ヒムペブジ皮下注 150mg ペン

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
1. 起原又は発見の経緯 2
2. 開発の経緯図 2

LIST OF TABLES

Table 1. 開発の経緯図 3
Table 2. B7841008 試験の概要 5

1. 起原又は発見の経緯

開発の経緯図を除く当該内容については，2.5.1 項を参照。

2. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1.　開発の経緯図

試験項目		試験内容	[redacted]
品質に関する試験	外国	原薬	
		製剤(PFS※1)	
		製剤(PFP※2)	
		その他	
		各極の要求	
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験	
薬物動態試験	外国	分析法及びバリデーション	
毒性試験	外国	反復投与毒性試験	
		生殖発生毒性試験	
		局所刺激性試験	
		その他の毒性試験	

※1 PFS：pre-filled syringe（プレフィルドシリンジ）
※2 PFP：pre-filled pen（プレフィルドペン型注入器）

試験項目		試験内容		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
				平成25	平成26	平成27	平成28	平成29	平成30	令和1	令和2	令和3	令和4	令和5
臨床試験	第1相	外国	PFP※2及びPFS※1の皮下投与後の生物学的同等性評価試験									3 11 (B7841009)		
		外国	健康治験参加者におけるPK，PD，安全性及び忍容性評価試験			8 (B7841001)	7							
		外国	PK，PD，安全性及び忍容性評価試験									4 8 (B7841010)		
	第1/2相	外国	PK，PD，安全性，忍容性及び有効性評価試験					3 (B7841002)	12					
	第2相	外国	長期安全性，忍容性及び有効性評価試験						5 (B7841003)		8			
	第3相	国内及び外国	有効性及び安全性検証試験								3 (B7841005)			継続中
		国内及び外国	長期安全性，忍容性及び有効性評価試験（長期継続投与試験）									11 (B7841007)		継続中
		外国	PFP使用評価試験											
		国内及び外国	PK，PD，安全性，忍容性及び有効性評価試験（小児開発）											

※1 PFS：pre-filled syringe（プレフィルドシリンジ）
※2 PFP：pre-filled pen（プレフィルドペン型注入器）

現在，1 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の先天性血友病患者を対象とした B7841008 試験を実施中である。小児開発が必要と判断した理由および開発計画の概略は以下のとおり。

1. 小児開発が必要と判断した理由

血友病 A および B の患者における現在の標準治療は，それぞれ欠損した血液凝固因子を補充する定期補充療法である[1,2,3]。しかし，頻回の静脈内投与が必要であり，小児の血友病患者では，静脈アクセスの確保が困難という課題がある。静脈アクセスを確保するために中心静脈カテーテル留置が必要となるケースもあり，中心静脈カテーテル留置は感染症や血栓症の合併症を引き起こすことが知られている。そのため，より簡便な皮下投与製剤に対するメディカルニーズは大きい。ヒムペブジ皮下注 150mg ペン（本剤）は，週 1 回の皮下投与製剤であることから，小児治療において上記の課題を解決する新規の治療薬となりうると考え，小児開発を行うこととした。なお，12 歳以上 18 歳未満の青年期については，今回の製造販売承認申請に含めている。

2. 開発計画について

現在，1 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の先天性血友病患者を対象とした国際共同試験（B7841008 試験）を実施中である（Table 2）。B7841008 試験から得られるデータにより，[redacted]を行う予定である。

Table 2. B7841008 試験の概要

開発相	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者	投与期間	試験の進行状況
第 3 相試験	B7841008	薬物動態，薬力学，有効性，安全性，忍容性，健康関連生活の質	多施設共同，非盲検	マルスタシマブ 12 歳以上 18 歳未満 300 mg 負荷皮下投与後，150 mg 週 1 回皮下投与 治験実施計画書の規定に従い，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能 6 歳以上 12 歳未満 150 mg 負荷皮下投与後，75 mg 週 1 回皮下投与 治験実施計画書の規定に従い，150 mg 週 1 回皮下投与に増量可能 1 歳以上 6 歳未満 現時点で未定	重症の血友病 A 患者および中等度重症から重症の血友病 B 患者	12 ヵ月	実施中

治験届出受付番号：20[redacted]-5512，治験届出年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，実施予定期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

国際共同試験（B7841008 試験）に参加するにあたり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施し，[redacted]について相談を行った。

---

1 Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. Lancet. 2012;379(9824):1447-56.

2 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 2013 年改訂版. 2013 年 12 月 25 日.

3 World Federation of Haemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia.3rd ed. 2020. Haemophilia. 2020;26:S6.

2024 年 10 月現在，マルスタシマブは米国で承認されている。

また，外国の添付文書として米国の原文，ならびにコアデータシートを添付した。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

Date of Superseded CDS: Not applicable

MARSTACIMAB

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

CDS 2～26ページは非公表のため省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use HYMPAVZI safely and effectively. See full prescribing information for HYMPAVZI.

HYMPAVZI (marstacimab-hncq) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2024

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
HYMPAVZI is a tissue factor pathway inhibitor (TFPI) antagonist indicated for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adult and pediatric patients 12 years of age and older with:
- hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) without factor VIII inhibitors, or
- hemophilia B (congenital factor IX deficiency) without factor IX inhibitors. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- See Full Prescribing Information for important dosing and administration instructions. (2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6)
- The recommended dosage of HYMPAVZI is:
  - Loading dose: 300 mg (two 150 mg injections) by subcutaneous injection
  - Maintenance dose: One week after the loading dose, initiate maintenance dosing of 150 mg every week by subcutaneous injection on the same day each week, at any time of day. (2.1)
- Dose adjustment to 300 mg subcutaneous injection weekly can be considered. (2.1)
- Factor VIII and factor IX products can be administered for the treatment of breakthrough bleeds in patients receiving HYMPAVZI. Do not use additional doses of HYMPAVZI to treat breakthrough bleeds. (2.4)
- Temporarily discontinue HYMPAVZI before major surgery. (2.5)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- Injection: 150 mg/mL in a single-dose prefilled syringe (3)
- Injection: 150 mg/mL in a single-dose prefilled pen (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Thromboembolic Events: Thromboembolic events may occur. Interrupt HYMPAVZI prophylaxis if symptoms occur. (5.1)
- Hypersensitivity: Hypersensitivity reactions may occur. In the event of a severe allergic reaction, discontinue HYMPAVZI. (5.2)
- Embryofetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Adverse reactions reported in ≥3% of HYMPAVZI-treated patients were injection site reaction, headache, and pruritus. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 10/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Preparation and Administration
2.3 Changing to HYMPAVZI
2.4 Guidance on Use with Breakthrough Bleed Treatments
2.5 Temporary Interruption for Surgery and Other Interventions
2.6 Pregnancy Testing
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Thromboembolic Events
5.2 Hypersensitivity
5.3 Embryofetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Hemophilia A without FVIII Inhibitors or Hemophilia B without FIX Inhibitors
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Recommended Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

HYMPAVZI is indicated for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adult and pediatric patients 12 years of age and older with:

- hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) without factor VIII inhibitors, or
- hemophilia B (congenital factor IX deficiency) without factor IX inhibitors.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

For subcutaneous use only.
The recommended dosage of HYMPAVZI for adult and pediatric patients 12 years of age and older is as follows:

Loading Dose
300 mg (two 150 mg subcutaneous injections)
If more than one injection is required to deliver a complete dose, administer each injection at a different injection site.

Maintenance Dose
One week after the loading dose, initiate maintenance dosing of 150 mg every week by subcutaneous injection on the same day each week, at any time of day.

Dose Adjustment During Treatment
Consider a dose adjustment to 300 mg subcutaneous injection weekly in patients weighing greater than or equal to 50 kg when control of bleeding events is judged to be inadequate by the healthcare provider. Safety and efficacy of HYMPAVZI at doses above 300 mg weekly have not been established.

If more than one injection is required to deliver a complete dose, administer each injection at a different injection site.

Missed Doses
For patients on a maintenance dose of 150 mg:
If a dose is missed, administer as soon as possible before the day of the next scheduled dose, and then resume usual 150 mg subcutaneous weekly dosing schedule (same schedule as prior to the missed dose or new schedule based on date of administration of missed dose).

If more than 13 days have passed since the last dose was administered, administer a loading dose of 300 mg by subcutaneous injection followed by a resumption of 150 mg by subcutaneous injection once weekly thereafter.

For patients on a maintenance dose of 300 mg:
If one or more doses are missed, administer a dose as soon as possible, and then resume 300 mg subcutaneous weekly dosing schedule (same schedule as prior to the missed dose or new schedule based on date of administration of missed dose).

2.2 Preparation and Administration

- HYMPAVZI is intended for use under the guidance of a healthcare provider. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject or the patient's caregiver may administer HYMPAVZI, if a healthcare provider determines that it is appropriate.
- Refer to the Instructions for Use for complete preparation and administration instructions.
- Prior to subcutaneous administration, HYMPAVZI may be removed from the refrigerator and allowed to warm at room temperature in the carton for 15 to 30 minutes protected from direct sunlight. Do not warm by using a heat source such as hot water or a microwave. After removal of HYMPAVZI from the refrigerator, use within 7 days or discard *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.
- Administer HYMPAVZI by subcutaneous injection, once weekly, at any time of the day in the abdomen or thigh. Other injection sites are acceptable if required. Administration of HYMPAVZI in the upper arm (prefilled syringe only) or buttocks (prefilled pen only) should be performed by a caregiver or healthcare professional only. HYMPAVZI should not be administered into bony areas or areas where the skin is bruised, red, tender or hard, or areas where there are scars or stretch marks. HYMPAVZI should not be injected into a vein. Rotate the injection site with each new injection.
- During treatment with HYMPAVZI, other medicinal products for subcutaneous administration should, preferably, be injected at different anatomical sites.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. HYMPAVZI is a clear and colorless to light yellow solution. Do not use if the solution is cloudy, dark yellow, or contains flakes or particles.

2.3 Changing to HYMPAVZI

Changing from prophylactic factor replacement therapy to HYMPAVZI: Prior to initiation of HYMPAVZI, discontinue treatment with clotting factor concentrates (factor VIII or factor IX concentrates). HYMPAVZI can be initiated at any time after discontinuing clotting factor concentrates.

No data are available in patients changing from non-factor-based hemophilia medicinal products to HYMPAVZI.

2.4 Guidance on Use with Breakthrough Bleed Treatments

Factor VIII and factor IX products can be administered for the treatment of breakthrough bleeds in patients receiving HYMPAVZI. Do not use additional doses of HYMPAVZI to treat breakthrough bleeds. Healthcare providers should discuss with all patients and/or caregivers the dose and schedule of clotting factor concentrates to use, if required, while receiving HYMPAVZI prophylaxis, including using the lowest possible effective dose of clotting factor concentrate *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Please refer to the Full Prescribing Information for the clotting factor concentrate being used.

2.5 Temporary Interruption for Surgery and Other Interventions

Management in the Perioperative Setting

HYMPAVZI has not been evaluated in the setting of major surgery. Patients have had minor surgical procedures without discontinuing HYMPAVZI prophylaxis in clinical studies.

For major surgery, discontinue HYMPAVZI and initiate management per local standard of care with clotting factor concentrate and measures to manage the risk of venous thrombosis which can be elevated in the perioperative period. Consult the product information for the clotting factor concentrate for dosage guidelines in patients with hemophilia undergoing major surgery. Resumption of HYMPAVZI therapy should consider the overall clinical status of the patient, including the presence of post-surgical thromboembolic risk factors, use of other hemostatic products and other concomitant medications *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Management in Patients with Acute Severe Illness

There is limited experience with the use of HYMPAVZI in patients with acute severe illness. Reasons to consider temporary dose interruption of HYMPAVZI include occurrence of acute severe illness (e.g., serious infection, sepsis, trauma) in which there may be increased activation of coagulation and which the healthcare provider considers could increase the risks associated with HYMPAVZI administration. Treatment of acute severe illness should be managed per local standard of care, and continued treatment with HYMPAVZI in this situation should be weighed against the potential risks involved. Resume HYMPAVZI therapy once patient has clinically recovered *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

2.6 Pregnancy Testing

Verify that females of reproductive potential are not pregnant prior to initiating HYMPAVZI *[see Warnings and Precautions (5.3), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

HYMPAVZI (marstacimab-hncq) is a clear and colorless to light yellow solution available as:

Prefilled Syringe

- Injection: 150 mg/mL in a single-dose prefilled syringe

Prefilled Pen

- Injection: 150 mg/mL in a single-dose prefilled pen

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thromboembolic Events

HYMPAVZI is a tissue factor pathway inhibitor (TFPI) antagonist, and may increase the risk of thromboembolic complications.

HYMPAVZI has not been studied in patients with a history of previous thromboembolic events *[see Clinical Studies (14.1)]*. Interrupt HYMPAVZI prophylaxis if diagnostic findings consistent with thromboembolism occur and manage as clinically indicated.

If factor VIII or factor IX products are indicated in a patient receiving HYMPAVZI prophylaxis, the minimum effective dose of factor VIII or factor IX according to the product label is recommended *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.2 Hypersensitivity

HYMPAVZI may cause hypersensitivity reactions (including, but not limited to urticaria and pruritus). If HYMPAVZI-treated patients develop a severe hypersensitivity reaction, advise patients to discontinue HYMPAVZI and seek immediate emergency treatment.

5.3 Embryofetal Toxicity

Based on its mechanism of action, HYMPAVZI may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYMPAVZI and for 2 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Thromboembolic Events *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of HYMPAVZI was evaluated in adolescent and adult patients with severe hemophilia A or B without inhibitors (coagulation factor activity <1%) enrolled in the BASIS study *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients (N = 116) received HYMPAVZI prophylaxis 300 mg loading dose followed by 150 mg every week starting at Day 8 administered subcutaneously. Among patients receiving HYMPAVZI, 97% were exposed for 6 months or longer and 75% were exposed for at least 1 year.

A serious adverse reaction of peripheral swelling occurred in one patient.

Table 1 summarizes the adverse reactions reported in ≥3% of patients who received HYMPAVZI prophylaxis.

Table 1. Adverse Reactions Reported in ≥3% of Patients Treated with HYMPAVZI*

Adverse Reaction	**Number of Patients n (%) (N = 116)**
Injection site reaction	11 (9)
Headache	8 (7)
Pruritus	4 (3)

*During BASIS trial 12-month active treatment phase

7 DRUG INTERACTIONS

Partial Thromboplastin Time (aPTT) and Prothrombin Time (PT)

No clinically significant differences in standard measures of coagulation including activated partial thromboplastin time (aPTT) and prothrombin time (PT) were observed following marstacimab-hncq therapy.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, HYMPAVZI may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on HYMPAVZI use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. Female animal reproduction studies have not been conducted with HYMPAVZI. Although there are no data on marstacimab-hncq, monoclonal antibodies can be actively transported across the placenta, and marstacimab-hncq may cause fetal harm.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary
There are no data on the presence of marstacimab-hncq in either human or animal milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production.

Endogenous maternal IgG and monoclonal antibodies are known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to marstacimab-hncq are unknown.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HYMPAVZI and any potential adverse effects on the breastfed infant from HYMPAVZI or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential
HYMPAVZI may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing
Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating HYMPAVZI treatment.

Contraception
Females
Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYMPAVZI and for 2 months after the last dose.

8.4 Pediatric Use
The safety and effectiveness of HYMPAVZI to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in hemophilia A or B without inhibitors have been established in pediatric patients aged 12 years and older *[see Clinical Studies (14.1)]*. Use of HYMPAVZI for this indication is supported by evidence from an open-label, multi-center phase 3 study in 19 adolescents and 97 adults with hemophilia without inhibitors.

The safety and effectiveness of HYMPAVZI have not been established in pediatric patients younger than 12 years old.

8.5 Geriatric Use
One patient 65 years of age and older was enrolled in the clinical studies for hemophilia A or B without inhibitors *[see Clinical Studies (14.1)]*. Clinical studies of HYMPAVZI did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

11 DESCRIPTION

Marstacimab-hncq is a tissue factor pathway inhibitor (TFPI) antagonist, human monoclonal immunoglobulin G Type 1 (IgG1) antibody. Marstacimab-hncq is produced by Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology and has a molecular mass of approximately 146 kDa.

HYMPAVZI (marstacimab-hncq) injection is supplied as a sterile, preservative-free solution for subcutaneous administration. The drug product is supplied as either a single-dose 150 mg/mL prefilled syringe or as a single-dose 150 mg/mL prefilled pen. The solution of marstacimab-hncq is clear and colorless to light yellow with a pH of 5.8.

Each 150 mg/mL prefilled syringe or prefilled pen delivers 1 mL of HYMPAVZI. Each 1 mL of HYMPAVZI contains 150 mg of marstacimab-hncq, and the inactive ingredients edetate disodium (0.05 mg), histidine (1.12 mg), L-histidine monohydrochloride (2.67 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), and sucrose (85 mg), in Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Marstacimab-hncq is a human monoclonal IgG1 antibody directed against the Kunitz domain 2 (K2) of TFPI to neutralize TFPI activity and enhance coagulation. TFPI is the primary inhibitor of the extrinsic coagulation cascade and negatively regulates thrombin generation within the extrinsic pathway of coagulation by inactivating the protease functions of FXa/FVIIa/TF complex. TFPI binds to and inhibits the factor Xa active site via its second Kunitz inhibitor domain (K2).

12.2 Pharmacodynamics

Marstacimab-hncq causes an increase in total TFPI (comprised of free TFPI and TFPI bound to marstacimab) and downstream biomarkers of thrombin generation such as prothrombin fragments 1+2, peak thrombin, and D-Dimer in patients with hemophilia. These changes were observed and persisted over a 7-day period following a single subcutaneous dose and were reversible after treatment discontinuation.

12.3 Pharmacokinetics

Estimated mean marstacimab-hncq $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, and $C_{avg,ss}$ for adults and adolescents weighing at least 35 kg following marstacimab-hncq 150 mg subcutaneous once-weekly administration are shown in Table 2. Marstacimab-hncq area under the plasma concentration-time curve (AUC) and maximum plasma concentration (C_{max}) increase in a greater than dose-proportional manner over the dose range of 100 mg to 450 mg (0.67 to 3 times the approved recommended dosage).

Mean steady-state accumulation ratio for marstacimab-hncq is approximately 4 to 5. Marstacimab-hncq steady-state concentrations are achieved by approximately 60 days (8^{th} or 9^{th} subcutaneous dose) when administered once weekly.

Table 2. Steady-State Marstacimab-hncq Plasma Concentrations Following Once-Weekly Subcutaneous Administration of 150 mg (with a Loading Dose of 300 mg Subcutaneous)

Parameter	Adults	Adolescents
$C_{min,ss}$ (mcg/mL)	13.7 (90.4%)	27.3 (53.2%)
$C_{max,ss}$ (mcg/mL)	17.9 (77.5%)	34.7 (48.5%)
$C_{avg,ss}$ (mcg/mL)	16.5 (81.2%)	32.1 (49.5%)

- Data are presented as arithmetic mean (%CV).
- $C_{min,ss}$ = minimum plasma concentration at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{avg,ss}$ = average plasma concentration at steady state.

Absorption

Bioavailability of marstacimab-hncq following subcutaneous administration is approximately 71%. Median T_{max} ranges from 23 to 59 hours following multiple subcutaneous administrations of marstacimab-hncq to patients with hemophilia. No clinically significant differences were seen in marstacimab-hncq bioavailability when administered subcutaneously in the arm, thigh or abdomen.

Distribution
Marstacimab-hncq steady-state apparent volume of distribution is 8.6 L in patients with hemophilia.

