤の併用例数             | 52/83例 |                                                                                                                                                                         |
| 出血エピソード件数 <sup>※1</sup>   | 453件   |                                                                                                                                                                         |
| 血液凝固因子製剤が使用された急性出血エピソード件数 | 349件   | 自然出血：255件<br>(関節：223件、軟部組織/筋肉 <sup>※2</sup> ：29件、<br>関節/軟部組織/筋肉 <sup>※3</sup> ：3件)<br>外傷性出血：94件<br>(関節：53件、軟部組織/筋肉 <sup>※2</sup> ：37件、<br>関節/軟部組織/筋肉 <sup>※3</sup> ：4件) |

※1 未治療の出血イベント及び治療された全ての出血イベントを含む。

※2 軟部組織/筋肉とは、軟部組織又は筋肉に発生した出血をさす。

※3 関節/軟部組織/筋肉とは、関節及び軟部組織又は筋肉に発生した出血をさす。

### ●血液凝固因子製剤の種類別にみた使用状況

| 血液凝固因子製剤の種類                 | 血友病A<br>血液凝固第Ⅷ因子製剤   |            | 血友病B<br>血液凝固第Ⅸ因子製剤 |             |
|-----------------------------|----------------------|------------|--------------------|-------------|
|                             | 血漿分画由来<br>又は半減期標準型   | 半減期延長型     | 血漿分画由来<br>又は半減期標準型 | 半減期延長型      |
| 使用例数 <sup>※4</sup>          | 40                   | 4          | 5                  | 6           |
| 1回あたりの平均投与量(±SD)<br>[IU/kg] | 24.61±8.09           | 30.57±9.83 | 49.51±26.40        | 47.04±11.53 |
| 血液凝固因子製剤が使用された急性出血エピソード件数   | 261                  | 18         | 43                 | 27          |
| 急性出血エピソードに対する総投与回数          | 335                  | 21         | 52                 | 28          |
| 下記の投与回数で治療された出血エピソード数(%)    |                      |            |                    |             |
| 1回投与                        | 215(82.4)            | 15(83.3)   | 34(79.1)           | 26(96.3)    |
| 2回投与                        | 30(11.5)             | 3(16.7)    | 9(20.9)            | 1(3.7)      |
| 3回投与                        | 10(3.8)              | 0(0.0)     | 0(0.0)             | 0(0.0)      |
| ≥4回投与                       | 6(2.3) <sup>※5</sup> | 0(0.0)     | 0(0.0)             | 0(0.0)      |

※4 半減期標準型製剤と半減期延長型製剤の両方を使用した患者を含む。

※5 血友病A患者6例で認められ、内訳は自然発生の関節出血5件、外傷性の軟部組織出血1件であった。

## 本剤定期投与群で出血エピソード時に使用された血液凝固因子製剤 (本剤の安全性解析対象集団)

| 血液凝固因子製剤名        | 種類                  | 使用例数※6 |
|------------------|---------------------|--------|
| 血友病A             |                     |        |
| モロクトコグ アルファ※7    | 半減期標準型 血液凝固第Ⅷ因子製剤   | 11     |
| オクトコグ アルファ※7     |                     | 16     |
| ツロクトコグ アルファ      |                     | 16     |
| その他の血液凝固第Ⅷ因子製剤   | 半減期標準型 血液凝固第Ⅷ因子製剤※7 | 18     |
| ダモクトコグ アルファ ペゴル  | 半減期延長型 血液凝固第Ⅷ因子製剤   | 3      |
| エフモロクトコグ アルファ※7  |                     | 3      |
| ルリオクトコグ アルファ ペゴル |                     | 3      |
| 血友病B             |                     |        |
| ノナコグ アルファ        | 半減期標準型 血液凝固第Ⅸ因子製剤   | 7      |
| その他の血液凝固第Ⅸ因子製剤   | 半減期標準型 血液凝固第Ⅸ因子製剤※8 | 1      |
| エフトレノナコグ アルファ    | 半減期延長型 血液凝固第Ⅸ因子製剤   | 6      |

※6 複数の血液凝固因子製剤を使用している場合がある。

※7 本邦未承認もしくは販売終了

※8 血漿分画由来製剤を含む。

## 【インヒビター保有コホートにおけるバイパス止血剤の併用状況】<sup>1)</sup>

観察期間に出血時補充療法を受けた本剤定期投与群 (本剤の安全性解析対象集団)

### ●バイパス止血剤の種類別にみた使用状況

(出血時補充療法を受けた本剤定期投与群 N=48)

|                   | 活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) | 活性型第Ⅷ因子製剤 (rFⅧa)     |
|-------------------|------------------------|----------------------|
| 観察期間の治療           | 出血時補充療法                | 出血時補充療法              |
| 使用例数 (%)          | 4 (8.3)                | 17 (35.4)            |
| 1回あたりの平均投与量 (±SD) | 34.24±13.290 [IU/kg]   | 94.20±47.211 [μg/kg] |

## 本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (B7841005試験) の試験概要 (詳細はP35～37)<sup>2)</sup>

**対象:** インヒビター保有又は非保有の重症の血友病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製剤 (インヒビター非保有コホート) 又はバイパス止血剤 (インヒビター保有コホート) 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 (インヒビター非保有コホート) 又はバイパス止血剤 (インヒビター保有コホート) 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) <sup>※1</sup> 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: インヒビター非保有コホート33例、インヒビター保有コホート48例、観察期間に定期補充療法を受けた群: インヒビター非保有コホート83例、インヒビター保有コホート3例)。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<sup>※2</sup>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、試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、下記に従って投与可能とした。

### 【インヒビター非保有コホート】

FⅧ又はFⅨ製剤を、最小有効量で、承認された電子添文に従う。

### 【インヒビター保有コホート】

活性型第Ⅷ因子製剤は承認された電子添文の用法・用量の範囲内で使用し、初回投与量は90μg/kg、その後は約2時間ごとを超えない投与頻度で、60～90μg/kgを投与する。

乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体製剤は電子添文に従って最小有効量で投与し、24時間当たり100単位/kgを超えない。

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅷ因子製剤は電子添文に従って最小有効量で投与することができるが、投与当たりの用量は120μg/kgを超えてはならない。

※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 (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。
- ・インヒビター非保有コホート: 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。
- ・インヒビター保有コホート: 6ヵ月間にバイパス止血剤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回以上あった。

1) Matino, D. et al.: Blood 147 (9): 920, 2026

(本研究は、ファイザー社の支援を受けた。本論文の著者には、ファイザー社の支援を受けた者及びファイザー社の社員が含まれる。)

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

# 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25kg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<sup>1,2)</sup>

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。

#### 【B7841005試験】

6ヵ月間のヒムペブジ投与後、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下記を満たす場合

- ・体重50kg以上である。
- ・インヒビター非保有コホート：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。
- ・インヒビター保有コホート：6ヵ月間にバイパス止血製剤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回以上あった。

#### 【B7841007試験】

下記を満たす場合

- ・体重50kg以上である。
- ・インヒビター非保有コホート：3ヵ月間にFⅧ又はFⅨの投与により治療された自然出血又は外傷性出血が2回以上あった。
- ・インヒビター保有コホート：3ヵ月間にバイパス止血製剤の投与により治療された自然出血又は外傷性出血が2回以上あった。

## インヒビター非保有コホートにおいて臨床試験中に増量した症例 (B7841005/1007試験併合)\*1、1)

| 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       |          |
| 1   | 出血時補充療法    | 参加         | 参加         | 70kg台                      | 30.3(193)            | 1.5(244)*2 | 0(210)    | -        |
| 2   | 出血時補充療法    | 参加         | 参加         | 70kg台                      | 55.2(172)            | 8.0(182)   | 2.9(501)  | -        |
| 3   | 出血時補充療法    | 参加         | 参加         | 110kg台                     | 9.6(191)             | 1.2(308)*2 | 4.6(240)  | -        |
| 4   | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 60kg台                      | 7.9(184)             | 7.7(190)   | 0(214)    | 鼻炎       |
| 5   | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 60kg台                      | 8.9(165)             | 11.2(195)  | 3.4(212)  | COVID-19 |
| 6   | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 80kg台                      | 4.3(168)             | 2.3(315)   | 0(95)     | -        |
| 7   | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 70kg台                      | 0(178)               | 4.7(309)   | 0(99)     | -        |
| 8   | 定期補充療法     | 参加         | -          | 70kg台                      | 0(176)               | 16.1(204)  | 4.7(156)  | 喉頭炎      |
| 9   | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 70kg台                      | 0(182)               | 3.2(571)   | 0(183)    | -        |
| 10  | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 60kg台                      | 7.9(184)             | 7.7(189)   | 0.7(541)  | COVID-19 |
| 11  | 定期補充療法     | 参加         | -          | 60kg台                      | 41.6(167)            | 31.0(295)  | 0(65)     | -        |
| 12  | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 50kg台                      | 2.1(171)             | 4.5(492)   | 0(43)     | -        |
| 13  | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 70kg台                      | 5.8(190)             | 19.5(300)  | 8.5(171)  | 上咽頭炎     |
| 14  | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 50kg台                      | 4.2(172)             | 26.2(251)  | 7.4(492)  | 関節痛      |
| 15  | 定期補充療法     | 参加         | -          | 40kg台*3                    | 19.2(171)            | 11.2(294)  | 11.2(65)  | -        |
| 16  | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 90kg台                      | 3.9(185)             | 6.7(488)   | 5.7(64)   | -        |
| 17  | 定期補充療法     | 参加         | -          | 60kg台                      | 55.9(183)            | 16.7(175)  | 2.0(185)  | -        |
| 18  | 定期補充療法     | 参加         | 参加         | 80kg台                      | 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。なお、2023年3月におけるB7841007試験でのインヒビター非保有患者に対する増量基準は、「体重50kg以上で、6ヵ月間にFVII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、FVII又はFIXに対するインヒビターが発現していない」であった（その後の治験実施計画書改訂で、用量漸増基準の評価期間を6ヵ月から3ヵ月に変更した<sup>2)</sup>）。

\*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。

## インヒビター保有コホートにおいて臨床試験中に増量した症例 (B7841005/1007試験併合)<sup>1-3)</sup>

| 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         | 60kg台                      | 16.05(189)           | 0(239)* <sup>1</sup>    | 0.88(1242) | COVID-19                                               |
| 2   | 出血時補充療法    | 参加         | 参加         | 60kg台                      | 7.98(194)            | 4.55(241)               | 4.72(469)  | 高血圧<br>胸部損傷<br>頭蓋脳損傷<br>交通事故<br>関節損傷<br>インフルエンザ<br>関節痛 |
| 3   | 出血時補充療法    | 参加         | 参加         | 60kg台                      | 16.60(173)           | 14.91(245)              | 2.40(483)  | 龋歯<br>胆石症                                              |
| 4   | 出血時補充療法    | 参加         | 参加         | 70kg台                      | 9.98(193)            | 2.00(364)               | 0(693)     | 上気道感染<br>非感染性歯肉炎<br>上腹部痛                               |
| 5   | 出血時補充療法    | 参加         | 参加         | 90kg台                      | 16.05(188)           | 4.53(483)               | 5.94(497)  | 体重増加                                                   |
| 6   | 出血時補充療法    | 参加         | 参加         | 60kg台                      | 7.77(194)            | 6.76(485)* <sup>2</sup> | 3.86(573)  | -                                                      |
| 7   | 出血時補充療法    | 参加         | 参加         | 50kg台                      | 69.10(191)           | 1.63(671)               | 0(648)     | -                                                      |
| 8   | 出血時補充療法    | 参加         | 参加         | 40kg台* <sup>3</sup>        | 42.52(201)           | 5.36(770)               | 0.66(553)  | 咽喉刺激感                                                  |

\*1 被験者により治療された出血が2回(投与第179及び218日目)認められたが、当該治療は出血開始0.1時間前から48時間後までに実施されなかったことから、治療を要した出血とされていない。

\*2 B7841005試験期間中に増量基準を満たし本剤300mgが2回投与(投与第179及び186日目)されたが、有害事象のため投与が一時中断された[本剤との因果関係ありとされた腹痛(グレード1、非重篤)]。その後、投与第212日目に300mgの負荷投与後、投与第219日目からB7841005試験完了まで150mgの週1回投与が実施されたことから、この一時的な増量期間は増量前の期間に含まれている。

\*3 No.8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。

## ○投与を忘れた場合について<sup>1)</sup>

ヒムペブジの投与にあたっては投与忘れがないよう十分指導してください。投与予定日にヒムペブジ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回投与を行ってください。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としてください。ヒムペブジを1週間隔で1回300mgに増量している患者さんには、投与再開が前回投与日から14日以上経過した場合も、すでに初回投与量と同等の用量を週1回投与しているので、300mgから投与を再開してください。

また、患者さんには以下の内容についてあらかじめ指導してください。

- 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
- 最終投与日から14日以上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

### 例) 150mg投与の患者さんが投与を忘れた場合

#### ●前回投与日から投与再開日の期間が14日未満

|     | 月                                                        | 火                                           | 水 | 木 | 金 | 土 | 日   |
|-----|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---|---|---|---|-----|
| 第1週 | 矢印期間中のいずれかの日（前回投与日から14日未満）に、<br>投与を再開する場合は150mgを投与してください |                                             |   |   |   |   | 150 |
| 第2週 |                                                          |                                             |   |   |   |   | ×   |
| 第3週 | ← 150 →                                                  |                                             |   |   |   |   |     |
| 第4週 | 150                                                      | 次回以降、再開した投与日を起点として1週間隔で<br>1回150mgを投与してください |   |   |   |   |     |
| 第5週 | 150                                                      |                                             |   |   |   |   |     |

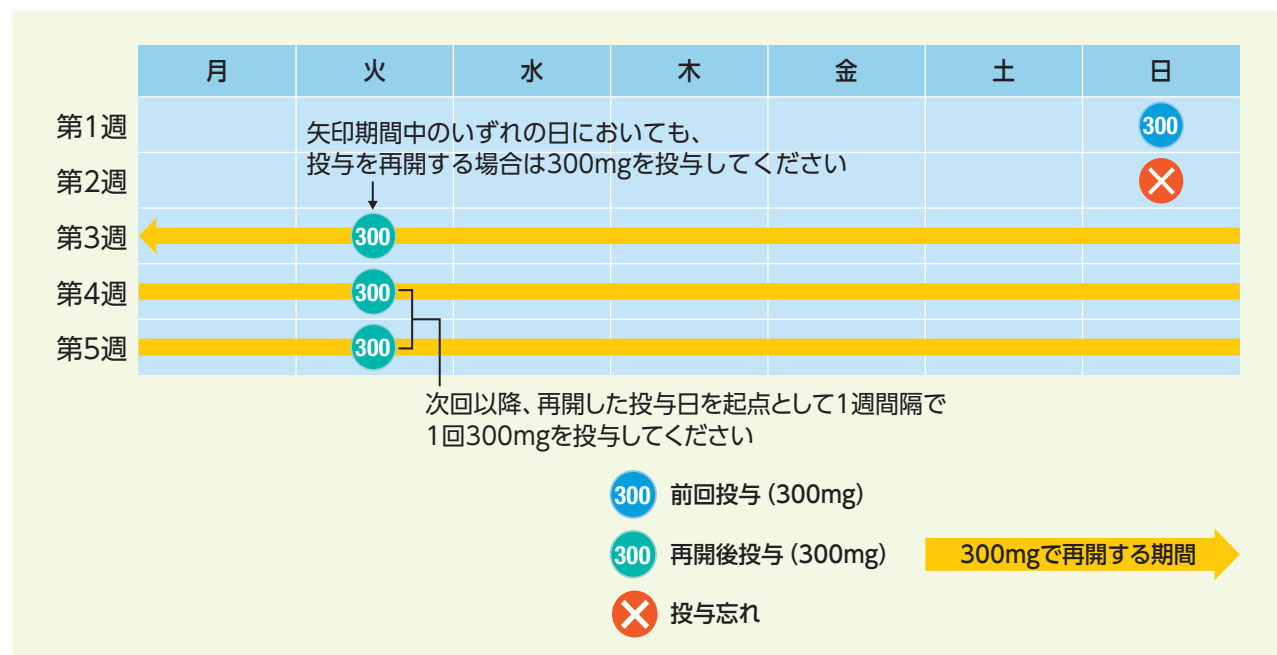
#### ●前回投与日から投与再開日の期間が14日以上

|     | 月                                                                      | 火 | 水 | 木   | 金 | 土 | 日   |
|-----|------------------------------------------------------------------------|---|---|-----|---|---|-----|
| 第1週 | 矢印期間中のいずれかの日（前回投与日から14日以上経過）に、<br>投与を再開する場合は再開時の初回投与量として300mgを投与してください |   |   |     |   |   | 150 |
| 第2週 |                                                                        |   |   |     |   |   | ×   |
| 第3週 |                                                                        |   |   |     |   |   | ←   |
| 第4週 |                                                                        |   |   | 300 |   |   |     |
| 第5週 |                                                                        |   |   | 150 |   |   |     |

次回以降、再開した投与日を起点として1週間隔で  
1回150mgを投与してください

- 150 前回投与 (150mg)      前回投与量で再開する期間 →
- 150 300 再開後投与 (150/300mg)      300mgで再開する期間 →
- ×
- ×
- 投与忘れ