Elimination
Marstacimab-hncq is cleared via linear and non-linear mechanisms. Marstacimab-hncq exhibited non-linear pharmacokinetics due to target-mediated drug disposition (TMDD) which occurs when it forms marstacimab-hncq/TFPI complex. Once the target becomes saturated, linear pathway (i.e., catabolism) dominates.

Based on population pharmacokinetic analysis, 90% of marstacimab is expected to be eliminated by the end of approximately 1 month after the last dose (median time for 50% of drug to be eliminated is approximately 7 to 10 days).

Metabolism
Marstacimab-hncq is expected to be metabolized into small peptides and amino acids by catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Specific Populations
No clinically significant differences in pharmacokinetics of marstacimab-hncq were observed based on race, hemophilia type (A and B), mild renal impairment (eGFR of 60 to 89 mL/min/1.73 m^2), and mild hepatic impairment (total bilirubin >1× to ≤1.5× ULN). The effects of geriatric age (>65 years), moderate to severe renal (eGFR <59 mL/min/1.73 m^2) and moderate to severe hepatic (Child Pugh class B and C) impairment on marstacimab-hncq pharmacokinetics are unknown.

Body Weight
Body weight was a significant covariate impacting the pharmacokinetics of marstacimab-hncq. Marstacimab-hncq exposures over the body weight range of 35 to 120 kg show a trend for increase in exposure with decrease in body weight. However, dose adjustment based on body weight is not required.

Pediatric Patients
Marstacimab-hncq clearance (CL) was 29% lower in adolescents (12 to <18 years of age) compared to adults (18 years and older). No clinically significant difference in adolescent marstacimab-hncq CL (L/hr/kg) compared to adults was observed after adjusting for body weight.

12.6 Immunogenicity
The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and the specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies (ADA) in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of marstacimab-hncq or of other marstacimab products.

During the 12-month active treatment phase in the BASIS study, 23 of the 116 (19.8%) ADA-evaluable marstacimab-hncq-treated patients developed ADAs. Among the 23 patients who tested positive for ADA, 6 patients (26%) developed neutralizing antibodies (NAbs) against marstacimab-hncq. Subjects who received marstacimab-hncq and developed anti-marstacimab-hncq antibodies had reduced marstacimab-hncq steady-state concentrations, geometric mean decrease in the range of 24% to 50%, compared to those who did not develop anti-marstacimab-hncq antibodies through the course of the treatment period.

There was no identified clinically significant effect of ADAs, including NAbs, on safety or efficacy of marstacimab-hncq over the treatment duration of 12 months.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been conducted to assess marstacimab-hncq for the potential for carcinogenicity or mutagenicity. Marstacimab-hncq did not affect fertility when administered as a repeat dose to male rats at doses up to 1000 mg/kg/dose and an exposure margin of 212-times the exposure at a clinical dose of 300 mg subcutaneous weekly. No effects were observed in male or female reproductive organs in the repeat-dose toxicity studies of up to 6 months in duration in rats and 3 months in duration in cynomolgus monkeys at doses of 1000 mg/kg/dose and 500 mg/kg/dose and exposure margins at least 201- and 219-times, respectively, the AUC exposure at a clinical dose of 300 mg subcutaneous weekly.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Hemophilia A without FVIII Inhibitors or Hemophilia B without FIX Inhibitors

The efficacy of HYMPAVZI was established in 116 adult and pediatric patients (aged 12 years and older and ≥35 kg) with severe hemophilia A without FVIII inhibitors or severe hemophilia B without FIX inhibitors enrolled in the BASIS study (NCT03938792), an open-label, multi-center, two-phase study. Severe hemophilia is defined as factor activity less than 1%. Patients with a history of coronary artery disease, venous or arterial thrombosis or ischemic disease were excluded from the study.

Following screening, patients entered a 6-month observation phase and were enrolled to two cohorts based on the factor replacement treatment they were receiving prior to study entry: on-demand or routine prophylaxis. Patients who completed the observation phase were to receive 12 months of HYMPAVZI. Of the 116 patients who received HYMPAVZI, 33 patients were in the on-demand treatment cohort and 83 were in the prophylactic treatment with FVIII or FIX cohort during the observation phase. Patients who completed the 12-month BASIS study were eligible to enroll in an open-label extension study (NCT05145127).

Patients received an initial 300 mg loading dose of HYMPAVZI followed by maintenance doses of 150 mg of HYMPAVZI once weekly for 12 months. Dose escalation to 300 mg of HYMPAVZI once weekly was permitted after 6 months of treatment in patients weighing ≥50 kg and experiencing ≥2 breakthrough bleeds. Fourteen (12%) underwent dose escalation.

The mean annualized bleeding rates (ABRs) for treated bleeds were 38 and 7.85 in the observational phase for the on-demand and prophylaxis cohorts, respectively. All patients in the on-demand cohort had one or more target joints at study entry and 36% had 3 or more target joints at study entry. In the routine prophylaxis cohort, 57% of the patients had one or more target joints at study entry and 16% had 3 or more target joints at study entry.

The efficacy of HYMPAVZI for each cohort was based upon the ABR of treated bleeds during treatment with HYMPAVZI compared to ABR during the observational phase. Other objectives of the study included evaluation of HYMPAVZI prophylaxis on the incidences of spontaneous bleeds, joint bleeds, target joint bleeds and total bleeds.

Among the 116 patients treated with HYMPAVZI in the BASIS study, the mean age was 32 years (range 13 to 66); 19 patients were 12 to <18 years of age and all were male. Fifty-six (56) patients were White, 58 patients were Asian, 1 patient was Black or African American and 1 patient had race information unreported; 12 patients identified as Hispanic or Latino and 104 patients identified as not Hispanic or Latino. The patient population included 91 with hemophilia A and 25 with hemophilia B.

Patients with On-Demand Factor-Based Therapy in Observational Phase

Table 3 shows the efficacy results of HYMPAVZI prophylaxis compared with on-demand factor-based therapy. HYMPAVZI prophylaxis demonstrated superiority over on-demand factor-based therapy in incidences of treated bleeds, spontaneous bleeds, joint bleeds, total bleeds and target joint bleeds.

Table 3. Comparison of Annualized Bleeding Rate with HYMPAVZI Prophylaxis Versus On-Demand Factor-Based Therapy in Patients ≥12 Years of Age without Factor VIII or Factor IX Inhibitors

Endpoints in the Order of Testing Hierarchy	On-Demand Factor-Based Therapy During 6-Month OP (N = 33)	HYMPAVZI Prophylaxis During 12-Month ATP (N = 33)
Treated Bleeds (Primary)		
ABR, model-based (95% CI)	38.00 (31.03, 46.54)	3.18 (2.09, 4.85)
Ratio vs. OD (95% CI) p-value	0.084 (0.059, 0.119) <0.0001	
Spontaneous Bleeds, Treated		
ABR, model-based (95% CI)	30.93 (24.12, 39.67)	2.44 (1.61, 3.69)
Ratio vs. OD (95% CI) p-value	0.079 (0.054, 0.114) <0.0001	
Joint Bleeds, Treated		
ABR, model-based (95% CI)	32.86 (26.15, 41.29)	2.83 (1.81, 4.44)
Ratio vs. OD (95% CI) p-value	0.086 (0.059, 0.125) <0.0001	
Total Bleeds, Treated & Untreated		
ABR, model-based (95% CI)	47.76 (39.60, 57.60)	7.39 (5.08, 10.74)
Ratio vs. OD (95% CI) p-value	0.155 (0.116, 0.207) <0.0001	
Target Joint Bleeds, Treated		
ABR, model-based (95% CI)	23.18 (17.20, 31.24)	1.84 (1.06, 3.17)
Ratio vs. OD (95% CI) p-value	0.079 (0.051, 0.124) <0.0001	

- p-value for the null hypothesis that the ratio = 0.5.
- The estimated mean, ratio, and confidence intervals (CIs) for the ABR come from a negative binomial regression model.
- Bleed definitions adapted based on ISTH criteria: Treated bleeds = bleeds treated with FVIII or FIX; Total bleeds = bleeds treated and not treated with FVIII or FIX
- ABR = Annualized Bleeding Rate; CI = Confidence Interval; OD = On-Demand; OP = Observational Phase; ATP = Active Treatment Phase

Patients with Routine Prophylactic Factor-Based Therapy

Table 4 shows the efficacy results of HYMPAVZI prophylaxis compared with routine prophylactic factor-based therapy. HYMPAVZI prophylaxis demonstrated non-inferiority to routine prophylactic factor-based therapy as measured by ABR of treated bleeds as well as incidences of spontaneous bleeds, joint bleeds, target joint bleeds and total bleeds.

Table 4. Comparison of Annualized Bleeding Rate with HYMPAVZI Prophylaxis Versus Previous Routine Factor-Based Prophylaxis in Patients ≥12 Years of Age without Factor VIII or Factor IX Inhibitors

Endpoints in the Order of Testing Hierarchy	Routine Factor-Based Prophylaxis During 6-Month OP (N = 83)	HYMPAVZI Prophylaxis During 12-Month ATP (N = 83)
Treated Bleeds (Primary)		
ABR, model-based (95% CI)	7.85 (5.09, 10.61)	5.08 (3.40, 6.77)
Difference vs. RP (95% CI)	−2.77 (−5.37, −0.16)	
Spontaneous Bleeds, Treated		
ABR, model-based (95% CI)	5.86 (3.54, 8.19)	3.78 (2.25, 5.31)
Difference vs. RP (95% CI)	−2.09 (−4.23, 0.06)	
Joint Bleeds, Treated		
ABR, model-based (95% CI)	5.66 (3.33, 7.98)	4.13 (2.59, 5.67)
Difference vs. RP (95% CI)	−1.53 (−3.70, 0.64)	
Total Bleeds, Treated & Untreated		
ABR, model-based (95% CI)	8.84 (5.97, 11.72)	5.97 (4.13, 7.81)
Difference vs. RP (95% CI)	−2.87 (−5.61, −0.12)	
Target Joint Bleeds, Treated		
ABR, model-based (95% CI)	3.36 (1.59, 5.14)	2.51 (1.25, 3.76)
Difference vs. RP (95% CI)	−0.86 (−2.41, 0.70)	

- The protocol specified non-inferiority criterion (upper bound of the 95% CI for the difference) was 2.5 for treated bleeds, spontaneous bleeds, joint bleeds; 1.2 for target joint bleeds; 2.9 for total bleeds.
- The estimated mean, difference, and confidence intervals (CIs) for the ABR come from negative binomial regression model.
- Bleed definitions adapted based on ISTH criteria: Treated bleeds = bleeds treated with FVIII or FIX; Total bleeds = bleeds treated and not treated with FVIII or FIX
- ABR = Annualized Bleeding Rate; CI = Confidence Interval; OP = Observational Phase; ATP = Active Treatment Phase; RP = Routine Prophylaxis

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

HYMPAVZI (marstacimab-hncq) injection is a sterile, preservative-free, clear and colorless to light yellow solution available as a 150 mg/mL single-dose prefilled syringe or pen for subcutaneous administration.

Prefilled Syringe

Each carton (NDC 0069-1510-01) contains one single-dose prefilled syringe (Type I glass) with a plunger stopper (chlorobutyl elastomer) and a stainless steel 27 gauge, ½ inch staked needle with a rigid needle shield (thermoplastic elastomer).

Prefilled Pen

Each carton (NDC 0069-2151-01) contains one single-dose prefilled pen with needle guard. The syringe inside the pen is made from Type I glass with a plunger stopper (chlorobutyl elastomer) and a stainless steel 27 gauge, ½ inch staked needle with a rigid needle shield (thermoplastic elastomer).

HYMPAVZI is not made with natural rubber latex.

16.2 Recommended Storage and Handling

- Store refrigerated at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) in the original carton to protect from light.
- If needed, HYMPAVZI may be stored one time at room temperature [up to 86°F (30°C)] in its original carton to protect from light for up to 7 days. Once stored at room temperature, do not return to the refrigerator and discard after 7 days.
- Do not freeze.
- Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Advise the patient and/or caregivers to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).
- Ensure that patients and caregivers who will administer HYMPAVZI receive appropriate training and instruction on the proper storage, use and handling of HYMPAVZI from a healthcare professional.

Thromboembolic Events

Inform patients and/or caregivers that HYMPAVZI increases coagulation potential. Discuss the appropriate dosing of concomitant agents such as FVIII or FIX with the patient prior to starting on HYMPAVZI prophylaxis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Advise the patient to seek immediate medical attention if any signs or symptoms of thromboembolism occur.

Hypersensitivity

Inform patients and/or caregivers that hypersensitivity reactions such as rash and pruritus are possible. Advise patients to discontinue HYMPAVZI and seek immediate emergency treatment if a severe hypersensitivity reaction occurs *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Pregnancy

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYMPAVZI and for 2 months after the last dose. Advise patients to report known pregnancies *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

This product's labeling may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit www.pfizer.com.

For medical information about HYMPAVZI, please visit www.pfizermedinfo.com or call 1-800-438-1985.



Manufactured by
Pfizer Inc.
New York, NY 10001
US License No. 2001

Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10001

LAB-1556-1.0

PATIENT INFORMATION
HYMPAVZI (him-PAV-zee)
(marstacimab-hncq)
injection, for subcutaneous use

Important information: Before you start using HYMPAVZI, **it is very important to talk to your healthcare provider about using factor VIII and factor IX products** (products that help blood clot but work in a different way than HYMPAVZI). You may need to use factor VIII or factor IX medicines to treat episodes of breakthrough bleeding during treatment with HYMPAVZI. Carefully follow your healthcare provider's instructions regarding when to use factor VIII or factor IX medicines and the prescribed dose during your treatment with HYMPAVZI.

What is HYMPAVZI?

HYMPAVZI is a prescription medicine used to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adults and children 12 years of age and older with hemophilia A without factor VIII inhibitors or hemophilia B without factor IX inhibitors.

It is not known if HYMPAVZI is safe and effective in children younger than 12 years old.

Before using HYMPAVZI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a planned surgery. Your healthcare provider may stop treatment with HYMPAVZI before your surgery. Talk to your healthcare provider about when to stop using HYMPAVZI and when to start it again if you have a planned surgery.
- have a severe short-term (acute) illness such as an infection or injury.
- are pregnant or plan to become pregnant. HYMPAVZI may harm your unborn baby.
  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider will do a pregnancy test before you start your treatment with HYMPAVZI.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment with HYMPAVZI and for 2 months after the last dose of HYMPAVZI.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think that you may be pregnant during treatment with HYMPAVZI.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if HYMPAVZI passes into your breast milk.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use HYMPAVZI?

See the detailed "Instructions for Use" that comes with your HYMPAVZI for information on how to inject a dose of HYMPAVZI, and how to properly throw away (dispose of) used HYMPAVZI prefilled syringe or HYMPAVZI prefilled pen.

- Use HYMPAVZI exactly as prescribed by your healthcare provider.
- Your healthcare provider will provide instructions for stopping (discontinuing) your current treatment when switching from factor- or non-factor-based medicines to HYMPAVZI.
- HYMPAVZI is given as an injection under your skin (subcutaneous injection) by you or your caregiver.
- Your healthcare provider should show you or your caregiver how to inject HYMPAVZI before you inject yourself for the first time.
- Do not attempt to inject yourself or another person unless you have been taught how to do so by a healthcare provider.
- Your first dose (loading dose) of HYMPAVZI is 300 mg (two 150 mg injections). Then you will inject a weekly (maintenance) dose as prescribed by your healthcare provider.
- Inject HYMPAVZI 1 time a week on the same day each week. Inject HYMPAVZI at any time of day.
- Your healthcare provider will provide information on the treatment of breakthrough bleeding during your treatment with HYMPAVZI. **Do not** use HYMPAVZI to treat breakthrough bleeding.
- If you miss a maintenance dose of 150 mg of HYMPAVZI:
  - Give the dose as soon as possible before the next scheduled dose, and then continue with your usual 150 mg weekly dosing schedule. You may inject your next dose at your regularly scheduled time or continue dosing based on the new day you injected your missed dose. In case you are not sure when to inject HYMPAVZI, call your healthcare provider.
  - If more than 13 days have passed since your last dose was given, call your healthcare provider right away for dosing instructions.

- If you miss 1 or more doses of maintenance dose of 300 mg of HYMPAVZI:
  - Give a dose as soon as possible, and then continue with your 300 mg weekly dosing schedule. You may inject your next dose at your regularly scheduled time or continue dosing based on the new day you injected your missed dose. In case you are not sure when to inject HYMPAVZI, call your healthcare provider.

What are the possible side effects of HYMPAVZI?

HYMPAVZI may cause serious side effects, including:

- **blood clots (thromboembolic events).** HYMPAVZI may increase the risk for your blood to clot in blood vessels in your arm, leg, lung, or head and can be life-threatening. Get medical help right away if you develop any of these signs or symptoms of blood clots:
  - swelling or pain in arms or legs
  - redness or discoloration in your arms or legs
  - shortness of breath
  - pain in chest or upper back
  - fast heart rate
  - cough up blood
  - feel faint
  - headache
  - numbness in your face
  - eye pain or swelling
  - trouble seeing
- **allergic reactions.** Allergic reactions, including rash and itching have happened in people treated with HYMPAVZI. Stop using HYMPAVZI and get medical help right away if you develop any of the following symptoms of a severe allergic reaction:
  - swelling of your face, lips, mouth, or tongue
  - trouble breathing
  - wheezing
  - dizziness or fainting
  - fast heartbeat or pounding in your chest
  - sweating

The most common side effects of HYMPAVZI are injection site reactions, including:

- itching
- swelling
- hardening
- redness
- bruising
- pain

These are not all of the possible side effects of HYMPAVZI.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store HYMPAVZI?

- Store HYMPAVZI in a refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Store HYMPAVZI in the original carton to protect from light.
- If needed, HYMPAVZI may be stored one time at room temperature up to 86°F (30°C) in its original carton for up to 7 days. **Do not** return HYMPAVZI to the refrigerator after storing at room temperature.
- Throw away (dispose of) HYMPAVZI that has been left out of the refrigerator for more than 7 days.
- Do not freeze HYMPAVZI.
- Do not shake HYMPAVZI.

Keep HYMPAVZI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of HYMPAVZI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use HYMPAVZI for a condition for which it was not prescribed. Do not give HYMPAVZI to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about HYMPAVZI that is written for health professionals.

What are the ingredients in HYMPAVZI?

Active ingredient: marstacimab-hncq

Inactive ingredients: edetate disodium, histidine, L-histidine monohydrochloride, polysorbate 80, sucrose, and water for injection

This product's labeling may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit www.pfizer.com.



Manufactured by
Pfizer Inc.
New York, NY 10001

US License No. 2001
Distributed by: Pfizer Labs, Division of Pfizer Inc., New York, NY 10001
LAB-1575-1.0
For more information, go to website www.HYMPAVZI.com or call 1-800-438-1985.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 10/2024

INSTRUCTIONS FOR USE
HYMPAVZI™ (him-PAV-zee)
(marstacimab-hncq)
injection, for subcutaneous use
single-dose prefilled syringe

This Instructions for Use contains information on how to inject HYMPAVZI.

Read this Instructions for Use carefully before using HYMPAVZI Prefilled Syringe and each time you get a refill prescription as there may be new information.

Your healthcare provider should show you or your caregiver how to prepare and inject a dose of HYMPAVZI the right way before you use it for the first time. **Do not inject yourself or someone else until you have been shown how to inject HYMPAVZI.**

Important Information You Need to Know Before Injecting HYMPAVZI

- Each HYMPAVZI Prefilled Syringe is a Single-Dose Prefilled Syringe (called “Syringe” in this Instructions for Use). The HYMPAVZI Prefilled Syringe contains 150 mg of HYMPAVZI for injection under the skin (subcutaneously).
- **Do not** inject HYMPAVZI into a vein.
- To help you remember when to inject HYMPAVZI, you can mark your calendar ahead of time. Call your healthcare provider if you or your caregiver have any questions about the right way to inject HYMPAVZI, or call the helpline at 1-888-496-7289 (1-888 HYMPAV-Z).
- Use HYMPAVZI exactly as prescribed by your healthcare provider.
- HYMPAVZI is not made with natural rubber latex.

Storing HYMPAVZI

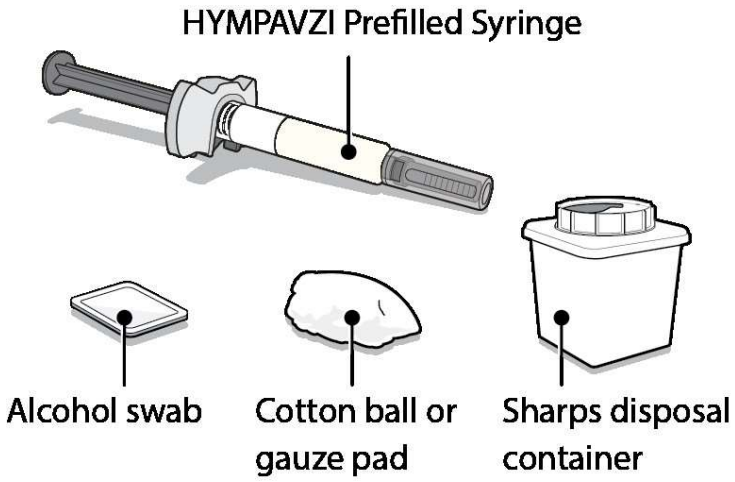
- Store HYMPAVZI in a refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Store HYMPAVZI in the original carton to protect from light.
- If needed, HYMPAVZI may be stored one time at room temperature, up to 86°F (30°C) in the original carton for up to 7 days. **Do not** return HYMPAVZI to the refrigerator after storing at room temperature.
- Throw away (dispose of) HYMPAVZI that has been left out of the refrigerator for more than 7 days.
- **Do not** freeze HYMPAVZI.
- **Do not** shake HYMPAVZI.
- **Do not** use past the expiration date (Exp) printed on the HYMPAVZI Prefilled Syringe.
- **Keep HYMPAVZI and all medicines out of the reach of children.**

Supplies Needed For HYMPAVZI Injection

Gather the following supplies on a clean flat surface:

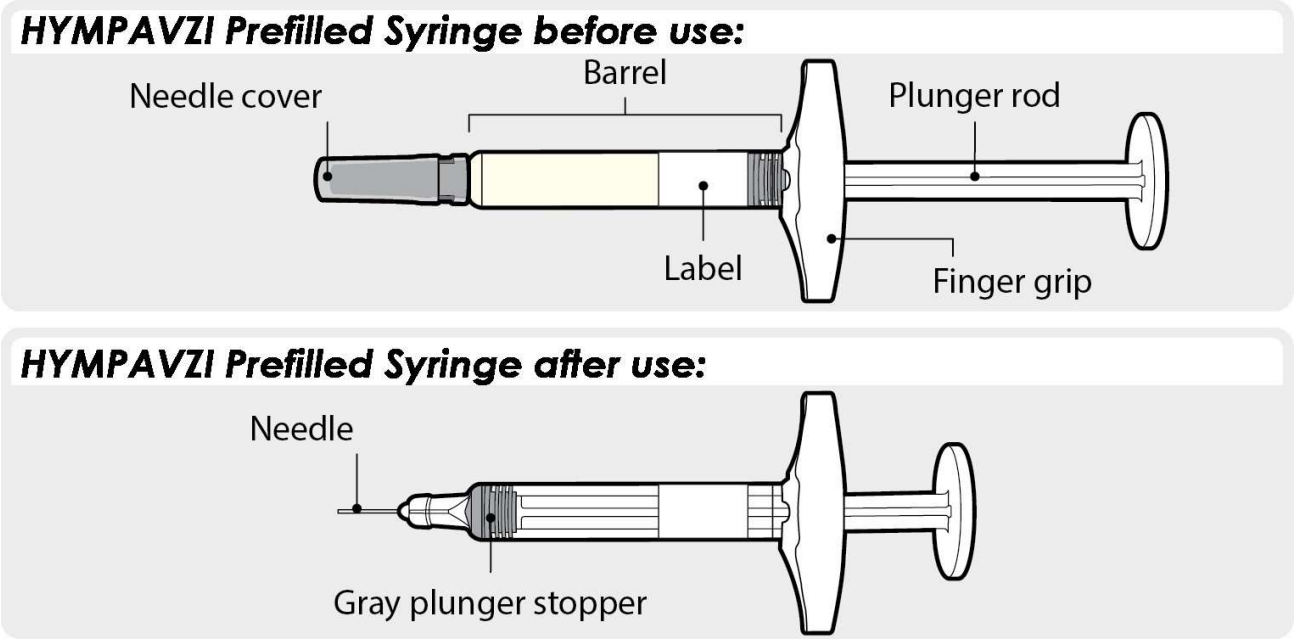
Included in the carton:
- 1 HYMPAVZI Prefilled Syringe

Not included in the carton:
- 1 alcohol swab
- 1 cotton ball or gauze pad
- 1 FDA-cleared sharps disposal container for Syringe disposal (see "**Step 11 – Disposal of Syringe**" and "**Safe Syringe Disposal**" information section)



HYMPAVZI Prefilled Syringe

Always hold HYMPAVZI Prefilled Syringe by the barrel to prevent damage.



Preparing to Inject HYMPAVZI

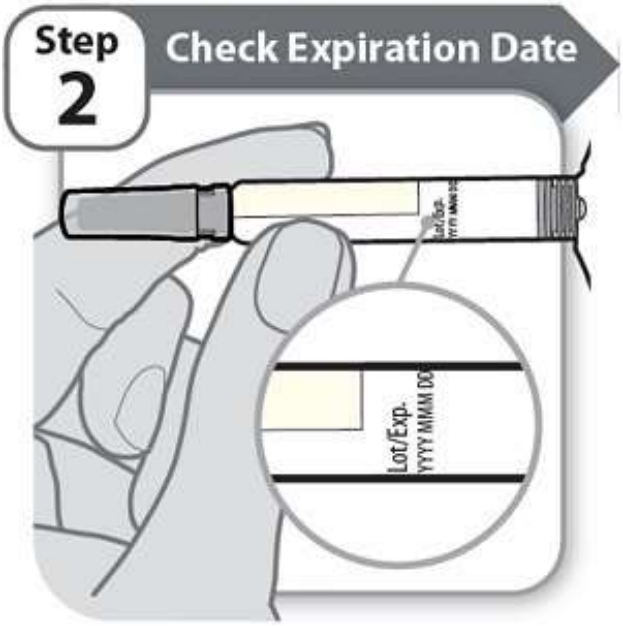
Step 1 – Getting Ready

- **Remove** the Syringe from its carton and keep out of direct sunlight.
- **Make sure** the name HYMPAVZI appears on the carton and Syringe label.
- **Check the Syringe** for any visible damage such as cracks or leaks.
- **Wash and dry** your hands.
- **Do not remove the needle cover until you are ready to inject.**
- **Throw away (dispose of)** the Syringe if it is damaged, or if the Syringe or the carton containing the Syringe has been dropped.
- **Do not** use the Syringe if:
  - it has been stored in direct light. Exposure to room light during dose preparation and injection is acceptable.
  - it has been frozen or thawed or it has been out of the refrigerator for more than 7 days.

Note: For a more comfortable injection, allow the Syringe to warm up to room temperature in the carton away from direct sunlight for about 15 to 30 minutes.

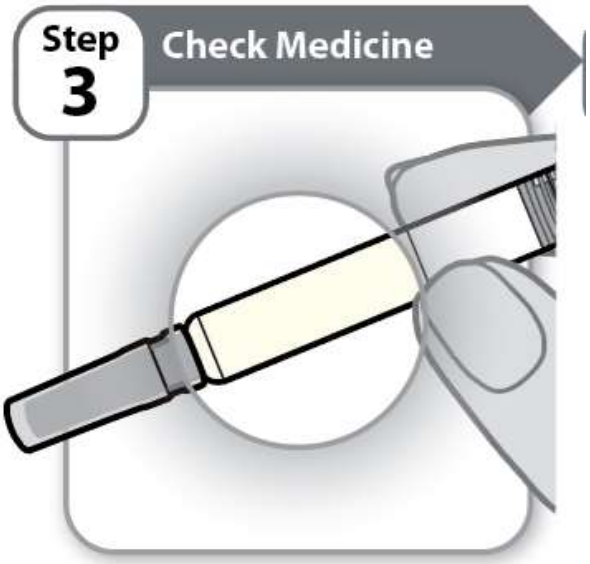
Do not use any other methods to warm up the Syringe, such as warming the Syringe in a microwave or hot water.

Step 2 – Check Expiration Date



- **Check** the expiration date (Exp) printed on the Syringe label.
- **Do not** use if the expiration date (Exp) has passed.

Step 3 – Check Medicine



- **Gently** tilt the Syringe back and forth.
- **Look** carefully at the medicine in the Syringe.
  - The medicine should be clear and colorless to light yellow.
  - **Do not** use the Syringe if the medicine is cloudy, dark yellow, or contains flakes or particles.

Note: It is normal to see air bubbles in the Syringe.

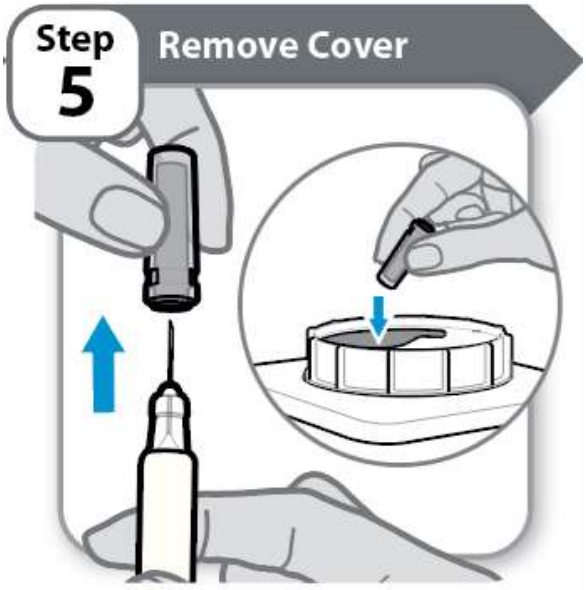
If you have any questions about the medicine, contact your healthcare provider.

Step 4 – Choose and Clean Your Injection Site



- **Choose** an injection site on your stomach area (abdomen) or thigh unless a different site has been suggested by your healthcare provider. HYMPAVZI may also be injected into your upper arms by a healthcare provider or caregiver only. Keep at least 2 inches away from your belly button.
- **Change (rotate)** the injection site each time you give yourself an injection of HYMPAVZI and away from any other medicine given under your skin. You may use the same area of your body but be sure to choose a different injection site in that area.
- **Clean** the injection site with soap and water, or an alcohol swab.
- **Allow** the site to air dry. **Do not** touch, fan, or blow on the cleaned injection site.
- **Do not** inject HYMPAVZI into bony areas or areas on your skin that are bruised, red, sore (tender) or hard. Avoid injecting into areas with scars or stretch marks.
- **Do not** inject HYMPAVZI into a vein.
- **Do not** inject HYMPAVZI through your clothes.

Step 5 – Remove Cover



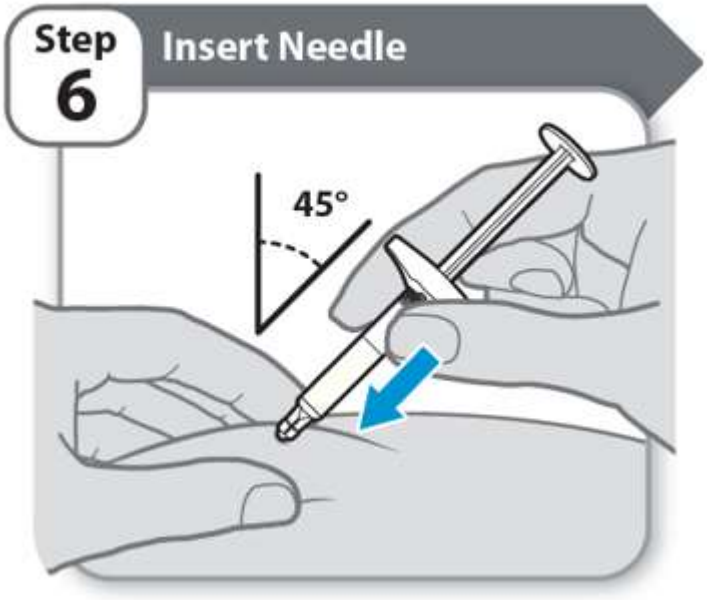
- **Hold** the Syringe by the barrel.
- **Pull** the needle cover straight off carefully.
- **Put** the needle cover into an FDA-cleared sharps disposal container right away. You will not need it again.
- **Do not** touch the needle or let it touch any surfaces.

Note: It is normal to see a few drops of medicine at the needle tip.

Caution: Handle the Syringe with care to avoid an accidental needle injury.

Injecting HYMPAVZI

Step 6 – Insert Needle

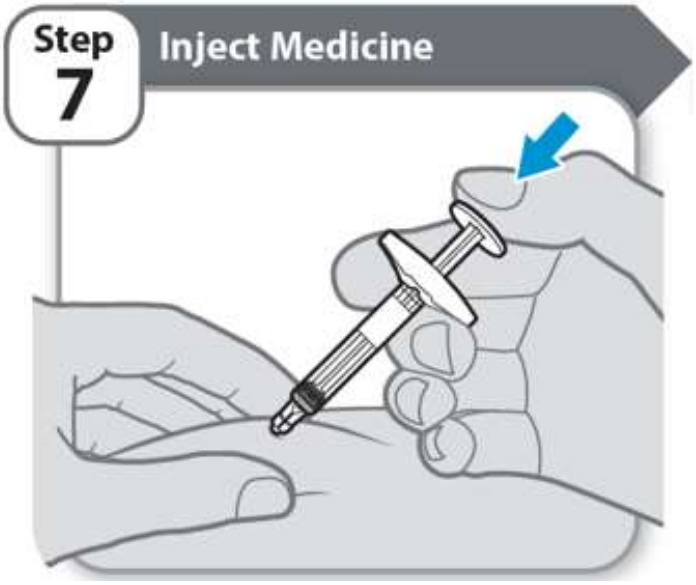


- **Pinch** your cleaned skin between your thumb and fingers to create a firm surface.
- **Fully insert** the needle into your skin at a 45° angle, as shown. **Do not** hold or push on the plunger while inserting the needle.

Keep your skin pinched throughout the injection.

Caution: If you change your mind where to inject after inserting the needle into your skin, you will need to throw away (dispose of) the Syringe and get a new HYMPAVZI Prefilled Syringe.

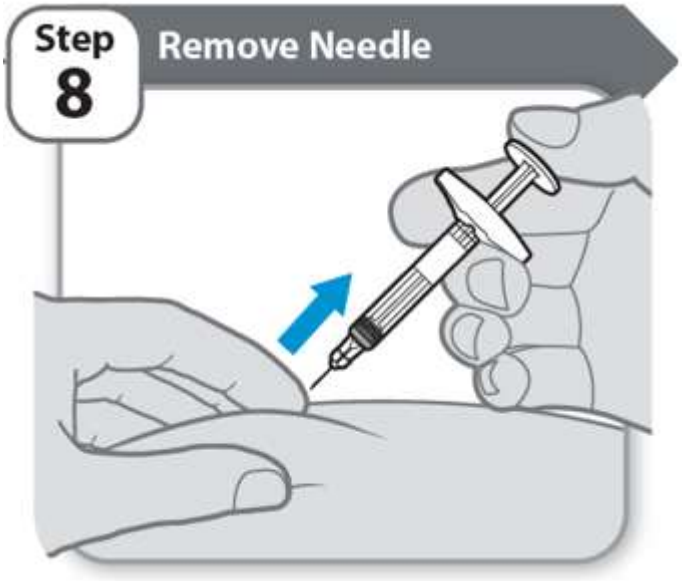
Step 7 – Inject Medicine



- **Slowly inject** all of HYMPAVZI by gently pushing the plunger rod all the way down, until the barrel is empty.

Note: Count slowly to 5 after the plunger rod has been fully pushed down before removing the needle from your skin.

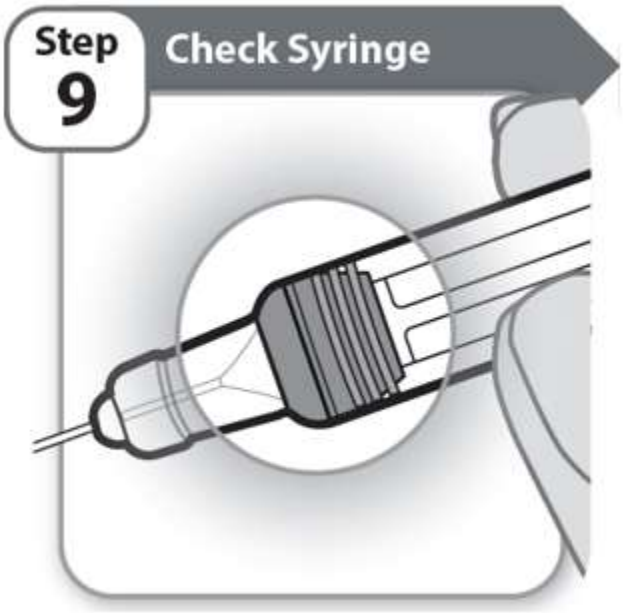
Step 8 – Remove Needle



- **Pull** the needle and Syringe out of your skin at the same angle as inserted.

Note: If you see a small drop of medicine on your skin, wait a little longer before removing the needle when you give your next injection.

Step 9 – Check Syringe



- **Check** the Syringe to make sure the gray plunger stopper is in the position shown.

If the gray plunger stopper is not in the position shown, this means you have not received a full dose. Call your healthcare provider for help.

Never re-insert the needle.

Do not inject another dose.

Step 10 – After Care



- **Press** lightly on the injection site for a few seconds with a clean cotton ball or gauze pad if you see a drop of blood.
- **Do not** rub the area.

Note: If bleeding does not stop, contact your healthcare provider.

Note: If your prescribed dose requires 2 injections of HYMPAVZI, repeat steps 1-10. Change (rotate) the injection site each time you give yourself an injection of HYMPAVZI. You may use the same area of your body but be sure to choose a different injection site in that area.

Step 11 – Disposal of Syringe



- **Put** the used Syringe in an FDA-cleared sharps disposal container right away after use.

Never re-cap the needle.

- **Do not** throw away (dispose of) Syringes in the household trash.

Note: If you do not have an FDA-cleared sharps disposal container, please see the "**Safe Syringe Disposal**" information section.

Safe Syringe Disposal

- **Always throw away** (dispose of) Syringes in a sharps disposal container. **Do not** dispose of Syringes in the household trash.
- If you do not have an FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that:
  - is made of heavy-duty plastic,
  - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
  - is upright and stable during use,
  - is leak-resistant, and
  - is properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to throw away (dispose of) your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about safe sharps disposal for the state you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- **Do not** recycle your used sharps disposal container.