## 例) 300mg投与の患者さんが投与を忘れた場合



## ○Q&A<sup>1)</sup>

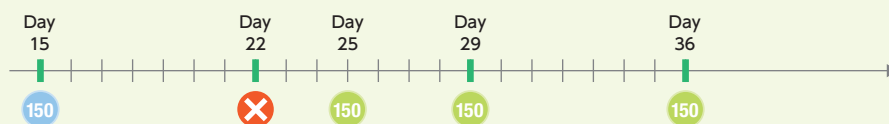
### Q 投与再開後に投与周期(曜日)を元に戻すにはどのようにすればよいですか？

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。

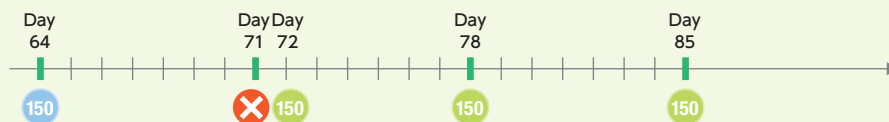
投与再開後に投与周期(曜日)を元に戻す場合については、ヒムペブジ国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験)において、「忘れた分の投与は予定された次回の投与の前日(その週の投与予定日の6日後)まで行ってよい、その後は当初の予定どおりに次回分の自己投与を行うことができる」と規定されていました。また、投与スケジュールは患者さんの状態に応じて判断し、投与間隔が1週間隔より短くなる場合は、ヒムペブジの血中濃度上昇による血栓塞栓症の発現に注意してください。

#### 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。

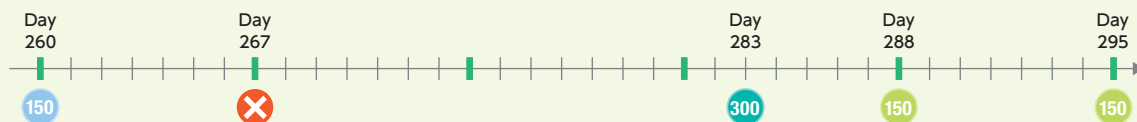


- ・本来Day71に投与すべきであったが、そこから1日遅れてDay72に投与を行った。
- ・6日後のDay78に投与することにより投与周期(曜日)を元に戻した。



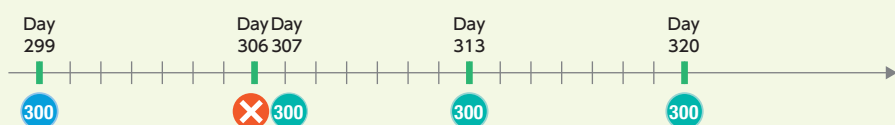
**ケース2) 150mg週1回投与例で予定された投与を忘れて、  
最終投与日から14日目以降の投与再開を計画している場合**

- ・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

## 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又はバイパス止血製剤の投与が必要になった場合に備え、血液凝固因子製剤又はバイパス止血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

- ☐ 血液凝固因子製剤又はバイパス止血製剤の投与が必要になった場合、各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、及び「電子添文8.4.1」に記載の注意点に基づいて判断した。
- ☐ 血液凝固因子製剤又はバイパス止血製剤の自己注射が必要になった場合、血液凝固因子製剤又はバイパス止血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<sup>1)</sup>。

**【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 必要に応じてバイパス止血剤、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。さらに、以下の点にも注意すること。[15.2.2参照]
- (1) 活性型第Ⅶ因子製剤については、承認されている用法・用量の範囲内で使用し、初回投与量は90 $\mu$ g/kg、その後は約2時間ごとを超えない投与頻度で1回投与量として60～90 $\mu$ g/kgを投与することが望ましい。
- (2) 活性型プロトロンビン複合体製剤については、24時間以内の最高用量は100単位/kgを上限とすることが望ましい。
- 8.4.2 バイパス止血剤、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、バイパス止血剤又は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。

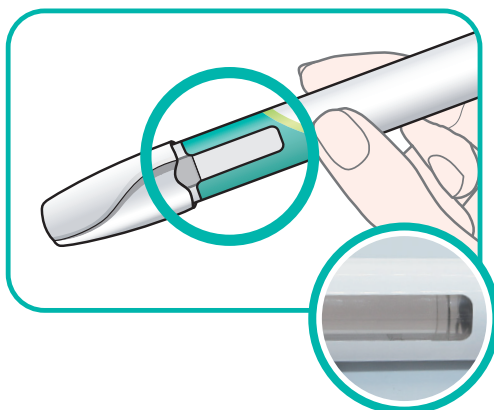
**【14. 適用上の注意(抜粋)】**

**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

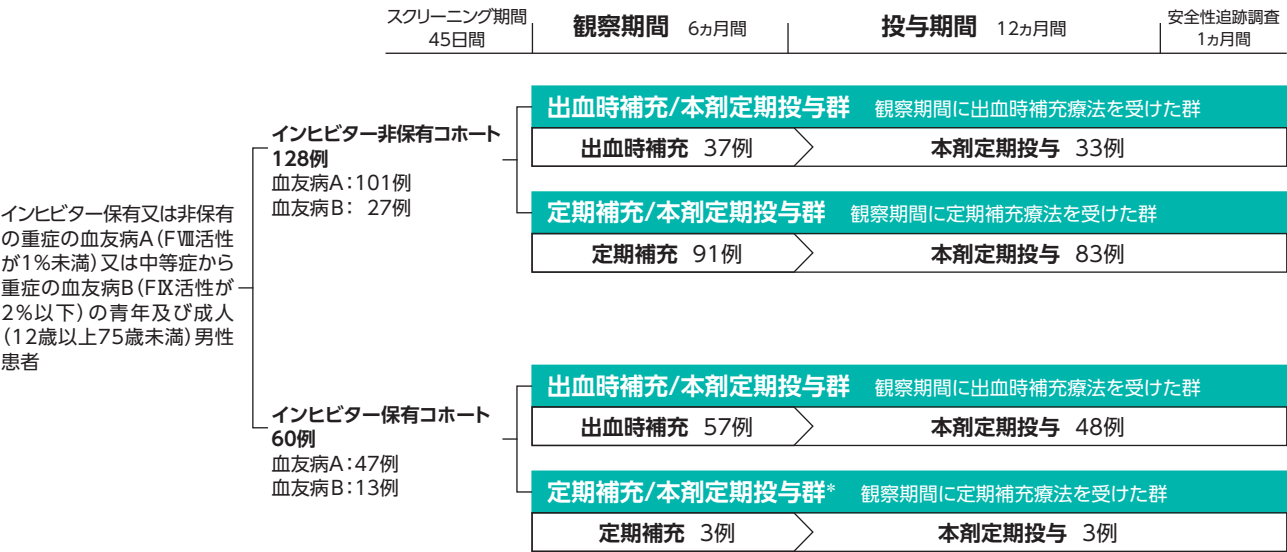
- ・患者さん情報
- ・出血時の注意事項
- ・手術について
- ・緊急連絡先(ご家族・医療機関・担当医)など

| RMP                                                                                                 | ヒムペブジ® 連絡カード | Pfizer |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------|
| ヒムペブジ®による治療を受けている患者さんへ                                                                              |              |        |
| ・こちらのカードは、事前に入力欄を記入の上、常に携帯するようにしてください。<br>・緊急時や医療機関に行く際は、必ずこちらのカードを提示し、ヒムペブジ®による治療を受けていることをお伝えください。 |              |        |
| <b>患者さんの情報</b>                                                                                      |              |        |
| ・氏名                                                                                                 |              |        |
| ・生年月日 (      ) 年 (      ) 月 (      ) 日                                                              |              |        |
| ・血液凝固第 (   Ⅴ  ・  Ⅷ  ) 因子のはたらきが低下しています                                                               |              |        |
| ・血友病 (   A  ・  B  )                                                                                 |              |        |
| ・インヒビター (   あり  ・  なし  )                                                                            |              |        |
| ・ヒムペブジ®を週に1回 (      ) mg投与しています                                                                     |              |        |

# 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><sup>1-3)</sup>

本試験では、本剤の国内承認外の用法(プレフィルドシリンジ[PFS])が使用されていますが、承認時評価資料のため紹介します。

## 試験概要



\* インヒビター保有コホートにおいて観察期間に定期補充療法を受けた患者は、安全性解析を補完するため組み入れられた。

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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(20ヵ国、64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FⅧ/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[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60例(日本人2例 <sup>*1</sup> 含む)]。<br>※1 うち1例は観察期間に有害事象により試験を中止し、投与期間に移行しなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 投与方法   | 観察期間(6ヵ月)に前治療としてFⅧ/FⅨ製剤(インヒビター非保有コホート)又はバイパス止血製剤(インヒビター保有コホート)による出血時補充療法、もしくはFⅧ/FⅨ製剤(インヒビター非保有コホート)又はバイパス止血製剤(インヒビター保有コホート)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、PFSを用いて皮下投与した。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 <sup>*2</sup> 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。<br>※2 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下記を満たす場合<br>・体重50kg以上である。<br>・インヒビター非保有コホート: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。<br>・インヒビター保有コホート:6ヵ月間にバイパス止血製剤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回以上あった。 |

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 2026年8月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)  
3)社内資料(B7841005試験(BASIS試験)(承認時評価資料))

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--|
| 評価項目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 有効性の主要評価項目：治療を要した出血事象の年間出血率 (ABR)；出血時補充療法 [観察期間] との比較 (検証的な解析項目)                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 有効性の副次評価項目：<br>・インヒビター非保有コホートにおける治療を要した出血事象の年間出血率 (ABR)；定期補充療法 [観察期間] との比較 (検証的な解析項目)<br>など<br>安全性の評価項目：有害事象                                                                                                                                                                                                                   |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
| 有効性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>【インヒビター非保有コホート】 (データカットオフ：2023年4月)</b><br>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通りであった。<br>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 <sup>a)</sup> の比 (本剤投与期間/観察期間) [95%信頼区間] は0.080 [0.057, 0.113] 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%)。 |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 観察期間 (33例)<br>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)<br>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 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] (回/年) | 39.86 [33.05, 48.07] | 3.20 [2.10, 4.88]                                                           | 年換算出血率 (最小二乗平均値 <sup>a)</sup> ) の比 (本剤投与期間/観察期間) [95%信頼区間]、p値 <sup>b)</sup> | 0.080<br>[0.057, 0.113]、<0.0001 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 観察期間 (33例)<br>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)<br>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 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] (回/年)                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 39.86 [33.05, 48.07]                  | 3.20 [2.10, 4.88]                            |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 年換算出血率 (最小二乗平均値 <sup>a)</sup> ) の比 (本剤投与期間/観察期間) [95%信頼区間]、p値 <sup>b)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                    | 0.080<br>[0.057, 0.113]、<0.0001       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 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)<br>b) ABRの比=0.5を帰無仮説とした両側検定、有意水準5%                                                                                                                                                                                                          |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 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 <sup>a)</sup> の差 (本剤投与期間－観察期間) [95%信頼区間] は-2.81 [-5.42, -0.20] であった。                                                                                                                                                                                                                |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 観察期間 (83例)<br>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)<br>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 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] (回/年) | 7.90 [5.14, 10.66]   | 5.09 [3.40, 6.78]                                                           | 年換算出血率 (最小二乗平均値 <sup>a)</sup> ) の差 (本剤投与期間－観察期間) [95%信頼区間] (回/年)            | -2.81<br>[-5.42, -0.20]         |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 観察期間 (83例)<br>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)<br>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 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] (回/年)                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 7.90 [5.14, 10.66]                    | 5.09 [3.40, 6.78]                            |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
| 年換算出血率 (最小二乗平均値 <sup>a)</sup> ) の差 (本剤投与期間－観察期間) [95%信頼区間] (回/年)                                                                                                                                                                                                                                                           | -2.81<br>[-5.42, -0.20]                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
| 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)                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
| <b>【インヒビター保有コホート】 (試験終了日：2025年4月)</b><br>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通りであった。<br>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 <sup>a)</sup> の比 (本剤投与期間/観察期間) [95%信頼区間] は0.070 [0.042, 0.118] 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%)。 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 観察期間 (48例)<br>6ヵ月間のバイパス止血製剤による出血時補充療法                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 本剤投与期間 (48例)<br>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 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] (回/年) | 19.78 [16.12, 24.27]                         | 1.39 [0.85, 2.29]    | 年換算出血率 (最小二乗平均値 <sup>a)</sup> ) の比 (本剤投与期間/観察期間) [95%信頼区間]、p値 <sup>b)</sup> | 0.070<br>[0.042, 0.118]、<0.0001                                             |                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 観察期間 (48例)<br>6ヵ月間のバイパス止血製剤による出血時補充療法                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 本剤投与期間 (48例)<br>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 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] (回/年)                                                                                                                                                                                                                                                                               | 19.78 [16.12, 24.27]                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1.39 [0.85, 2.29]                     |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
| 年換算出血率 (最小二乗平均値 <sup>a)</sup> ) の比 (本剤投与期間/観察期間) [95%信頼区間]、p値 <sup>b)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                | 0.070<br>[0.042, 0.118]、<0.0001                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |
| 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)<br>b) 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%                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                       |                                              |                                              |                      |                                                                             |                                                                             |                                 |  |