Manufactured by
Pfizer Inc.
New York, NY 10001
US License No. 2001

Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10001

LAB-1576-1.0

For more information, go to www.pfizer.com or call 1-800-438-1985.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 10/2024

INSTRUCTIONS FOR USE
HYMPAVZI™ (him-PAV-zee)
(marstacimab-hncq)
injection, for subcutaneous use
single-dose prefilled pen

This Instructions for Use contains information on how to inject HYMPAVZI.

Read this Instructions for Use carefully before using HYMPAVZI Prefilled Pen and each time you get a refill prescription as there may be new information.

Your healthcare provider should show you or your caregiver how to prepare and inject a dose of HYMPAVZI the right way before you use it for the first time. **Do not inject yourself or someone else until you have been shown how to inject HYMPAVZI.**

Important Information You Need to Know Before Injecting HYMPAVZI

- Each HYMPAVZI Prefilled Pen is a Single-Dose Prefilled Pen (called “Pen” in this Instructions for Use). The HYMPAVZI Prefilled Pen contains 150 mg of HYMPAVZI for injection under the skin (subcutaneously).
- **Do not** inject HYMPAVZI into a vein.
- To help you remember when to inject HYMPAVZI, you can mark your calendar ahead of time. Call your healthcare provider if you or your caregiver have any questions about the right way to inject HYMPAVZI, or call the helpline at 1-888-496-7289 (1-888 HYMPAV-Z).
- Use HYMPAVZI exactly as prescribed by your healthcare provider.
- HYMPAVZI is not made with natural rubber latex.

Storing HYMPAVZI

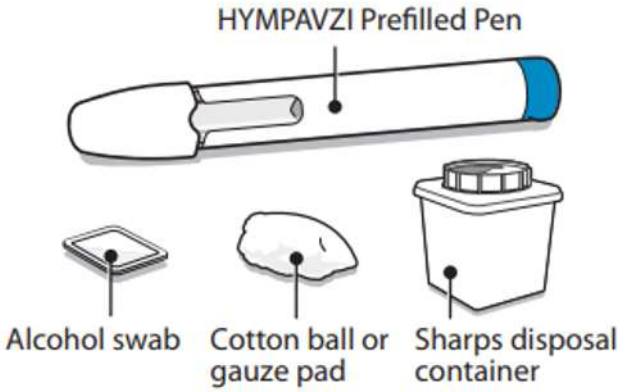
- Store HYMPAVZI in a refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Store HYMPAVZI in the original carton to protect from light.
- If needed, HYMPAVZI may be stored one time at room temperature, up to 86°F (30°C) in the original carton for up to 7 days. **Do not** return HYMPAVZI to the refrigerator after storing at room temperature.
- Throw away (dispose of) HYMPAVZI that has been left out of the refrigerator for more than 7 days.
- **Do not** freeze HYMPAVZI.
- **Do not** shake HYMPAVZI.
- **Do not** use past the expiration date (EXP) printed on the HYMPAVZI Prefilled Pen.
- **Keep HYMPAVZI and all medicines out of the reach of children.**

Supplies Needed For HYMPAVZI Injection

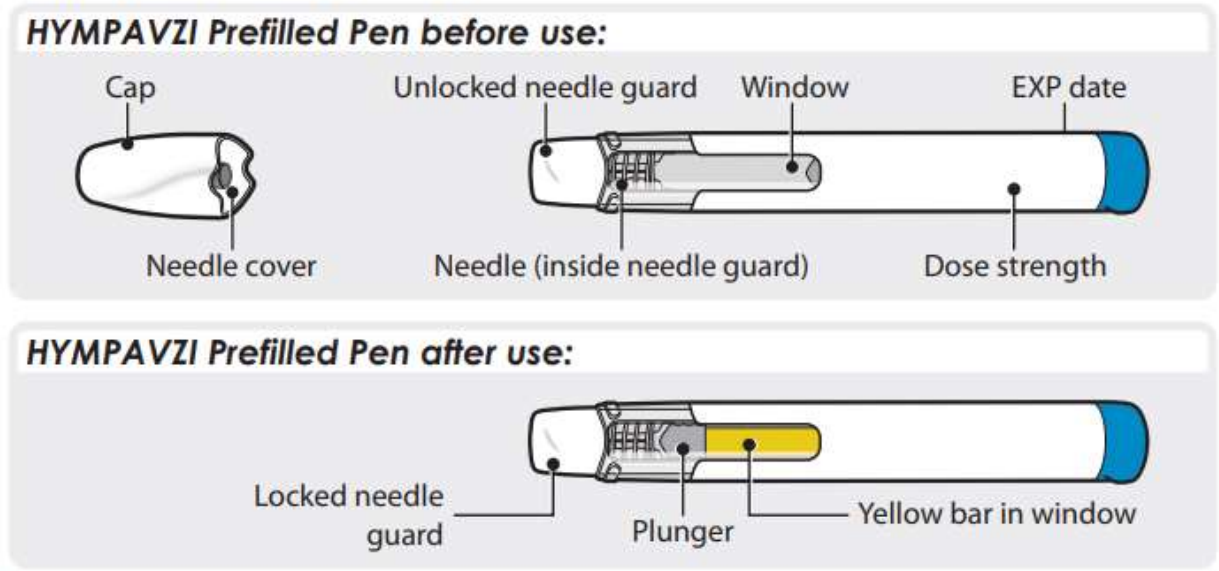
Gather the following supplies on a clean flat surface:

Included in the carton:
- 1 HYMPAVZI Prefilled Pen

Not included in the carton:
- 1 alcohol swab
- 1 cotton ball or gauze pad
- 1 FDA-cleared sharps disposal container for Pen disposal (see "**Step 10 – Disposal of Pen**" and "**Safe Pen Disposal**" information section)



HYMPAVZI Prefilled Pen



Preparing to Inject HYMPAVZI

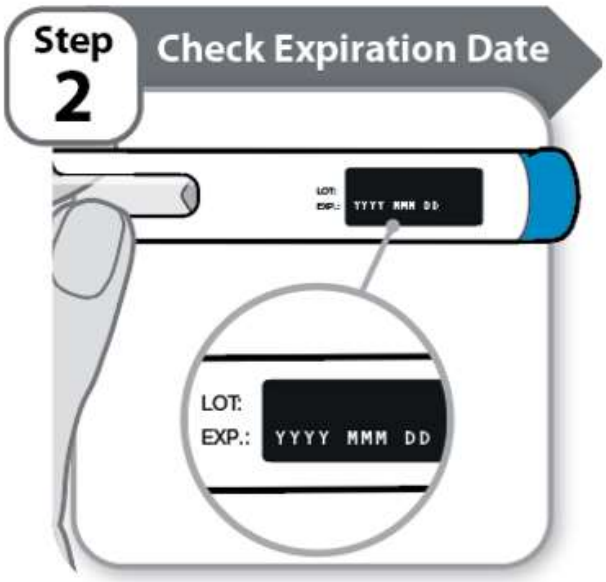
Step 1 – Getting Ready

- **Remove** the Pen from its carton and keep out of direct sunlight.
- **Make sure** the name HYMPAVZI appears on the carton and Pen label.
- **Check the Pen** for any visible damage such as cracks or leaks.
- **Wash and dry** your hands.
- **Do not remove the cap until you are ready to inject.**
- **Throw away (dispose of)** the Pen if it is damaged, or if the Pen or the carton containing the Pen has been dropped.
- **Do not** use the Pen if:
  - it has been stored in direct light. Exposure to room light during dose preparation and injection is acceptable.
  - it has been frozen or thawed or it has been out of the refrigerator for more than 7 days.

Note: For a more comfortable injection, allow the Pen to warm up to room temperature in the carton away from direct sunlight for about 15 to 30 minutes.

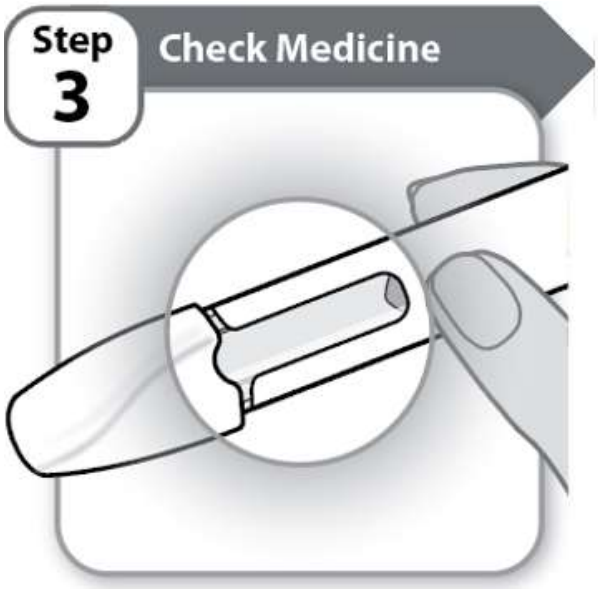
Do not use any other methods to warm up the Pen, such as warming the Pen in a microwave or hot water.

Step 2 – Check Expiration Date



- **Check** the expiration date (EXP) printed on the Pen label.
- **Do not** use if the expiration date (EXP) has passed.

Step 3 – Check Medicine

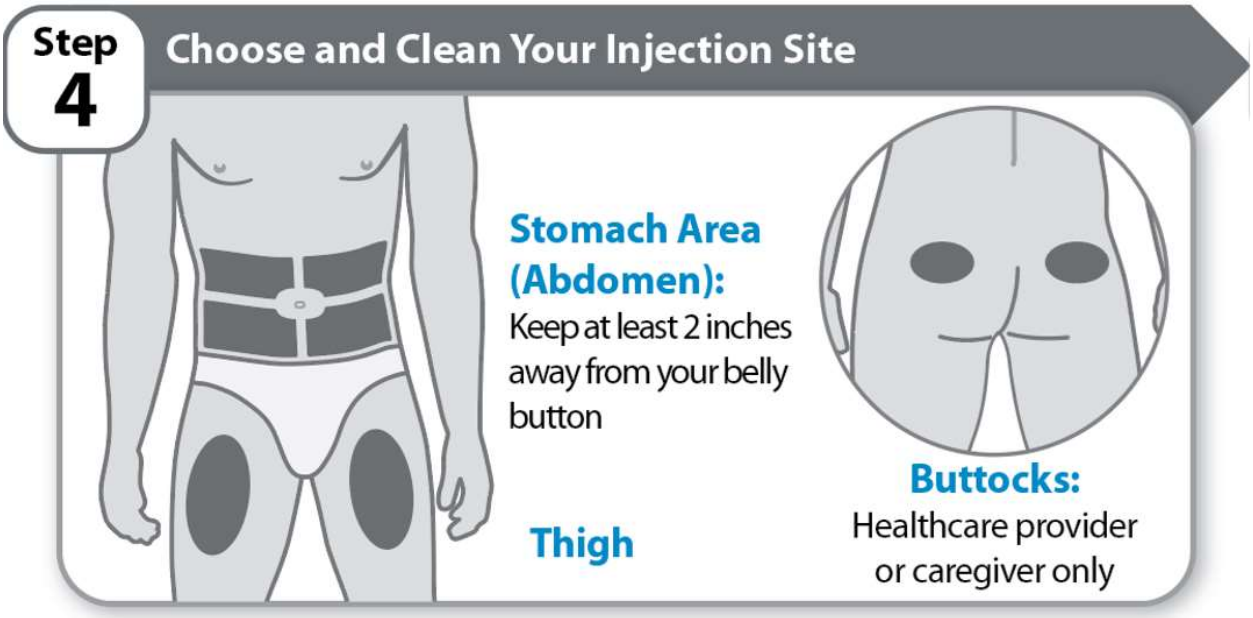


- **Look** carefully at the medicine through the window on the Pen.
  - The medicine should be clear and colorless to light yellow.
  - **Do not** use the Pen if the medicine is cloudy, dark yellow, or contains flakes or particles.

Note: It is normal to see air bubbles in the window.

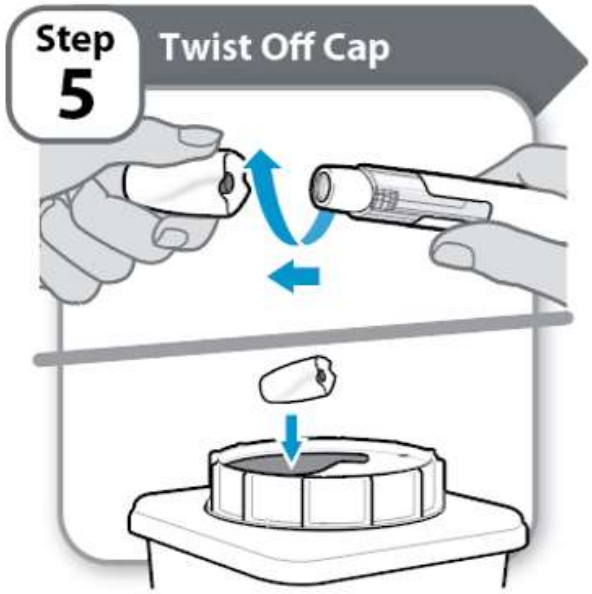
If you have any questions about the medicine, contact your healthcare provider.

Step 4 – Choose and Clean Your Injection Site



- **Choose** an injection site on your stomach area (abdomen) or thigh unless a different site has been suggested by your healthcare provider. HYMPAVZI may also be injected into your buttocks by a healthcare provider or caregiver only. Keep at least 2 inches away from your belly button.
- **Change (rotate)** the injection site each time you give yourself an injection of HYMPAVZI and away from any other medicine given under your skin. You may use the same area of your body but be sure to choose a different injection site in that area.
- **Clean** the injection site with soap and water, or an alcohol swab.
- **Allow** the site to air dry. **Do not** touch, fan, or blow on the cleaned injection site.
- **Do not** inject HYMPAVZI into bony areas or areas on your skin that are bruised, red, sore (tender) or hard. Avoid injecting into areas with scars or stretch marks.
- **Do not** inject HYMPAVZI into a vein.
- **Do not** inject HYMPAVZI through your clothes.

Step 5 – Twist Off Cap



- **Twist and pull** off the cap.
- **Put** the cap into an FDA-cleared sharps disposal container right away. You will not need it again.

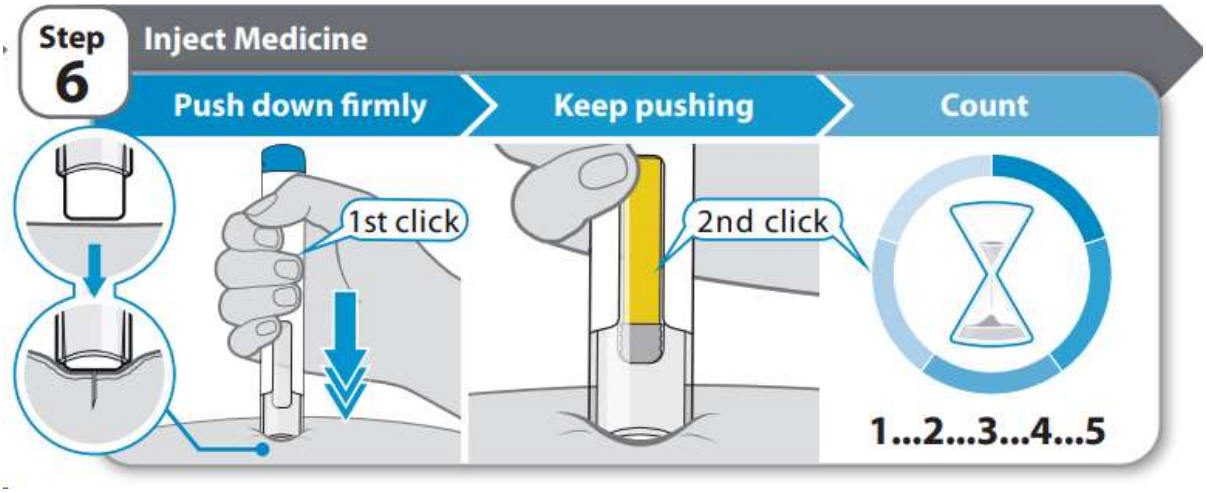
Note:
- It is normal to see a few drops of medicine at the needle tip.
- The needle cover will stay inside the cap after cap removal.

Caution: Handle the Pen with care as it contains a needle.

Do not put or press your hand over the needle guard. Doing so may cause a needle injury.

Injecting HYMPAVZI

Step 6 – Inject Medicine



- **Hold** the Pen straight (at 90° angle) against your cleaned skin so you can see the window.
- **Push** the Pen **down firmly** straight against your skin and **keep pushing** until the injection is complete. You will hear the **1st click** when the injection starts.
- **Keep pushing** the Pen firmly against your skin while the yellow bar moves across the window. You will hear a **2nd click** when the injection is **almost** complete.
- **Count slowly to 5 after you hear the 2nd click** to make sure you get a full dose.

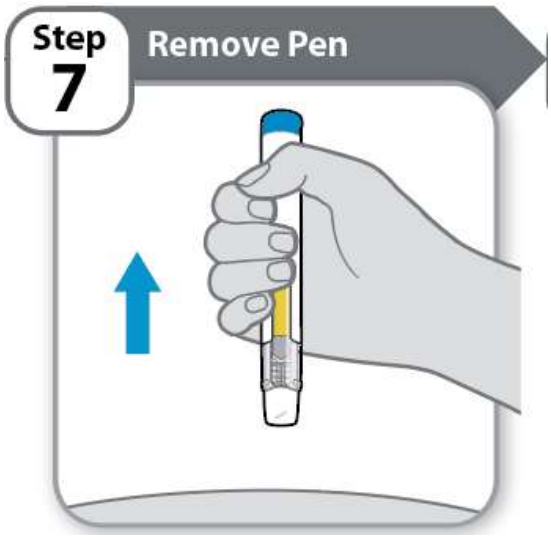
Do not remove the Pen from your skin until you have counted slowly to 5 after you hear the 2nd click and until the yellow marker completely fills the window (see "Step 7 – Remove Pen").

Note: The needle goes into your skin as you push the Pen down. Your healthcare provider may suggest gently pinching your skin while you inject.

Note: If you do not hear a click when pushing the Pen against your skin, try pushing down harder. If you still cannot start the injection, get a new HYMPAVZI Prefilled Pen.

Caution: If you change your mind where to inject after inserting the needle into your skin, you will need to throw away (dispose of) the Pen and get a new HYMPAVZI Prefilled Pen.

Step 7 – Remove Pen

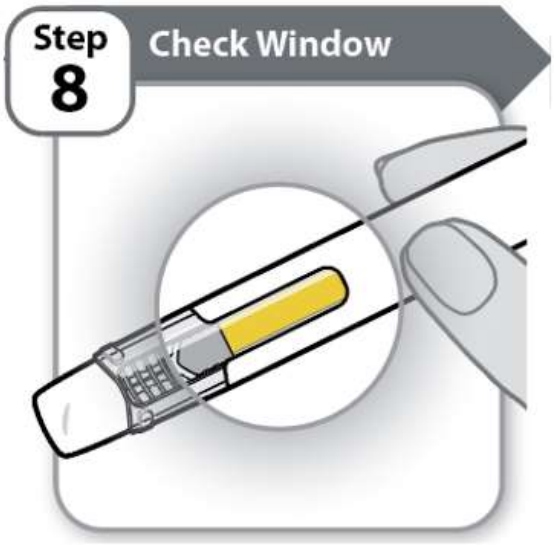


- **Remove** the Pen from your skin.
  - If you see a small drop of medicine on your skin, wait a little longer before removing the Pen when you give your next injection.

Note: After you remove the Pen from your skin, the needle guard will automatically cover the needle and lock in place.

The Pen cannot be reused.

Step 8 – Check Window



- **Check** the window to make sure all the medicine has been injected.

If the yellow bar is not in the position shown, this means you have not received a full dose. Call your healthcare provider for help.

Do not inject another dose.

Step 9 – After Care



- **Press** lightly on the injection site for a few seconds with a clean cotton ball or gauze pad if you see a drop of blood.
- **Do not** rub the area.

Note: If bleeding does not stop, contact your healthcare provider.

Note: If your prescribed dose requires 2 injections of HYMPAVZI, repeat steps 1-9. Change (rotate) the injection site each time you give yourself an injection of HYMPAVZI. You may use the same area of your body but be sure to choose a different injection site in that area.

Step 10 – Disposal of Pen



- **Put** the used Pen in an FDA-cleared sharps disposal container right away after use.
- **Do not** throw away (dispose of) Pens in the household trash.

Note: If you do not have an FDA-cleared sharps disposal container, please see the "**Safe Pen Disposal**" information section.

Safe Pen Disposal

- **Always throw away** (dispose of) Pens in a sharps disposal container. **Do not** dispose of Pens in the household trash.
- If you do not have an FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that:
  - is made of heavy-duty plastic,
  - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
  - is upright and stable during use,
  - is leak-resistant, and
  - is properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to throw away (dispose of) your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and Pens. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about safe sharps disposal for the state you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- **Do not** recycle your used sharps disposal container.

Manufactured by
Pfizer Inc.
New York, NY 10001
US License No. 2001

Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10001

LAB-1577-1.0

For more information, go to www.pfizer.com or call 1-800-438-1985.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 10/2024

販　売　名	ヒムペブジ®皮下注 150mgペン	アレモ®皮下注 15mg アレモ®皮下注 60mg アレモ®皮下注 150mg アレモ®皮下注 300mg
一　般　名	マルスタシマブ（遺伝子組換え）	コンシズマブ（遺伝子組換え）
会　社　名	ファイザー株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
効能・効果	血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制	先天性血友病患者における出血傾向の抑制
作成・改訂年月	20XX年XX月作成（第1版）	2024年6月改訂（第2版、効能変更）
備　考	－	－

＊最新の添付文書を参照すること。

＊2024年6月改訂（第2版、効能変更）
2023年9月作成（第1版）
貯　　法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：24ヵ月

抗TFPIモノクローナル抗体
コンシズマブ（遺伝子組換え）

アレモ®皮下注15mg
アレモ®皮下注60mg
アレモ®皮下注150mg
アレモ®皮下注300mg

Alhemo® Subcutaneous Injection

生物由来製品
処方箋医薬品注）

注）注意 － 医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	876349

	承認番号	販売開始
15mg	30500AMX00276000	－
60mg	30500AMX00277000	2024年5月
150mg	30500AMX00281000	2024年2月
300mg	30500AMX00278000	－

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。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、8.3.1、9.1.2、11.1.2参照]

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、9.1.2、11.1.2参照]

1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族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

販売名		アレモ皮下注			
		15mg	60mg	150mg	300mg
容量	1筒	1.5mL	1.5mL	1.5mL	3mL
有効成分	コンシズマブ（遺伝子組換え）	15mg	60mg	150mg	300mg
添加剤	L-アルギニン塩酸塩	7.90mg			15.81mg
	L-ヒスチジン	7.68mg			15.36mg
	塩化ナトリウム	2.19mg			4.38mg
	精製白糖	76.9mg			153.9mg
	ポリソルベート80	0.37mg			0.75mg
	フェノール	5.25mg			10.5mg
	塩酸	適量			適量
	水酸化ナトリウム	適量			適量

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

剤形・性状	注射剤 本剤は無色～微黄色の澄明～僅かに濁った液であり、半透明のタンパク質性微粒子が認められることがあるが、それ以外の微粒子を認めない。
pH	5.7～6.3
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1

＊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Ⅷ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。
[17.1.1-17.1.2参照]

6. 用法及び用量

通常、12歳以上の患者には、1日目に負荷投与としてコンシズマブ（遺伝子組換え）1mg/kgを皮下投与する。2日目以降は維持用量として1日1回、0.20mg/kgを皮下投与する。
なお、0.20mg/kgの投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15mg/kgに減量又は0.25mg/kgに増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与開始後の維持用量の用量調節に際しては、以下の事項に留意すること。

7.1.1 本剤投与開始から4週を経過した時点でコンシズマブの血中濃度を確認すること。0.25mg/kgへの増量は血中濃度が200ng/mL未満である場合に、0.15mg/kgへの減量は目安として血中濃度が4000ng/mL超である場合に、行うことができる。

7.1.2 7.1.1に基づく用量調節は血中濃度の結果入手後早期（本剤投与開始から8週以内目安）が望ましい。

7.1.3 患者の臨床症状により、必要に応じて本薬の血中濃度を測定し、追加の用量調節も考慮すること。

7.1.4 本薬の血中濃度が特に高くなった場合に血栓塞栓性事象の発現リスクが高まるおそれがある。

7.2 血中濃度の測定にあたっては、指定された方法を用いること。

7.3 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。

＊7.4 1日1回投与を遵守すること。

＊7.5 本剤の投与中止により数日間で血中コンシズマブ濃度が低下し、有効性が低下するおそれがある。投与を1回忘れた場合は、追加の負荷用量は投与せず、維持用量で1日1回投与を再開すること。投与を連続して2回以上忘れた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者にあらかじめ指導しておき、出血リスク等の患者の状態を確認した上で、再開時の用量（増量又は負荷投与を含む）を指示すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 臨床試験において、血栓塞栓症が認められている。血栓塞栓性事象があらわれることがあるので、血栓塞栓性事象の既往又は危険因子の有無を慎重に確認した上で、本剤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し、以下の事項の注意の重要性について理解を得た上で投与を開始すること。[1.1、1.2、9.1.2、11.1.2参照]

＊8.2 活性型第Ⅶ因子製剤の投与は本剤投与開始12時間前までに、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は本剤投与開始48時間前までに中止すること。半減期標準型の第Ⅷ因子製剤及び第Ⅸ因子製剤の定期的な投与は、本剤投与開始24時間前までに中止すること。半減期延長型など、その他の製剤から本剤へ切替える場合には、切替え前の製剤の半減期を考慮すること。

MOS000333

8.3　本剤投与中に出血が発生した場合は、以下の点に注意すること。

＊ 8.3.1 軽度から中等度の出血に対して、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）、第Ⅷ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤による治療を行う場合は、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投与量や投与期間を判断すること。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体重 1kg 当たり 100 単位を上限とすることが望ましい。また、血液凝固系検査やその他の関連する診断方法等により患者の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.2 参照]

＊ 8.3.2 本剤投与中にバイパス止血製剤、第Ⅷ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤の使用が必要になった場合に備え、バイパス止血製剤、第Ⅷ因子製剤又は第Ⅸ因子製剤の投与量や投与間隔等をあらかじめ患者に指導すること。

8.3.3 他剤による出血時治療を行っている場合でも本剤の用量を変更しないこと。

8.3.4 重度の出血が生じた場合は、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。

8.4　大手術が必要な場合には、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。大手術時の使用経験は限られているため、通常は大手術時には本剤による治療を中断することが望ましい。なお、小手術時に本剤の用量を調節する必要はない。

8.5　本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら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。
- 患者に対し、全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 添付されている取扱説明書を必ず読むよう患者に指導すること。
- 患者又はその家族に対し、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。

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 組織因子が過剰に発現している状態にある患者

組織因子が過剰に発現している状態（進行したアテローム性疾患、癌、挫滅、敗血症、炎症病態等）では、本剤投与により血栓塞栓性事象又は播種性血管内凝固症候群（DIC）のリスクが高まる可能性がある。

9.1.2 血栓塞栓性事象の既往又は危険因子を有する患者

治療上の有益性と危険性を十分考慮すること。[1.1、1.2、8.1、11.1.2 参照]

9.4　生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後 7 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

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。生殖発生毒性試験は実施していない。一般に、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。

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については不明であるが、一般にヒト IgG は母乳に分泌されることが知られている。

9.7　小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

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 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

そう痒、全身性蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧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。

＊ **11.1.2 血栓塞栓性事象（1.1%）**

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。[1.1、1.2、8.1、8.3.1、9.1.2 参照]

＊ 11.2　その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
免疫系障害			過敏症
皮膚および皮下組織障害		そう痒症	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位蕁麻疹、注射部位血腫、注射部位そう痒感、注射部位内出血、注射部位発疹及び注射部位疼痛等）（16.2%）		
臨床検査	プロトロンビンフラグメント１・２増加、Dダイマー増加	線維素溶解（Dダイマー及びプロトロンビンフラグメント１・２の増加）	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤存在下で、プロトロンビン時間に基づく凝固法によりFⅧ活性が高く測定される。

14. 適用上の注意

14.1　薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は無色～微黄色の澄明～僅かに濁った液であり、半透明の微粒子が認められることがある。薬液が変色している場合には、本剤を使用しないこと。

14.1.2 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

14.2　薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時

本剤は、JIS T 3226-2 に準拠した 32G・4mm の A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルプラスで行っている。針の長さが 4 mmを超える A 型専用注射針を使用する場合や子供又は痩躯患者が使用する場合は、筋肉内注射を避けるための処置（皮膚をつまんだ状態で注射するなど）を指導すること。

14.2.2 投与部位

腹部又は大腿部に皮下注射すること。注射箇所は毎回変更すること。皮膚が敏感な部位、あざ、発赤又は硬結が認められる部位あるいはほくろや傷がある部位には投与しないこと。

14.2.3 その他

(1)　本剤に薬液を補充しないこと。

(2)　本剤は製剤ごとに 1 人の患者が使用し、複数の患者と共有しないこと。

(3)　他の医薬品と混合しないこと。

14.3　薬剤投与後の注意

14.3.1 使用開始後は冷蔵庫又は室温（30℃以下）で保管し、4 週以内に使用すること。

14.3.2 汚染、感染及び液漏れ防止のため、注射針を付けたまま保管せず、注射の後は毎回注射針を廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊15.1.1 本剤による治療期間〔4159試験：11週間、4255試験及び4310試験（76週間以上）、4311試験（56週間以上）、4307試験（56週以上）〕中、本剤による治療を受けた320例中71例（22.2%）で抗コンシズマブ抗体の発生が認められた。このうち18例（5.6%）で *in vitro* 中和抗コンシズマブ抗体が陽性であった。*in vitro* 中和抗コンシズマブ抗体が発生した1例において、遊離TFPI濃度がベースライン値まで戻った。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

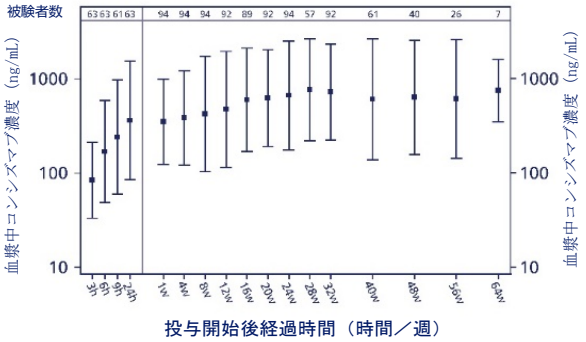
コンシズマブの全身曝露量（C_{max}及びAUC）は、コンシズマブの内皮細胞上のTFPI（標的）への結合とその後の薬物－標的複合体の消失によって起こる標的介在性の薬物動態（TMDD）により、用量増加に伴い、用量比例性を上回る増加を示した。外国人健康被験者及び血友病A患者ならびに日本人健康被験者（海外在住）を対象に本剤0.05～3mg/kgを単回皮下投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1),2)]。

	外国人健康被験者（3813試験）			外国人血友病A患者（3813試験）		日本人健康被験者（海外在住）（3981試験）	
投与量	0.05 mg/kg	0.25 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	0.25 mg/kg	1 mg/kg
例数	3	3	3	3	3	3	3
Cmax (ng/mL)	9.2 (2.5)	36.0 (6.8)	999.0 (427.0)	1791.0 (1588.4)	16689.0 (7079.9)	55.2 (3.9)	276.7 (152.8)
AUC(0-inf) (ng*h/mL)	算出せず	10772.2 (10066.3)	54695.8 (20163.9)	109350.8 (77461.6)	2452323.3 (1275578.8)	7090.8 (689.9)	25426.0 (5916.6)
CL/F (mL/h/kg)	算出せず	37.5 (22.8)	19.9 (6.7)	17.3 (18.0)	1.6 (1.2)	35.6 (3.0)	40.6 (8.5)
tmax (h)	12.0 (8.0, 72.4)	24.1 (12.1, 502.4)	36.0 (24.1, 36.0)	46.5 (34.3, 94.8)	70.4 (47.9, 71.5)	12.1 (8.0, 24.0)	11.8 (8.1, 99.1)
$t_{1/2}$ (h)	算出せず	90.3 (18.2)	114.6 (5.5)	116.7 (69.5)	74.8 (31.5)	96.5 (10.1)	109.9 (16.6)

平均値（標準偏差）〔ただし、tmaxは中央値（最小値,最大値）〕

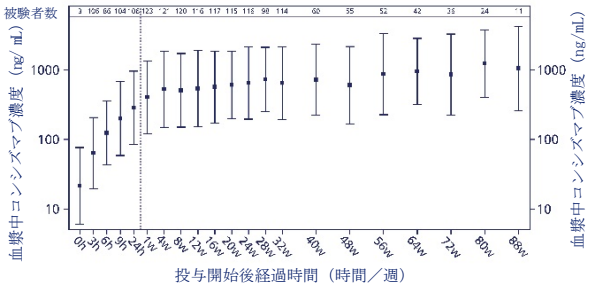
＊16.1.2 反復投与時

日本人及び外国人のインヒビターを保有する血友病A及びB患者に対して、初日に本剤の負荷用量1.0mg/kg/日を投与し、2日目以降0.20mg/kg/日を投与した（最初の5～8週以内に0.25mg/kg/日への増量又は0.15mg/kg/日への減量を可能とした）際の血漿中コンシズマブ濃度の幾何平均の推移は以下のとおりであった。24週時点の血漿中コンシズマブ濃度トラフ値の幾何平均は665.4ng/mL（幾何変動係数：2.2）（N=94例、うち日本人は4例）であった[3)]。



エラーバーは幾何平均の標準偏差を表す。
定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

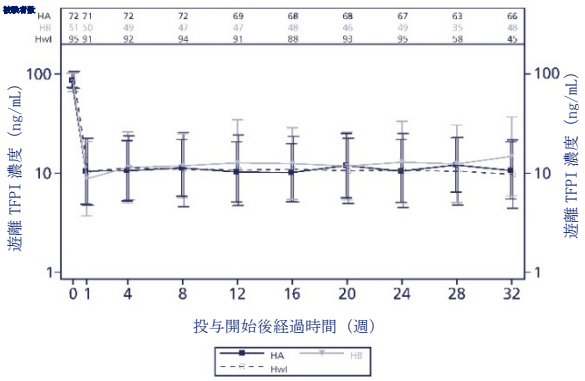
日本人及び外国人のインヒビターを保有しない血友病A及びB患者に対して、初日に本剤の負荷用量1.0mg/kg/日を投与し、2日目以降0.20mg/kg/日を投与した（最初の5～8週以内に0.25mg/kg/日への増量又は0.15mg/kg/日への減量を可能とした）際の血漿中コンシズマブ濃度の幾何平均の推移は以下のとおりであった。24週時点の血漿中コンシズマブ濃度トラフ値の幾何平均は647.3ng/mL〔幾何変動係数：1.8〕（N=116例、うち日本人は9例）であった[4)]。



エラーバーは幾何平均の標準偏差を表す。
定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

＊ 16.8　その他

日本人及び外国人のインヒビターを保有する、又は保有しない血友病 A 及び B 患者に対して、初日に本剤の負荷用量1.0mg/kg/日を投与し、2日目以降0.20mg/kg/日を投与した（最初の5～8週以内に0.25mg/kg/日への増量又は0.15mg/kg/日への減量を可能とした）際の血漿中 TFPI 濃度の幾何平均の推移は以下のとおりであった（4311 試験[3]及び 4307 試験[4]に基づく）。



HA: インヒビターを保有しない血友病 A, HB: インヒビターを保有しない血友病 B, HwI: インヒビターを保有する血友病 A 及び B
エラーバーは幾何平均の標準偏差を表す。
定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

17. 臨床成績

17.1　有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（4311 試験）

4311 試験は 12 歳以上のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者 133 例（日本人 7 例を含む）を対象として実施された。本試験は 4 つの治療群で構成され、治療群 1 及び 2（治療群1：バイパス製剤による出血時治療群又は治療群2：本剤定期投与群）において主要な評価を行った。治療群 2 の被験者には初日に負荷投与として 1mg/kg を、2 日目以降 0.20mg/kg/日を投与し、4 週時点の曝露量に基づき 0.25mg/kg/日への増量又は 0.15mg/kg/日への減量を可能とした。治療群 1 及び 2 のすべての被験者が本試験の主要パート（それぞれ 24 及び 32 週）を完了した時点で有効性を評価した。主要パート完了後、治療群 1 の被験者は治療群 2 と同様の投与方法で本剤の投与を開始した。主要評価項目として、治療群 1 及び 2 の治療された出血（自然出血及び外傷性出血）の発現回数について、年換算の出血率を比較した。負の二項回帰モデルを用いた年換算の出血率の推定値、治療群 1 に対する治療群 2 の比を下表に示す[5)6)]。

	治療群 1：出血時治療（19 例）	治療群 2：本剤の定期投与（33 例）
投与期間（週）の中央値（最小値；最大値）	31.1（3.9；72.9）	40.1（3.1；56.3）
治療された自然出血及び外傷性出血		
年換算の出血率（回/年）の中央値（最小値；最大値）	9.8（0.0；94.7）	0.0（0.0；66.4）
年換算の出血率（回/年）の平均値の推定値(95%信頼区間)	11.8（7.03，19.86）	1.7（1.01，2.87）
治療群 1 に対する治療群 2 の年換算の出血率の比(95%信頼区間)	0.14(0.07；0.29)（p<0.001）	

本試験で本剤を投与された全被験者（治療群 1～4）での副作用発現割合は 26.0%（33/127 例）であった。主な副作用は、注射部位反応 17.3%（22/127 例）であった。[5.参照]

＊ 17.1.2　国際共同第Ⅲ相臨床試験（4307 試験）

4307 試験は 12 歳以上のインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者 156 例（日本人 11 例を含む）を対象として実施された。本試験は 4 つの治療群で構成され、治療群 1 及び 2（治療群 1：凝固因子製剤による出血時治療群又は治療群 2：本剤定期投与群）において主要な評価を行った。治療群 2 の被験者には初日に負荷投与として 1mg/kg を、2 日目以降 0.20mg/kg/日を投与し、4 週時点の曝露量に基づき 0.25mg/kg/日への増量又は 0.15mg/kg/日への減量を可能とした。治療群 1、2 及び 4 のすべての被験者が本試験の主要パート（それぞれ 24 週、少なくとも 32 週及び少なくとも 32 週）を完了した時点で有効性を評価した。主要パート完了後、治療群 1 の被験者は治療群 2 と同様の投与方法で本剤の投与を開始した。主要評価項目として、治療群 1 及び 2 の治療された出血（自然出血及び外傷性出血）の発現回数について、年換算の出血率を比較した。負の二項回帰モデルを用いた年換算の出血率の推定値、治療群 1 に対する治療群 2 の比を下表に示す[4)]。