## 安全性

### 【インヒビター非保有コホート】(データカットオフ：2023年4月)

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%)、プロトンポンプフラグメント1+2増加、注射部位紅斑各3例(2.6%)であった。

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。

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。

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)

### 【インヒビター保有コホート】(試験終了日：2025年4月)

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51例中16例(31.4%)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5%以上)は、フィブリンDダイマー増加5例(9.8%)、プロトンポンプフラグメント1+2増加3例(5.9%)であった。

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5例(冠動脈疾患、嘔吐、症状悪化、デバイス関連感染、外傷性出血、出血性関節症、筋肉内出血、血尿各1件)、本剤投与期間では1例(発疹)に認められた。このうち、発疹は治験責任医師により本剤と関連ありと判断された。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、観察期間で1例(冠動脈疾患)、本剤投与期間で1例(発疹)に認められた。このうち、発疹は治験責任医師により本剤と関連ありと判断された。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、観察期間及び本剤投与期間のいずれも認められなかった。

投与中断に至った有害事象は、本剤の安全性解析対象集団の投与期間において評価された。観察期間に出血時補充療法を受けた群で10例(COVID-19 7例、ウイルス性上気道感染、腹痛、発疹各1例)に認められ、観察期間に定期補充療法を受けた群では認められなかった。

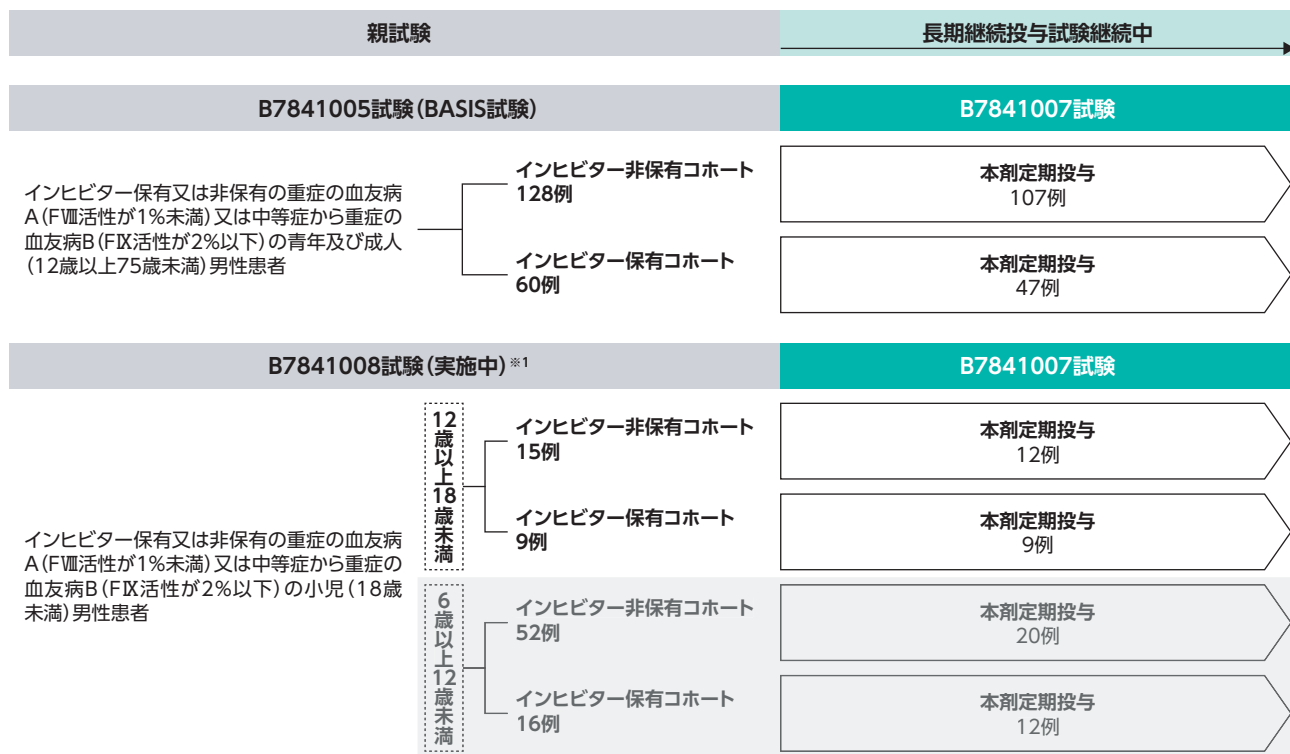
本試験では死亡例は認められなかった。

(評価時MedDRA v28.0、和訳MedDRA/J v28.0)