	インヒビターを保有しない血友病 A 患者		インヒビターを保有しない血友病 B 患者	
	治療群 1：出血時治療（9 例）	治療群 2：本剤の定期投与（18 例）	治療群 1：出血時治療（12 例）	治療群 2：本剤の定期投与（24 例）
投与期間（週）の中央値（最小値；最大値）	24.1（24.0；36.3）	32.9（21.4；80.4）	24.1（23.6；44.1）	32.3（2.6；80.3）
治療された自然出血及び外傷性出血				
年換算の出血率（回/年）の中央値（最小値；最大値）	19.6（3.3；71.7）	2.9（0.0；29.5）	14.9（0.0；50.9）	1.6（0.0；11.9）
年換算の出血率（回/年）の平均値の推定値（95%信頼区間）	19.3（11.25；33.03）	2.7（1.63；4.59）	14.8（8.14；26.86）	3.1（1.91；5.04）
治療群 1 に対する治療群 2 の年換算の出血率の比（95%信頼区間）	0.14（0.07；0.29）（p<0.001）		0.21（0.10；0.45）（p<0.001）	

本試験で本剤を投与された全被験者（治療群 1～4）での副作用発現割合は 31.1%（47/151 例）であった。主な副作用は、注射部位反応 15.2%（23/151 例）であった。[5.参照]

18. 薬効薬理

18.1　作用機序

コンシズマブは抗組織因子経路インヒビター（抗 TFPI）抗体である。TFPI は活性型血液凝固第 X 因子を阻害する。コンシズマブは TFPI に結合することにより、TFPI による活性型血液凝固第 X 因子の阻害を抑制する。活性型血液凝固第 X 因子活性が増加すると血液凝固の開始期が延長され、効果的な止血に十分な量のトロンビンが生成される。コンシズマブは血液凝固第Ⅷ因子及び第Ⅸ因子とは独立して作用し、コンシズマブの作用は血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対する阻害抗体の有無の影響を受けない。

コンシズマブは血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子との構造相関性あるいは配列相同性が認められないことから、血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターの生成を誘発又は増強しない。

18.2　*In vitro* トロンビン生成改善作用

コンシズマブは血友病 A（インヒビターの有無に関わらず）及び血友病 B（インヒビター無）患者から得られた血漿において、トロンビン生成を改善した[7)]。

18.3　全血を用いた *in vitro* 止血栓形成改善作用

コンシズマブは、正常血液にそれぞれ抗血液凝固第Ⅷ因子抗体と抗血液凝固第Ⅸ因子抗体を添加することによって模倣されたヒト血友病 A 様又は血友病 B 様状態の全血に対し、止血栓形成を改善した[8)]。

18.4　*In vivo* 止血作用

コンシズマブは抗体誘発血友病 A ウサギの爪上皮出血モデルに対し、出血量を減少させた[9),10)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：コンシズマブ（遺伝子組換え）　(JAN)
Concizumab (Genetical Recombination)　(JAN)

分子式：$C_{6462}H_{10004}N_{1712}O_{2046}S_{46}$

分子量：約 149,000

本　質：448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。また、熱及び光を避けて保管し、直射日光下での保管は避けること。

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Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制〉

21.2　日本人での投与経験が極めて限られていることから、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により、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈15mg〉
1.5mL×1 本
〈60mg〉
1.5mL×1 本
〈150mg〉
1.5mL×1 本
〈300mg〉
3mL×1 本

23. 主要文献

1)　社内資料：第Ⅰ相臨床試験（NN7415-3813 試験）
2)　社内資料：第Ⅰ相臨床試験（NN7415-3981 試験）
3)　社内資料：第Ⅲ相臨床試験（NN7415-4311 試験）
（2023 年 9 月 25 日承認 CTD2.7.2.3）
4)　社内資料：第Ⅲ相臨床試験（NN7415-4307 試験）
5)　社内資料：第Ⅲ相臨床試験（NN7415-4311 試験）
6)　Matsushita T., et al.： N Engl J Med. 2023;389(9):783-94
7)　Waters EK., et al.: Haemophilia. 2017;23(5):769-76
8)　社内資料（2023 年 9 月 25 日承認 CTD2.6.2.2）
9)　Hilden I., et al.: Blood. 2012;119(24):5871-8
10)　Lauritzen B., et al.: Haemophilia. 2019;25(6):e379-82

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　ノボケア相談室
〒100-0005　東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイアル）

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき 2024 年 11 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1　製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内 2-1-1
www.novonordisk.co.jp

アレモ®及び Alhemo®は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。ペンニードル®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

マルスタシマブ
1.8 添付文書（案）
1.8.1 添付文書（案）
20XX年XX月作成（第1版）

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
876349

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：2年

生物由来製品、処方箋医薬品注）

抗TFPIモノクローナル抗体 マルスタシマブ（遺伝子組換え）
ヒムペブジ®皮下注150mgペン
HYMPAVZI® S.C. Injection 150mg Pen

注）注意−医師等の処方箋により使用すること

承認番号	○○○○○
販売開始	−

1. 警告
1.1 本剤の臨床試験において、重篤な血栓塞栓性事象の発現が複数例に認められている。本剤投与中は観察を十分に行い、血栓塞栓性事象が疑われる場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し、血栓塞栓性事象の兆候や症状について十分説明すること。［8.1、9.1.1、11.1.1、15.2参照］
1.2 本剤は、血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。［8.1、9.1.1、11.1.1参照］
1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又は介護者に危険性を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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
	エデト酸ナトリウム水和物	0.05mg
	ポリソルベート80	0.2mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制

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

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

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の臨床試験において、重篤な血栓塞栓性事象の発現が認められている。血栓塞栓性事象があらわれる可能性があるので、血栓塞栓性事象の既往又は危険因子の有無を慎重に確認した上で、本剤の投与を開始すること。また、患者に対し、血栓塞栓性事象の兆候や症状について十分説明するとともに、以下の注意事項の重要性についても理解を得た上で投与を開始すること。［1.1、1.2、9.1.1、11.1.1、15.2参照］

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓塞栓性事象の既往又は危険因子を有する患者

投与に際しては有益性と危険性を十分考慮すること。［1.1、1.2、8.1、11.1.1、15.2参照］

9.1.2 組織因子が過剰に発現している状態にある患者

組織因子が過剰に発現している状態（進行したアテローム性疾患、癌、挫滅、敗血症、炎症病態等）では、本剤投与により血栓塞栓性事象又は播種性血管内凝固症候群（DIC）のリスクが高まる可能性がある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。雌動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。本剤を妊婦に投与した場合、胎児及び出生児における血栓形成リスクが否定できない。［15.2参照］

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（頻度不明）

［1.1、1.2、8.1、9.1.1、15.2参照］

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

発疹、そう痒、呼吸困難、喘鳴、血圧低下等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.6参照］

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明
神経系		頭痛	
消化器		痔核	
皮膚	そう痒症		発疹[a)]
筋・骨格		関節痛	
全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑、そう痒感、腫脹、出血、浮腫、硬結、疼痛等）（11.2%）	挫傷、疲労、末梢腫脹	
臨床検査		プロトロンビンフラグメント1・2増加、フィブリンDダイマー増加	

a) インヒビター保有患者において認められた

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

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

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

14.1.4 本剤を振とうしないこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の医薬品と本剤を混合しないこと。

14.2.2 投与部位は腹部又は大腿部とすること。

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、瘢痕又は創傷等が認められる部位には投与しないこと。

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

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

14.2.6 静脈内への投与は行わないこと。

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

14.3 薬剤交付時の注意

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

14.3.2 投与の際は必ず取扱説明書を参照するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

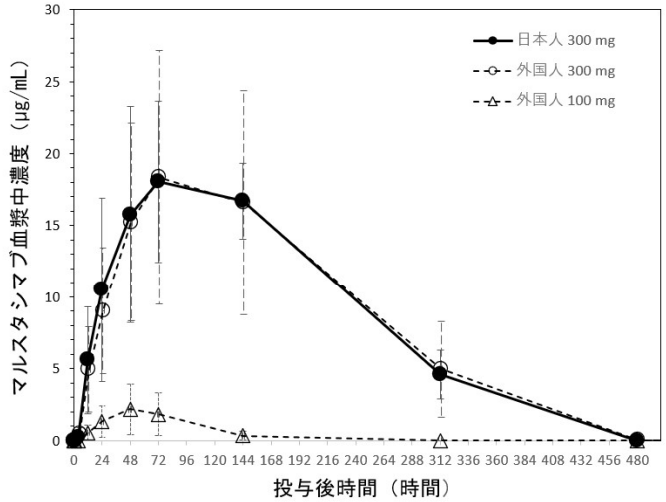
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人又は外国人健康成人男性 16 例に本剤 100 又は 300mg を単回皮下投与したときのマルスタシマブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[2)]。

健康成人に単回皮下投与したときのマルスタシマブの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



健康成人に 100 又は 300mg を単回皮下投与したときのマルスタシマブの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
外国人	100	6[a)]	1.18 (287)	81.89 (391)	257.7 (34)	48 (48.0-72.0)	33.3±5.4
	300	6[b)]	16.49 (63)	3120 (68)	2799 (83)	72 (48.0-144)	65.8±18.0
日本人	300	4[c)]	18.5 (25)	3551 (28)	4240, 5670	108 (72.0-144)	74.7, 122

C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}は幾何平均値（幾何変動係数%）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）、$t_{1/2}$は平均値±標準偏差、2 例以下は個別値
a）AUC_{inf}及び$t_{1/2}$は 4 例、b）AUC_{inf}及び$t_{1/2}$は 3 例、c）AUC_{inf}及び$t_{1/2}$は 2 例

16.1.2 反復投与

成人（18歳以上）及び青年（12～18歳未満）血友病A又は血友病B患者に初回に本剤300mgを皮下投与し、以降は150mgを週1回皮下投与したときの平均$C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$及びAUC_{ss}の母集団薬物動態解析[注1)]に基づく推定値を以下に示す。定常状態時の累積係数の平均値は約4であった。本剤投与後の血漿中濃度は、初回投与から約60日後、すなわち8回目又は9回目の皮下投与までに定常状態に達すると考えられる[3)]。

成人及び青年血友病患者に初回に300mgを皮下投与し、以降は150mg週1回で反復皮下投与したときの定常状態時のマルスタシマブの母集団薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	成人	青年
$C_{min,ss}$（μg/mL）	8.32（166%）	23.4（66.3%）
$C_{max,ss}$（μg/mL）	12.8（113%）	30.5（59.3%）
AUC_{ss}（μg･h/mL）	1910（122%）	4720（60.6%）

$C_{min,ss}$：定常状態時の最小血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態時の最高血漿中濃度、AUC_{ss}：定常状態時の血漿中濃度-時間曲線下面積

値はすべて幾何平均値（幾何変動係数%）

16.2 吸収

18歳以上65歳未満の血友病A又は血友病B患者20例に本剤150～450mgを週1回反復皮下投与[注2)]したときのT_{max}の中央値は23～59時間であった（外国人データ）[4)]。母集団薬物動態解析[注1)]の結果から、皮下投与後のマルスタシマブのバイオアベイラビリティは約71%と推定され、投与部位（腕、大腿部、腹部）による差異は見られなかった[5)]。

16.3 分布

血友病患者における定常状態時のマルスタシマブの分布容積は、母集団薬物動態解析[注1)]の結果から8.6Lであり[6)]、血管外への分布は限定的であると考えられる。

注1）健康成人、成人及び青年の血友病A又は血友病B患者213例から得られた血漿中マルスタシマブ濃度及び総TFPI濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。

注2）本剤の承認された用量は、初回に300mg、以降は1週間隔で1回150mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相臨床試験（B7841005試験）

成人及び青年（男性、12歳以上75歳未満、体重35kg以上）のインヒビター非保有の重症血友病A又は中等症～重症[注)]血友病B患者を対象とし、6ヵ月間の観察期間後に、本剤を初回に300mg皮下投与し、以降は1週間隔で1回150mgを皮下投与した。用量増量基準（体重50kg以上等）を満たした患者は、本剤投与6ヵ月後以降に300mg週1回皮下投与に増量可とした。観察期間における治療は血液凝固第VIII因子又は第IX因子製剤による出血時補充療法又は定期補充療法とした。

主要評価項目は治療を要した出血の年換算出血率とし、6ヵ月間の観察期間と12ヵ月間の本剤投与期間の治療を要した出血の年換算出血率を比較した。観察期間に出血時補充療法を受けた33例（外国人データ）の成績は下表のとおりであり、年換算出血率の比（本剤投与期間／観察期間）の95%信頼区間の上限値は、事前に設定された評価基準である0.5を下回った。

注）血液凝固第IX因子の活性値が2%以下

	観察期間（33例） 6ヵ月間の血液凝固因子製剤による出血時補充療法	本剤投与期間（33例） 12ヵ月間の本剤定期投与
年換算出血率の最小二乗平均値[a)]［95%信頼区間］（回/年）	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[a)]）の比（本剤投与期間/観察期間） ［95%信頼区間］、p値[b)]	0.080 ［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）
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%

観察期間に定期補充療法を受けた83例（日本人患者4例を含む）の成績は下表のとおりであった。

	観察期間（83例） 6ヵ月間の血液凝固因子製剤による定期補充療法	本剤投与期間（83例） 12ヵ月間の本剤定期投与
年換算出血率の最小二乗平均値[a)]［95%信頼区間］（回/年）	7.90［5.14, 10.66］	5.09［3.40, 6.78］
年換算出血率（最小二乗平均値[a)]）の差（本剤投与期間－観察期間） ［95%信頼区間］（回/年）	－2.81 ［－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）

本剤が投与された全患者での副作用発現頻度は19.8%（23/116例）であり、主な副作用は、注射部位そう痒感、そう痒症が各3.4%（4/116例）、注射部位紅斑、プロトロンビンフラグメント1・2増加が各2.6%（3/116例）であった[7)]。［15.1参照］

17.1.2 国際共同第III相臨床試験（B7841007試験）

B7841005試験を完了した成人及び青年の男性血友病A又は血友病Bの患者を対象とし、本剤を定期投与したときの長期の安全性及び忍容性を主要目的として評価する実施中の非盲検延長試験である。

本剤を投与された全患者での投与期間の中央値は193日、副作用発現頻度は3.4%（3/87例）であり、注射部位内出血、注射部位硬結、注射部位腫脹が各1.1%（1/87例）であった[8)]。［15.1参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

マルスタシマブは外因系凝固経路を阻害する組織因子経路インヒビター（TFPI）のKunitzドメイン2（K2）を標的とするヒトモノクローナルIgG1抗体である。TFPIはK2を介して活性型血液凝固第X因子の活性部位に結合し、これを阻害する[9)]。マルスタシマブは、TFPIによる活性型血液凝固第X因子の阻害を抑制することにより外因系凝固経路を増強する。

18.2 In vitro抗原結合及び血液凝固第X因子活性化作用

マルスタシマブは、プラズモン共鳴法によるin vitroタンパク質結合測定系においてヒトTFPI K2及びTFPI K1K2に結合したが、ヒトTFPI K1への結合はみられなかった[10)]。また、酵素発色法によるin vitro酵素反応測定系において、マルスタシマブは、TFPIによる活性型血液凝固第X因子の阻害活性を抑制した[11)]。

18.3 In vitro止血作用

マルスタシマブは、インヒビター保有患者を含む血友病A患者及び血友病B患者から採取した血漿のいずれにおいても、in vitro添加により希釈プロトロンビン時間の短縮及びトロンビン生成の増加を示し、止血作用を示した[12)]。

18.4 In vivo止血作用

雄の血友病A（血液凝固第VIII因子欠損）及び血友病B（血液凝固第IX因子欠損）モデルマウスを用いた重度の尾部出血モデルにおいて、マルスタシマブ投与による出血量の減少がみられた[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：マルスタシマブ（遺伝子組換え）
Marstacimab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：マルスタシマブは、遺伝子組換え抗組織因子経路インヒビター（TFPI）モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。H鎖の3つのアミノ酸残基が置換（L237A、L238A、G240A）され、C末端のK450は除去されている。マルスタシマブは、CHO細胞により産生される。マルスタシマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約146,000）である。

20. 取扱い上の注意

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

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

22. 包装

1mL×1本

23. 主要文献

1) 免疫原性（2024年〇月〇日承認、CTD2.5.3.5）
2) B7841001試験：単回投与後の薬物動態（2024年〇月〇日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
3) 社内資料：反復投与後の薬物動態
4) 吸収（2024年〇月〇日承認、CTD2.7.2.3.1.1.1）
5) バイオアベイラビリティ（2024年〇月〇日承認、CTD2.7.2.3.3.3）
6) 分布（2024年〇月〇日承認、CTD2.7.2.3.1.1.2）
7) B7841005試験（2024年〇月〇日承認、CTD2.7.3.2.3、CTD2.7.4.2.1.1.3）
8) B7841007試験（2024年〇月〇日承認、CTD2.7.4.1.2.2.1、CTD2.7.4.2.1.1.3、CTD2.5.5.1）
9) Broze GJ Jr, Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. Front Biosci (Landmark Ed) 2012;17:262-80.
10) 効力を裏付ける薬理試験（2024年〇月〇日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
11) 効力を裏付ける薬理試験（2024年〇月〇日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
12) 効力を裏付ける薬理試験（2024年〇月〇日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
13) 効力を裏付ける薬理試験（2024年〇月〇日承認、CTD2.6.2.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

TABLE OF CONTENTS

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠 2
1.1. 効能又は効果（案） 2
1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠 2
2. 用法及び用量（案）とその設定根拠 3
2.1. 用法及び用量（案） 3
2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠 3

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビター非保有の 12 歳以上の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B の治験参加者を対象とした検証的試験である B7841005 試験において，観察期に出血時補充療法を受けたコホートでは，モデルに基づく平均 ABR は，観察期の出血時補充療法で 39.86（95% CI：33.05，48.07），投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.20（95% CI：2.10，4.88）であった。ABR 比は 0.080（95% CI：0.057，0.113）であり，あらかじめ規定した基準（ABR 比の 95% CI の上限が 0.5 未満）に該当し，マルスタシマブ定期投与の出血時補充療法に対する優越性が検証された（両側 p 値< 0.0001）。観察期との比較で治療を要した出血の ABR 低下率は 92.0%であった。
観察期に定期補充療法を受けたインヒビター非保有コホートでは，治療を要した出血の平均 ABR は，観察期の定期補充療法で 7.90（95% CI：5.14，10.66），投与期のマルスタシマブ定期投与で 5.09（95% CI：3.40，6.78）であった。ABR 差は−2.81（95% CI：−5.42，−0.20）であり，あらかじめ規定した基準（ABR 差の 95% CI の上限が 2.5 未満）に該当し，マルスタシマブ定期投与の定期補充療法に対する非劣性（EU 以外の地域）が検証された（両側 p 値= 0.0349）。観察期と比較して，治療を要した出血の ABR 低下率は 35.5%（95% CI：6.2，55.7）であった。マルスタシマブ定期投与は，出血時補充療法および定期補充療法と比べて，副次評価項目である関節出血，自然出血，標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度が減少した（M2.7.3.2）。また，B7841005 試験でのマルスタシマブの 12 ヵ月間投与に続き，非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験での最長約 16 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，前治療としての定期補充療法に対する経時的な ABR の低下が示され，前治療としての出血時補充療法に対しても一貫した出血コントロールが認められた（M2.5.4.1）。