# 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＞<sup>1,2)</sup>

本試験には、親試験及び本試験中に本剤の国内承認外の用法(プレフィルドシリンジ[PFS])を使用したデータが含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。なお、本試験は国際共同第Ⅲ相試験(B7841005試験：BASIS試験)又は国際共同第Ⅲ相小児試験(B7841008試験)を完了した患者を対象に実施されていますが、今回の中間解析では、B7841005試験から本試験に移行した患者、及びB7841008試験から本試験に移行した患者のうち12歳以上18歳未満の患者を対象とした解析結果を報告します。

## 試験概要



※1 本試験はB7841005試験又はB7841008試験を完了した患者を対象に実施されているが、ここでは、B7841005試験から本試験に移行した患者、及びB7841008試験から本試験に移行した患者のうち12歳以上18歳未満の患者を対象とした解析結果を報告する。

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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     | 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：BASIS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(2025年5月データカットオフ)でインヒビター非保有コホート108例(日本人4例含む)及びインヒビター保有コホート47例(日本人1例含む)〕、及び国際共同第Ⅲ相小児試験(B7841008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(12歳以上18歳未満)男性患者〔中間解析時点(2025年5月データカットオフ)でインヒビター非保有コホート12例(日本人1例含む)及びインヒビター保有コホート9例(日本人含まず)〕並びに小児(6歳以上12歳未満)男性患者32例。 |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 投与方法 | <p>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) を用い、親試験であるB7841005試験並びにB7841008試験で確立した用量を用いて皮下投与した(親試験では、12歳以上は初回に300mg、その後週1回150mgを皮下投与とし、親試験の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に増量可能とした)。本試験実施期間中又は親試験であるB7841005試験並びにB7841008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<sup>※2</sup>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>※2 以下を満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重50kg以上である。</li> <li>・インヒビター非保有コホート：3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出血又は外傷性出血が2回以上あった。</li> <li>・インヒビター保有コホート：3ヵ月間にバイパス止血製剤の投与により治療された自然出血又は外傷性出血が2回以上あった。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 評価項目 | <p><b>主要評価項目：</b>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、免疫原性、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)</p> <p><b>副次評価項目：</b>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〕</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 安全性  | <p><b>【B7841005試験(BASIS試験)から移行した患者】(データカットオフ：2025年5月)</b></p> <p>本試験における安全性解析対象集団の本剤の投与期間の中央値(範囲)は、903.0日(34.0～1295.0日)〔インヒビター非保有：959.0日(36.0～1295.0日)、インヒビター保有：616.0日(34.0～1240.0日)〕であり、154例中102例(66.2%)〔インヒビター非保有：107例中80例(74.8%)、インヒビター保有：47例中22例(46.8%)〕で有害事象が認められた。本剤と関連のある有害事象は、154例中11例(7.1%)で報告され、全例がインヒビター非保有コホートであった。有害事象の内訳は、注射部位内出血3例(1.9%)、注射部位腫脹、発疹各2例(1.3%)、好中球減少症、リンパ管奇形、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位そう痒感、丹毒、出血性関節症、鎖骨下静脈血栓症各1例(0.6%)であった。重篤な有害事象は154例中21例(13.6%)〔インヒビター非保有19例(17.8%)、インヒビター保有2例(4.3%)〕に26件認められた。本剤と関連ありと判断された重篤な有害事象は3例(出血性関節症、リンパ管奇形、鎖骨下静脈血栓症各1例)であった。</p> <p>本剤の投与中止に至った有害事象は154例中5例(3.2%)に認められ、全例がインヒビター非保有コホートであった。有害事象の内訳は、冠動脈狭窄、出血性関節症、自殺企図、大動脈瘤、鎖骨下静脈血栓症各1例であった。</p> <p>本剤の投与中断又は減量に至った有害事象は154例中10例(6.5%)〔インヒビター非保有8例(7.5%)、インヒビター保有2例(4.3%)〕に認められた。有害事象の内訳は、インヒビター非保有コホートではCOVID-19、SARS-CoV2検査陽性各2例、大腿骨骨折、出血性関節症、変形性関節症各1例、脾血腫及び腹腔内出血1例(同一症例)、インヒビター保有コホートでは上気道感染、血友病性関節症各1例であった。本試験では、死亡例は認められなかった<sup>※3</sup>。</p> <p>※3 本試験のデータカットオフ後に、本剤との因果関係ありと判断された脳梗塞(重篤)が発現し、その後、脳出血(因果関係なし、重篤)により死亡した1例が認められた。</p> <p><b>【B7841008試験から移行した患者(12歳以上18歳未満)】(データカットオフ：2025年5月)</b></p> <p>本試験における安全性解析対象集団の本剤の投与期間の中央値(範囲)は、301.0日(54.0～497.0日)〔インヒビター非保有：283.5日(54.0～427.0)、インヒビター保有：385.0日(105.0～497.0日)〕であり、21例中8例(38.1%)〔インヒビター非保有：12例中3例(25.0%)、インヒビター保有：9例中5例(55.6%)〕で有害事象が認められた。本剤と関連のある有害事象は、21例中1例(4.8%)で報告された。本症例はインヒビター保有例であり、有害事象はフィブリンDダイマー増加(グレード1)であった。本試験では、重篤な有害事象、投与中止又は投与中断/減量に至った有害事象、及び死亡例は認められなかった。</p> <p>(評価時MedDRA v28.0、和訳MedDRA/J v28.0)</p> |
| 有効性  | <p><b>【B7841005試験(BASIS試験)から移行した患者】(データカットオフ：2025年5月)</b></p> <p>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(154例)で2.44[1.89, 3.13]、インヒビター非保有コホート(107例)で2.95[2.21, 3.94]、インヒビター保有コホート(47例)で1.19[0.72, 1.95]であった。〔治療を要した出血回数を応答変数、治療期間のlogをオフセット変数とした、リンク関数をlogとした負の二項回帰モデル〕。</p> <p><b>【B7841008試験から移行した患者(12歳以上18歳未満)】(データカットオフ：2025年5月)</b></p> <p>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(21例)で1.23[0.52, 2.91]、インヒビター非保有コホート(12例)で1.57[0.51, 4.86]、インヒビター保有コホート(9例)で0.77[0.22, 2.65]であった。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

MEMO

Handwriting practice area with horizontal dotted lines.

抗TFPIモノクローナル抗体



ヒムペジ<sup>®</sup>

皮下注  
150mgペン

HYMPAVZI<sup>®</sup> 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<sup>(注)</sup>

(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、9.1.2、11.1.1、15.2.1、15.2.2参照]
- 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、9.1.2、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筒中 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   |  |
|      | エド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

先天性血友病患者における出血傾向の抑制

## \* 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、血液凝固第Ⅳ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターの有無によらず有効性が確認されている。[17.1.1-17.1.3参照]

## \* 6. 用法及び用量

通常、12歳以上かつ体重25kg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。

薬価基準収載

## 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、9.1.2、11.1.1、15.2.1、15.2.2参照]
- \* 8.2 バイパス止血製剤 (活性型第Ⅶ因子製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤)、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。[15.2.2参照]
- \* 8.3 バイパス止血製剤又は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。バイパス止血製剤又は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、必要に応じてバイパス止血製剤又は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 必要に応じてバイパス止血製剤、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。さらに、以下の点にも注意すること。[15.2.2参照]
    - (1) 活性型第Ⅶ因子製剤については、承認されている用法・用量の範囲内で使用し、初回投与量は90μg/kg、その後は約2時間ごとを超えない投与頻度で1回投与量として60～90μg/kgを投与することが望ましい。
    - (2) 活性型プロトロンビン複合体製剤については、24時間以内の最高用量は100単位/kgを上限とすることが望ましい。
  - \* 8.4.2 バイパス止血製剤、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、バイパス止血製剤又は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、バイパス止血製剤又は血液凝固因子製剤を用いた標準治療を行い、術後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  
本剤投与により血栓塞栓性事象のリスクが高まる可能性がある。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、15.2.1、15.2.2参照]
- 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。[1.1、1.2、8.1、11.1.1、15.2.1、15.2.2参照]
- 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にのみ投与すること。ラットの胚・胎児発生に関する試験において、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)におけるAUCの4.3倍に相当する用量で影響は認められなかったが、17倍に相当する用量で胚・胎児毒性(骨格奇形及び骨格変異並びに着床後胚損失の増加)が認められた。一方、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)におけるAUCの32倍に相当する用量で影響は認められなかった。また、一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、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。[15.2.1、15.2.2参照]
- 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はヒト乳汁中に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** (0.6%)  
[1.1、1.2、8.1、9.1.1、9.1.2、15.2.1、15.2.2参照]
- 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               |
|---------------------|----------------------------------------|--------------------|
| * 感染症および寄生虫症        |                                        | 丹毒                 |
| * 血液およびリンパ系障害       |                                        | 好中球減少症             |
| * 神経系障害             |                                        | 頭痛、浮動性めまい          |
| * 胃腸障害              |                                        | 痔核、腹痛              |
| * 皮膚および皮下組織障害       |                                        | 発疹、そう痒症            |
| * 筋骨格系および結合組織障害     |                                        | 関節痛、出血性関節症         |
| * 先天性、家族性および遺伝性障害   |                                        | リンパ管奇形             |
| * 一般・全身障害および投与部位の状態 | 注射部位反応(紅斑、そう痒感、腫脹、出血、浮腫、硬結、疼痛等)(11.4%) | 疲労、末梢腫脹            |
| * 臨床検査              | フィブリンDダイマー増加、プロトロンビンフラグメント1・2増加        | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 |
| * 傷害、中毒および処置合併症     |                                        | 挫傷                 |

- 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こと。
- 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、癰疽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**
- 15.1.1** 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)及び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)の併合解析において、抗薬物抗体(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患者では23.3%(27/116例)、インヒビター保有患者では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発現例における中和抗体(NAb)の発現割合は20.5%(8/39例)であり、インヒビター非保有患者では22.2%(6/27例)、インヒビター保有患者では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ヵ月間の本剤投与期間において、ADAの発現が認められた患者ではADAの発現が認められなかった患者と比較して、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。[17.1.1-17.1.3参照]
- 15.1.2** 免疫寛容導入療法と本剤を併用した際の安全性及び有効性は確立していない。
- \* **15.2 非臨床試験に基づく情報**
- 15.2.1** 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、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)におけるAUC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、9.1.2、9.5、11.1.1参照]
- 15.2.2** ラットを用いた試験において、最大臨床用量(本剤300mgを週1回皮下投与)におけるC<sub>max</sub>の2.7倍に相当する用量のマルスタシマブと最大臨床用量(270μg/kg)を投与した時の定常状態でのC<sub>max</sub>を上回るよう設定した用量(3mg/kg)の活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤を併用投与した結果、単独投与と比較して肺及び投与部位での血栓・塞栓の発現頻度の増加及び重症度の悪化が認められた。一方、2.7倍(C<sub>max</sub>比較)に相当する用量のマルスタシマブと0.8mg/kgの活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤の併用投与、3倍(C<sub>max</sub>比較)に相当する用量のマルスタシマブと臨床用量(100U/kg/日)と同用量の活性型プロトロンビン複合体製剤の併用投与、及び2倍(C<sub>max</sub>比較)に相当するマルスタシマブと出血時の最大臨床用量(活性化人血液凝固第Ⅶ因子として180μg/kg/日)と同用量の乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の併用投与では、単独投与と比較して明確な影響は認められなかった。[1.1、8.1、8.2、8.4.1、9.1.1、9.1.2、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。  
〈血液凝固第Ⅶ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〉
- 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。
- \*2026年8月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)

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>