インヒビター非保有の成人および 12 歳以上の青年の血友病 A または血友病 B の患者を対象に，出血事象の予防を目的とする 12 ヵ月以上最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブの定期投与（初回負荷投与量 300 mg の皮下投与後，150 mg 週 1 回皮下投与）および追跡調査において，マルスタシマブは安全で忍容性は良好であった。また，300 mg 週 1 回皮下投与まで増量した治験参加者において安全性は維持された（M2.5.5.1）。

日本人の治験参加者を含む B7841001 試験および B7841005 試験の結果から，健康成人および血友病患者においても，日本人における本剤の PK，PD および安全性は外国人と大きく異ならなかった（M2.7.2.2.1.1，M2.7.2.2.2.3）。さらに，血友病 A および血友病 B 患者の疫学的背景，出血傾向の病態，出血時の止血および出血の予防のために凝固因子を補充する治療コンセプト等は，国内外で同様であることから，内因性および外因性民族的要因による本剤の有効性および安全性への影響は大きくないと考えられ，本剤に関する臨床試験の成績は 12 歳以上の青年および成人の日本人血友病 A および血友病 B 患者に一般化可能と考える（M2.7.3.4）。

2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）

通常、12 歳以上かつ体重 35 kg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。

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

マルスタシマブの 12 歳以上かつ体重 35 kg以上の患者への予防投与は，第 3 相試験および第 1b/2 相試験の有効性および安全性の結果，および PK-PD の結果に基づき，マルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与することが推奨される。また，体重 50 kg 以上で効果不十分な場合における高用量の維持用量であるマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与についても第 3 相試験および第 1b/2 相試験のデータにより支持される。B7841005 試験結果においてマルスタシマブの安全性および有効性は良好であり，予定している効能又は効果に対する用法及び用量として適切性が確認された（M2.7.3.4）。

第 1b/2 相試験（B7841002 試験）において，治験参加者にマルスタシマブを負荷用量 300 mg で皮下投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与，300 mg 週 1 回皮下投与，または 450 mg 週 1 回皮下投与を実施した。これら 3 つの投与方法すべてで，インヒビターありおよびなしのいずれの患者集団においても，過去の出血時補充療法群［ファイザー社で実施した試験を用いて構築された（M2.7.6.4.1.6）］と比較して ABR は統計的に有意に低下した（85%以上）。また，血友病 A および血友病 B のいずれにおいても ABR は低下した。観察期間 3 ヵ月の ABR において，マルスタシマブ 150 mg と 300 mg の週 1 回皮下投与に違いは認められなかった。第 2 相試験のデータを用いたモデリング解析の結果，マルスタシマブ 300 mg を初回負荷皮下投与後に 150 mg を週 1 回皮下投与することにより，a）健康治験参加者から得られた実測データに基づき最大トロンビン生成量の基準値の 90% CI（44, 176 nM）の下限を上回る最大トロンビン生成量が維持され，b）投与期間全体にわたり，目標濃度［約 651 ng/mL（サルにおける希釈プロトロンビン時間データのモデリングに基づく EC_{50} 値）および約 458 ng/mL（第 1 相および第 2 相試験におけるヒトの希釈プロトロンビン時間データの PK-PD モデリングに基づく濃度）に相当する濃度と定義］の範囲内にマルスタシマブの定常状態時のトラフ濃度が維持されると予測された。なお，EMA ガイダンスに基づき 24 時間の採血量が小児患者の推定総血液量の 1%超となるリスクを最小限に抑えるため，試験の途中で体重の下限値を 35 kg に設定した。B7841005 試験において良好な安全性および有効性の結果が得られたことから，予定する効能又は効果に対し，12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者において，マルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 150 mg を皮下投与することの適切性が確認された。

また，B7841005 試験におけるインヒビター非保有コホートでは，6 ヵ月間の治験薬投与後に，来院 14（マルスタシマブ投与開始後 180 日）の完了後のいずれかの時点で，以下の基準が満たされていれば，体重 50 kg 以上の患者に対し 150 mg 週 1 回皮下投与から 300 mg 週 1 回皮下投与への増量を可能としていた。B7841002 試験のマルスタシマブの用量と治験参加者の体重の最小値を基に算出した 6 mg/kg を基準に，増量後の用量を 300 mg とした場合に 6 mg/kg を超えないようにするため体重 50 kg 以上と設定した。

- 300 mg 週 1 回皮下投与に増量するには，体重 50 kg 以上でなければならない。体重 35 kg 以上 50 kg 未満の青年を含む治験参加者はいずれも 150 mg の用量を継続すること。

- 6 ヵ月間に血液凝固第 VIII 因子または血液凝固第 IX 因子の投与により治療された自然（非外傷性）出血（関節出血または重大な軟部組織／筋肉または他の部位の出血）が 2 回以上あり，血液凝固第 VIII 因子または血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発現しなかった。

マルスタシマブの週 1 回皮下投与量の 150 mg から 300 mg への増量は ABR の低下に有効であり，増量した治験参加者において安全性に特筆すべき問題は認められなかった（M2.5.4.3.1.1，M2.5.5.4.2.2）ことから，体重 50 kg 以上の患者で効果不十分な場合に 1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与することの適切性が確認された。

さらに，B7841005 試験から得られた PK および PD のデータからもこれらの用法及び用量の妥当性は裏付けられた（M2.7.3.4）。

B7841005 試験および B7841007 試験の併合解析において，主要評価項目（治療を要した出血の ABR）により評価したマルスタシマブの定期投与としての有効性は，人種間および民族間でおおむね一致していた。治療を要した出血の ABR は，血友病 B の部分集団（3.86）と血友病 A の部分集団（4.83）で同程度であり，青年の部分集団（2.83）では成人の部分集団（4.97）より低かった。また，地理的地域別の治療を要した出血の平均 ABR は，北米で 2.33，中東で 2.65，欧州で 4.55，アジアで 5.76 であった。中央値では，北米で 1.10，中東で 2.01，欧州で 1.50，アジアで 2.03 であった。すべての部分集団を通じて，非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験での長期的な曝露により ABR の改善傾向が認められた。マルスタシマブの有効性は，前治療としての出血時補充療法および定期補充療法と比較した場合，すべての部分集団（年齢別，血友病型別，人種別，民族別，地理的地域別）で概して一貫していた（M2.7.3.4）。

青年に対する本剤の用法及び用量の適切性は，B7841005 試験から得られた有効性，安全性，PK および PD の結果（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Appendix 16.1.1）に加え，ポピュレーション PK および PK-PD モデリングとシミュレーションの結果（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-amendment）により確認した。ポピュレーション PK-PD 解析から，青年における PK および最大トロンビン生成量の実測値と予測値はおおむね一致していた。B7841005 試験のデータから，成人および青年の最大トロンビン生成量の中央値は，成人（60～70 nM）と比較して青年（40～50 nM）でわずかに低かったが，大部分が重なっており，臨床的に意味のある差はないと考える。このことから，成人と青年で同じ用法及び用量を用いることの適切性が支持された（M2.7.3.4）。

日本人の治験参加者を含む B7841001 試験および B7841005 試験の結果から，健康成人および血友病患者においても，日本人における本剤の PK，PD および安全性は外国人と大きく異ならなかった（M2.7.2.2.1.1，M2.7.2.2.2.3）。以上から，日本人集団に対して全体集団と同様の推奨用法及び用量を選択することは妥当と考える（M2.7.3.4）。

使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤の臨床試験において、重篤な血栓塞栓性事象の発現が複数例に認められている。本剤投与中は観察を十分に行い、血栓塞栓性事象が疑われる場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し、血栓塞栓性事象の兆候や症状について十分説明すること。［8.1、9.1.1、11.1.1、15.2 参照］ 1.2 本剤は、血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。［8.1、9.1.1、11.1.1 参照］ 1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又は介護者に危険性を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。	健康成人男性を対象とした第 I 相試験（B7841009 試験）および進行中の国際共同第 III 相臨床試験（B7841007 試験）において各 1 例に血栓塞栓性事象が認められていることから，当該事象について想定しうるリスク要因を考慮し設定した。
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	医薬品の一般的な注意喚起として設定した。
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。	7.1 ： CCDS （4.2. Posology and method of administration）および類薬の電子添文を参考に設定した。 7.2 ： CCDS （4.2. Posology and method of administration）に基づき設定した。第 I 相臨床試験（B7841001 試験）において，単回皮下投与の 3 群（100mg 群，300mg 群，300mg 日本人コホート群）のそれぞれの $t_{1/2}$ の算術平均値が約 65 時間であった。この結果を基に，$t_{1/2}$ の 5 倍以上の期間を考慮し，14 日目以降を設定した。
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ので、血栓塞栓性事象の既往又は危険因子の有無を慎重に確認した上で、本剤の投与を開始すること。また、患者に対し、血栓塞栓性事象の兆候や症状について十分説明するとともに、以下の注意事項の重要性についても理解を得た上で投与を開始すること。［1.1、1.2、9.1.1、11.1.1、15.2 参照］ 8.2 血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子製剤による補充療法から本剤に切り替える場合	8.1：健康成人男性を対象とした第 I 相試験（B7841009 試験）および進行中の国際共同第 III 相臨床試験（B7841007 試験）において各 1 例に血栓塞栓性事象が認められていることから，設定した。 8.2 ： CCDS （4.2. Posology and method of administration）に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
は、切り替え前の製剤の半減期を考慮し、本剤投与開始前の適切な時期に中止すること。	
8.3 血液凝固因子製剤以外の血友病治療薬から本剤に切り替える場合の指針となる臨床試験データは得られていない。血液凝固因子製剤以外の血友病治療薬から本剤に切り替える場合は、その製剤の半減期に基づき適切な休薬期間（少なくとも半減期の 5 倍の期間）の設定を考慮するなどし、本剤の投与を開始すること。休薬期間中は、必要に応じて血液凝固因子製剤による補充療法を行うこと。	8.3：血液凝固因子製剤以外の血友病治療薬から本剤に切り替える場合の指針となる臨床試験データは得られていないため，CCDS（4.2. Posology and method of administration）に基づき設定した。
8.4 本剤による治療期間中に出血が発現した場合は、以下の点に注意すること。 8.4.1 必要に応じて血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子製剤の投与を行うこと。その場合は本剤との併用投与が可能であるが、各血液凝固因子製剤の電子添文や最新のガイドラインに従って投与し、投与量は、承認されている最低用量を目安として出血部位や程度に応じて判断すること。 8.4.2 血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子製剤の自己注射が必要になった場合に備え、血液凝固因子製剤の投与間隔及び投与量について患者又は介護者に説明すること。 8.4.3 止血を目的とした本剤の追加投与及び用量変更は行わないこと。［7.1 参照］ 8.4.4 血液凝固系検査等により患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。	8.4 : CCDS （4.2. Posology and method of administration , 4.4. Special warnings and precautions for use）に基づき設定した。
8.5 大手術時における本剤の有効性及び安全性は確立されていないため、大手術を行う場合は、本剤の投与を中止し、血液凝固因子製剤を用いた標準治療を行い、周術期における静脈血栓症発現のリスクを管理すること。本剤の投与を再開する場合は、術後の血栓塞栓症リスク因子の有無や、その他の止血製剤及び併用薬の使用等、患者の全身状態を考慮すること。なお、抜歯等の小手術では本剤の用量変更又は投与中止の必要はない。	8.5 : CCDS （4.2. Posology and method of administration）に基づき設定した。
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が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］	8.6：血液凝固第 VIII 因子または第 IX 因子に対するインヒビター非保有の血友病 A または血友病 B 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（B7841005 試験および B7841007 試験）の併合解析で過敏症反応の可能性がある発疹およびそう痒症の皮膚症状が報告されている

使用上の注意（案）	設定根拠
8.7 自己注射にあたっては、投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。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。	ため，CCDS（4.4. Special warnings and precautions for use）に基づき設定した。 8.7：CCDS（4.2. Posology and method of administration）に基づき，類薬の電子添文を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 血栓塞栓性事象の既往又は危険因子を有する患者** 投与に際しては有益性と危険性を十分考慮すること。［1.1、1.2、8.1、11.1.1、15.2 参照］	9.1.1：健康成人男性を対象とした第 I 相試験（B7841009 試験）および進行中の国際共同第 III 相臨床試験（B7841007 試験）において各 1 例に血栓塞栓性事象が認められていること，および CCDS（4.4. Special warnings and precautions for use）に基づき設定した。
9.1.2 組織因子が過剰に発現している状態にある患者 組織因子が過剰に発現している状態（進行したアテローム性疾患、癌、挫滅、敗血症、炎症病態等）では、本剤投与により血栓塞栓性事象又は播種性血管内凝固症候群（DIC）のリスクが高まる可能性がある。	9.1.2：CCDS（4.2. Posology and method of administration）に基づき設定した。
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。	9.4：CCDS（4.6. Fertility, pregnancy and lactation）に基づき，「医療用医薬品の電子添文等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡，令和 5 年 2 月 17 日最終改正）（以下，Q&A）No.35 を参考に設定した。本剤の消失時間の検討より，最終投与後の約 1 ヵ月以内に本剤の約 90%が排泄されると予想されたことに基づく。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。雌動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。本剤を妊婦に投与した場合、胎児及び出生児における血栓形成リスクが否定できない。［15.2 参照］	9.5：CCDS（4.6. Fertility, pregnancy and lactation）に基づき，類薬の電子添文および Q&A No.37 を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
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。
</td><td>
9.6 : CCDS（4.6. Fertility, pregnancy and lactation）に基づき，類薬の電子添文および Q&A No.39 を参考に設定した。

9.7 : CCDS（4.2. Posology and method of administration）に基づき，Q&A No.41 を参考に設定した。
9.8 : 本剤の臨床試験における高齢者（65 歳超）の使用経験は限られているため，一般的な注意喚起として設定した。
</td></tr>
<tr><td>
11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 血栓塞栓性事象（頻度不明）
［1.1、1.2、8.1、9.1.1、15.2 参照］

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
発疹、そう痒、呼吸困難、喘鳴、血圧低下等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.6 参照］
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>3%以上</th><th>3%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>痔核</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒症</td><td></td><td>発疹a)</td></tr>
<tr><td>筋・骨格</td><td></td><td>関節痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与部位の状態</td><td>注射部位反応（紅斑、そう痒感、腫脹、出血、浮腫、硬結、疼痛等）（11.2%）</td><td>挫傷、疲労、末梢腫脹</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>プロトロンビンフラグメント1・2増加、フィブリンDダイマー増加</td><td></td></tr>
</table>
a）インヒビター保有患者において認められた
</td><td>
11.1.1 : 健康成人男性を対象とした第 I 相試験（B7841009 試験）および進行中の国際共同第 III 相臨床試験（B7841007 試験）において各 1 例に血栓塞栓性事象が認められていること，および CCDS（4.4. Special warnings and precautions for use）に基づき設定した。
11.1.2 : 本剤の臨床試験においてショック，アナフィラキシーは報告されていないが，他のタンパク製剤と同様に，本剤においても発現する可能性が否定できないことから設定した。
11.2 : 国際共同第 III 相臨床試験（B7841005 試験および B7841007 試験）において，血液凝固第 VIII 因子または第 IX 因子に対するインヒビター非保有の患者に認められた因果関係を否定できない事象について集計し，発現頻度に基づき記載した。
また，進行中の国際共同第 III 相臨床試験（B7841005 試験）においてインヒビター保有の重症血友病 B 患者に重度の発疹が認められたこと，および CCDS（4.8. Undesirable effects）に基づき「発疹」を「頻度不明」として記載した。
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	14.1 : CCDS （4.2. Posology and method of administration , 6.4. Special precautions for storage, 6.6. Special precautions for disposal and other handling）に基づき設定した。
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 : CCDS （4.2. Posology and method of administration, 6.2. Incompatibilities, 6.6. Special precautions for disposal and other handling）に基づき設定した。
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、瘢痕又は創傷等が認められる部位には投与しないこと。 14.2.4 300mg の投与を行う場合は、150mg の注射をそれぞれ異なる部位に投与すること。 14.2.5 本剤による治療期間中に他の製剤の皮下投与を行う場合は、異なる部位に投与することが望ましい。 14.2.6 静脈内への投与は行わないこと。 14.2.7 本剤は 1 回使い切りである。保存剤を含有していないため、未使用残液は適切に廃棄すること。	14.2.2 : 本剤の承認申請の対象剤形であるプレフィルドペンを用いた臨床試験における投与実績に基づき設定した。
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］	14.3.1 : 患者に交付する際には本剤の保管方法を適切に指導するよう，設定した。
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。	14.3.2 : 患者に交付する際には，適切に自己注射が行われるよう指導するよう，CCDS（4.2. Posology and method of administration）に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** インヒビター非保有の血友病 A 又は血友病 B 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（B7841005 試験）において、抗薬物抗体（ADA）の評価が可能な 116 例中 23 例（19.8%）で ADA の発現が認められ、このうち 6 例（5.2%）は中和抗体（NAb）陽性であった。ADA 及び NAb の発現は大部分が一過性で、試験終了時に ADA 陽性であった 1 例を除き、ADA 及び NAb の発現は試験終了時までに消失した[1)]。B7841005 試験を完了した患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（B7841007 試験）では、ADA の評価が可能な 44 例中 1 例（2.3%）で ADA の発現が認められたが、NAb 陰性であった[1)]。［17.1.1、17.1.2 参照］	15.1：国際共同第 III 相臨床試験（B7841005 試験および B7841007 試験）の結果および CCDS（5.1. Pharmacodynamic properties）に基づき設定した。
15.2 非臨床試験に基づく情報 ラットを用いたマルスタシマブの 6 ヵ月間反復投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量（本剤 300mg を週 1 回皮下投与時）の 7.6 倍に相当する用量から血栓形成が認められ、血栓形成に対する無影響量及び安全域は得られていない。［1.1、8.1、9.1.1、9.5、11.1.1 参照］	15.2：CCDS（5.3. Preclinical safety data）に基づき設定した。

1. JAN

マルスタシマブ（遺伝子組換え）は令和 4 年 9 月 26 日付け薬生薬審発 0926 第 5 号により以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）マルスタシマブ（遺伝子組換え）

（英　名）Marstacimab (Genetical Recombination)

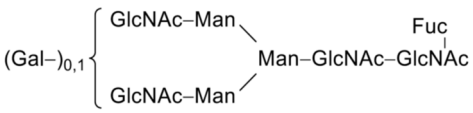
2. INN

マルスタシマブ（遺伝子組換え）は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019 (List 81), P.83 に収載されている。

一般的名称：marstacimab

化　学　名：immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* TFPI(tissue factor pathway inhibitor, extrinsic pathway inhibitor, EPI, lipoprotein-associated coagulation inhibitor, LACI)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (100%) -(IGHD) -IGHJ3*02 (100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), hinge (219-233), CH2 L1.4>A (237), L1.3>A (238), G1>A (240) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-217')-disulfide with lambda light chain (1'-218') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-40*01 (100%) - IGLJ2*01 (100%)) [9.3.12] (1'-112') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (113-218')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide

化学名・別名	一般名：マルスタシマブ（遺伝子組換え） Marstacimab (Genetical Recombination) 本質：マルスタシマブは，遺伝子組換え抗組織因子経路インヒビター（TFPI）モノクローナル抗体であり，ヒト IgG1 に由来する。H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（L237A，L238A，G240A）され，C 末端の K450 は除去されている。マルスタシマブは，CHO 細胞により産生される。マルスタシマブは，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 146,000）である。
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 H鎖 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSA ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAILG ATSLSAFDIW GQGTMVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGA PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG L鎖 QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG AGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNSNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QAEDEADYYC QSYDSSLSGS GVFGGGTKLT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEE LQANKATLVC LISDFYPGAV TVAWKADSSP VKAGVETTTP SKQSNNKYAA SSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQ VTHEGSTVEK TVAPTECS H鎖N300：糖鎖結合 L鎖Q1：部分的ピログルタミン酸 H鎖C223－L鎖C217，H鎖C229－H鎖C229，H鎖C232－H鎖C232：ジスルフィド結合

<table>
<tr><td></td><td>主な糖鎖の推定構造

</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、12 歳以上かつ体重 35kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。なお、体重 50kg 以上で効果不十分の場合には、1 週間隔で 1 回 300mg に増量して皮下投与できる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：マルスタシマブ（遺伝子組換え）
製剤：
販売名　：ヒムペブジ皮下注 150mg ペン
有効成分：1 製剤 1mL 中マルスタシマブ（遺伝子組換え）150mg</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>概略の致死量</th><th>静脈内投与</th><th>皮下投与</th></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>>1000 mg/kg</td><td>>300 mg/kg</td></tr>
<tr><td>サル（雌雄）</td><td>>500 mg/kg</td><td>>90 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/週)</th><th>無毒性量 (mg/kg/週)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="5">ラット</td><td rowspan="2">8日</td><td>静脈内</td><td>0, 3, 30, 90</td><td>90（最大耐量）</td><td>30 mg/kg/週以上：D-ダイマー増加，グロブリン増加，A/G比低下</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>3</td><td>3（最大耐量）</td><td>3 mg/kg/週：D-ダイマー増加，皮下投与部位の色調異常（剖検所見）ならびに混合性細胞浸潤，壊死および出血（病理組織学的所見）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3ヵ月</td><td>静脈内</td><td>0, 60, 180, 1000</td><td>1000</td><td>60 mg/kg/週以上：フィブリノゲン減少，aPTT延長
1000 mg/kg/週：PT短縮，アルブミン減少，グロブリン増加，総タンパク増加，A/G比低下</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>0, 180</td><td>180</td><td>180 mg/kg/週：フィブリノゲン減少，PT短縮，aPTT延長</td></tr>
<tr><td>6ヵ月</td><td>静脈内</td><td>0, 60, 180, 1000</td><td>1000</td><td>60 mg/kg/週以上，フィブリノゲン減少，aPTT延長，D-ダイマー増加，グロブリン増加，肺の血栓/塞栓，細胞浸潤および好塩基性/非好塩基性異物，尾静脈の血栓/塞栓
180 mg/kg/週以上：総タンパク増加，A/G比低下
1000 mg/kg/週：PT延長，アルブミン減少</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	サル	8日	静脈内	0, 3, 30, 90	90（最大耐量）	3 mg/kg/週以上：D-ダイマー増加
			皮下	0, 3	3（最大耐量）	3 mg/kg/週：D-ダイマー増加
		3ヵ月	静脈内	0, 30, 90, 500	500	30 mg/kg/週以上：フィブリノゲン減少，PT延長，D-ダイマー増加，総タンパク増加，グロブリン増加，A/G比低下 500 mg/kg/週：aPTT延長
			皮下	0, 90	90	90 mg/kg/週：フィブリノゲン減少，PT延長，D-ダイマー増加，総タンパク増加，グロブリン増加，A/G比低下
副作用	**主な副作用の発現率** 副作用の種類　例数　% 注射部位そう痒感　4/116　3.4 そう痒症　4/116　3.4 注射部位紅斑　3/116　2.6 注射部位腫脹　3/116　2.6 プロトロンビンフラグメント１・２増加　3/116　2.6					
会社	ファイザー株式会社					

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	マルスタシマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ヒムペブジ皮下注 150mg ペン
申請者：	ファイザー株式会社
効能・効果：	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制
用法・用量：	通常、12 歳以上かつ体重 35kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。なお、体重 50kg 以上で効果不十分の場合には、1 週間隔で 1 回 300mg に増量して皮下投与できる。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織，　☐ヒト由来成分（血液，尿，その他） ☒動物由来細胞・組織，　☐動物由来成分（血液，その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞，　☐培地添加物，　☐その他の製造原材料， ☐製剤添加物，　☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	該当なし
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し，処理条件を具体的に記載）	別紙様式 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分，□ヒト細胞組織，□ヒト尿由来成分， □ヒト由来成分（血液，細胞組織又は尿を除くもの）， □反芻動物由来成分，　☒動物細胞組織， □動物由来成分，　□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分，　☒宿主細胞，　□培地添加物， □その他の製造原料等（　），　□製剤添加物， □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	当該原料を宿主細胞とするセル・バンクにおいて，純度試験（無菌，マイコプラズマ，in vitro ウイルス，マウスマイニュートウイルス）を実施し，安全性を確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	該当なし
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)][注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し，条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 2 参照

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合，別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお，別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については，方法・条件も含めて記載する。なお，別紙として記載してもよい。また，複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので，「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については，記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお，別紙として記載してもよい。

別紙 1　原薬の製造工程の概要（フローチャート）



下線部はウイルス不活化及び除去工程を示す。

別紙 2　ウイルスクリアランス試験結果

工程	クリアランスの機序	クリアランス能（Log_{10} Reduction Value）[a]					
		X-MuLV		MVM		Reo 3	
		Run 1	Run 2	Run 1	Run 2	Run 1	Run 2
[redacted] ウイルス不活化	不活化	[redacted]					
[redacted] クロマトグラフィー	除去						
ウイルス除去ろ過	除去						
総クリアランス値[b]		≥18.54		≥12.10		≥13.16	

a.> 及び ≥ は工程処理液のウイルス力価が測定系の検出限界以下であることを示している。
b.各工程で実施した 2 回の試験のうち，小さい方のクリアランス値を合計した。

略語: X-MuLV = xenotropic murine leukemia virus; MVM = minute virus of mice; Reo 3 = reovirus type 3;
NT = not tested

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
第 3 部　品質に関する文書									
3.2　データ又は報告書									
3.2.S　原薬									
3.2.S.1.1	—	Nomenclature	—						
3.2.S.1.2	—	Structure	—						
3.2.S.1.3	—	General Properties	—						
3.2.S.2.1	—	Manufacturer(s)	—						
3.2.S.2.2	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—						
3.2.S.2.3	—	Control of Materials	—						
3.2.S.2.4	—	Control of Critical Steps and Intermediates	—						
3.2.S.2.5	—	Process Validation and or Evaluation	—						
3.2.S.2.6	—	Manufacturing Process Development	—						
3.2.S.3.1	—	Elucidation of Structure and Other Characteristics	—						
3.2.S.3.2	—	Impurities	—	20[redacted]年[redacted]月～継続中	[redacted], Pfizer Andover, 米国	外国	社内資料	評価	無
3.2.S.4.1	—	Specifications	—						
3.2.S.4.2	—	Analytical Procedures	—						
3.2.S.4.3	—	Validation of Analytical Procedures	—						
3.2.S.4.4	—	Batch Analyses	—						
3.2.S.4.5	—	Justification of Specification	—						
3.2.S.5	—	Reference Standards or Materials	—						
3.2.S.6	—	Container Closure System	—						
3.2.S.7.1	—	Stability Summary and Conclusions	—						
3.2.S.7.2	—	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—						
3.2.S.7.3	—	Stability Data	—						
3.2.P　製剤(PFS)									
3.2.P.1	—	Description and Composition of the Drug Product	—						
3.2.P.2	—	Pharmaceutical Development - Introduction	—						
3.2.P.2.1	—	Components of the Drug Product	—						
3.2.P.2.2	—	Drug Product	—						
3.2.P.2.3	—	Manufacturing Process Development	—						
3.2.P.2.4	—	Container Closure System	—	20[redacted]年[redacted]月～継続中	Pfizer Puurs, ベルギー Pfizer Grange Castle,アイルランド	外国	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	—	Microbiological Attributes	—						
3.2.P.2.6	—	Compatibility	—						
3.2.P.3.1	—	Manufacturer(s)	—						
3.2.P.3.2	—	Batch Formula	—						
3.2.P.3.3	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—						
3.2.P.3.4	—	Controls of Critical Steps and Intermediates	—						
3.2.P.3.5	—	Process Validation and or Evaluation	—						
3.2.P.4.1	—	Specifications	—						
3.2.P.4.2	—	Analytical Procedures	—						
3.2.P.4.3	—	Validation of Analytical Procedures	—						
3.2.P.4.4	—	Justification of Specifications	—						
3.2.P.4.5	—	Excipients of Human or Animal Origin	—						
3.2.P.4.6	—	Novel Excipients	—						
3.2.P.5.1	—	Specifications	—	20[redacted]年[redacted]月～継続中	Pfizer Puurs, ベルギー Pfizer Grange Castle,アイルランド	外国	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	—	Analytical Procedures	—						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.2.P.5.3	—	Validation of Analytical Procedures	—						
3.2.P.5.4	—	Batch Analyses	—						
3.2.P.5.5	—	Characterization of Impurities	—						
3.2.P.5.6	—	Justification of Specifications	—						
3.2.P.6	—	Reference Standards or Materials	—						
3.2.P.7	—	Container Closure System	—						
3.2.P.8.1	—	Stability Summary and Conclusions	—						
3.2.P.8.2	—	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—						
3.2.P.8.3	—	Stability Data	—						
3.2.P　製剤(PFS) J-STED									
C.1	—	Documents concerning the stability and durability	—	—	—	外国	社内資料	評価	無
D.1	—	Essential Principles and Conformity for Marstacimab Prefilled Syringe	—	—	—				
E.1	—	Design Verification	—	—	—				
3.2.P　製剤(PFP)									
3.2.P.1	—	Description and Composition of the Drug Product	—						
3.2.P.2	—	Pharmaceutical Development - Introduction	—						
3.2.P.2.1	—	Components of the Drug Product	—						
3.2.P.2.2	—	Drug Product	—						
3.2.P.2.3	—	Manufacturing Process Development	—						
3.2.P.2.4	—	Container Closure System	—						
3.2.P.2.5	—	Microbiological Attributes	—						
3.2.P.2.6	—	Compatibility	—						
3.2.P.3.1	—	Manufacturer(s)	—						
3.2.P.3.2	—	Batch Formula	—	20[redacted]年[redacted]月～継続中	Pfizer Puurs, ベルギー	外国	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—						
3.2.P.3.4	—	Controls of Critical Steps and Intermediates	—						
3.2.P.3.5	—	Process Validation and or Evaluation	—						
3.2.P.4	—	Control of Excipients	—						
3.2.P.5.1	—	Specifications	—						
3.2.P.5.2	—	Analytical Procedures	—						
3.2.P.5.3	—	Validation of Analytical Procedures	—						
3.2.P.5.4	—	Batch Analyses	—						
3.2.P.5.5	—	Characterization of Impurities	—						
3.2.P.5.6	—	Justification of Specifications	—						
3.2.P.6	—	Reference Standards or Materials	—						
3.2.P.7	—	Container Closure System	—	20[redacted]年[redacted]月～継続中	Pfizer Puurs, ベルギー	外国	社内資料	評価	無
3.2.P.8.1	—	Stability Summary and Conclusions	—						
3.2.P.8.2	—	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—						
3.2.P.8.3	—	Stability Data	—						
3.2.P　製剤(PFP) J-STED									
C.1	—	Documents concerning the stability and durability	—	—	—	外国	社内資料	評価	無
D.1	—	Essential Principles and Conformity for Marstacimab Prefilled Syringe	—	—	—				
E.1	—	Design Verification	—	—	—				
3.2.A　その他									
3.2.A.1	—	Facilities and Equipment - Andover Site	—		[redacted], 米国				
3.2.A.1	—	Facilities and Equipment - Puurs Site	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.2.A.2	—	Adventitious Agents Safety Evaluation	—						
3.2.A.3	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.R　各極の要求資料									
3.2.R	—	CoA_Barrel	—	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], フランス	外国	社内資料	評価	無
3.2.R	—	BD Neopak	—						
3.3 参考文献									
3.3.1	—	The neonatal Fc receptor (FcRn) binds independently to both sites of the IgG homodimer with identical affinity. MAbs 2015;7(2)(Mar/Apr):331-43.	Abdiche YN, Yeung YA, Chaparro-Riggers J, et al.	—	—	外国	MAbs	参考	無
3.3.2	—	An updated analysis of viral clearance unit operations for biotechnology manufacturing Current Research in Biotechnology 2022;4:190-202	Ajayi Opeyemi O., Johnson Sarah A., Faison Talia, et al.	—	—	外国	Current Research in Biotechnology	参考	無
3.3.3	—	Vmax Testing for Practical Microfiltration Train Scale-Up in Biopharmaceutical Processing. Pharmaceutical Technology: 1995: 64-76.	Badmington F, Wilkins R, Payne M, Honig E.	—	—	外国	Pharmaceutical Technology	参考	無
3.3.4	—	Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation. Toxicol Sci 2007;97(2)(Jun):226-36.	Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, et al.	—	—	外国	Toxicol Sci	参考	無
3.3.5	—	Safety, pharmacokinetic, immunogenicity, and pharmacodynamics responses in healthy volunteers following a single intravenous injection of purified staphylococcal protein A. J Clin Pharmacol 2013;53(9):909-18.	Ballow C, Leh A, Slentz-Kesler K, et al.	—	—	外国	J Clin Pharmacol	参考	無
3.3.6	—	Impact of methionine oxidation on the binding of human IgG1 to Fc Rn and Fc gamma receptors. Mol Immunol 2009;46(8-9)(May):1878-82.	Bertolotti-Ciarlet A, Wang W, Lownes R, et al.	—	—	外国	Mol Immunol	参考	無
3.3.7	—	Centrum Adults LBL-00000541, version 5.0 INX100552221	Centrum Adults LBL-00000541, version 5.0 INX100552221	—	—	外国	Centrum Adults LBL-00000541	参考	無
3.3.8	—	Identification and characterization of deamidation sites in the conserved regions of human immunoglobulin gamma antibodies. Anal Chem 2005;77(18)(Sep):6004-11.	Chelius D, Rehder DS, Bondarenko PV.	—	—	外国	Anal Chem	参考	無
3.3.9	—	Reactions with peracetic acid and hydrogen peroxide. International Journal of Pharmaceutics 1991;72(2):89-96.	Chen SH, Kenley RA, Winterle JS.	—	—	外国	International Journal of Pharmaceutics	参考	無
3.3.10	—	Quantitative evaluation of fucose reducing effects in a humanized antibody on Fcγ receptor binding and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity activities. MAbs 2012;4(3)(May-Jun):326-40.	Chung S, Quarmby V, Gao X, et al.	—	—	外国	MAbs	参考	無
3.3.11	—	Targeted sequencing by proximity ligation for comprehensive variant detection and local haplotyping. Nature Biotechnology 2014; 32(10):1019-27.	deVree PJP, et al.	—	—	外国	Nature Biotechnology	参考	無
3.3.12	—	Section 7.3 Intradermal and Subcutaneous Injections. Clinical Procedures for Safer Patient Care. BCcampus. 2015:1-18.	Doyle GR, McCutcheon JA.	—	—	外国	Clinical Procedures for Safer Patient Care. Bccampus	参考	無
3.3.13	—	Structural features of cytochromes P450 and ligands that affect drug metabolism as revealed by x-ray crystallography and NMR Future Medicinal Chemistry 2010;2 9:1451-1468	Gay SC, Roberts AG, Halpert JR	—	—	外国	Future Medicinal Chemistry	参考	無
3.3.14	—	Deamidation, isomerization, and racemization at asparaginyl and aspartyl residues in peptides. Succinimide-linked reactions that contribute to protein degradation. J Biol Chem 1987;262(2)(Jan):785-94.	Geiger T, Clarke S.	—	—	外国	J Biol Chem	参考	無
3.3.15	—	Calculation of protein extinction coefficients from amino acid sequence data. Anal Biochem 1989;182(2)(Nov):319-26.	Gill SC, von Hippel PH.	—	—	外国	Anal Biochem	参考	無
3.3.16	—	Characterization of trisulfide modification in antibodies Analytical Biochemistry 2010;400(1):89-98	Gu S, Wen D, Weinreb PH, et al.	—	—	外国	Analytical Biochemistry	参考	無
3.3.17	—	Functional assessment of antibody oxidation by native mass spectrometry. MAbs 2015;7(5):891-900.	Haberger M, Heidenreich AK, Schlothauer T, et al.	—	—	外国	Mabs	参考	無
3.3.18	—	Chapter 2. Overview of different types of statistical intervals. In: Statistical intervals: a guide for practitioners. New York, NY: John Wiley and Sons; 1991: p. 27-40	Hahn GJ, Meeker WQ.	—	—	外国	Statistical intervals: a guide for practitioners	参考	無
3.3.19	—	Carcinogenic studies on water-soluble and insoluble macromolecules. AMA Arch Pathol 1959;67(6)(Jun):589-617.	Hueper WC.	—	—	外国	AMA Arch Pathol	参考	無
3.3.20	—	Cation exchange-HPLC and mass spectrometry reveal C-terminal amidation of an IgG1 heavy chain. Anal Biochem 2007;360(1)(Jan):75-83.	Johnson KA, Paisley-Flango K, Tangarone BS, et al.	—	—	外国	Anal Biochem	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.3.21	—	Characterization of the basic charge variants of a human IgG1: effect of copper concentration in cell culture media. MAbs 2011;3(6):577-83.	Kaschak T, Boyd D, Lu F, et al.	—	—	外国	Mabs	参考	無
3.3.22	—	Charge variants in IgG1: isolation, characterization, in vitro binding properties and pharmacokinetics in rats. MAbs 2010;2(6)(Nov-Dec):613-24.	Khawli LA, Goswami S, Hutchinson R, et al.	—	—	外国	Mabs	参考	無
3.3.23	—	Chapter 9. The Multivariate Normal Distribution. In: Statistical Tolerance Regions: Theory, Applications, and Computation. John Wiley & Sons, Inc. 2009: p. 225-47	Krishnamoorthy K, Mathew T.	—	—	外国	Statistical Tolerance Regions: Theory, Applications, and Computation	参考	無
3.3.24	—	Controlling trisulfide modification in recombinant monoclonal antibody produced in fed‐batch cell culture Biotechnology and Bioengineering 2012;109(10):2523-2532	Kshirsagar R, McElearney K, Gilbert, et al.	—	—	外国	Biotechnology and Bioengineering	参考	無
3.3.25	—	Effect of peptide bond cleavage on the racemization of amino acid residues in proteins. J Agric Food Chem 1987;35(5):661-7.	Liardon R, Friedman M.	—	—	外国	J Agric Food Chem	参考	無
3.3.26	—	In vitro and in vivo modifications of recombinant and human IgG antibodies. MAbs 2014;6(5)(Sep-Oct):1145-54.	Liu H, Ponniah G, Zhang HM, et al.	—	—	外国	Mabs	参考	無
3.3.27	—	Antibody glycosylation and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and Fc-Fusion proteins. J Pharm Sci 2015;104(6)(Jun):1866-84.	Liu L.	—	—	外国	J Pharm Sci	参考	無
3.3.28	—	Human antibody Fc deamidation in vivo. Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization. 2009;37(5)(Oct):313-22.	Liu YD, van Enk JZ, Flynn GC.	—	—	外国	Journal of the International Association of Biological Standardization	参考	無
3.3.29	—	Human Fc gamma RI and Fc gamma RII interact with distinct but overlapping sites on human IgG. Journal of Immunology 1991;147(8):2657-2662.	Lund J, Winter G, Jones PT, et al.	—	—	外国	Journal of Immunology	参考	無
3.3.30	—	Role of peptide conformation in the rate and mechanism of deamidation of asparaginyl residues. Biochemistry 1988;27(20)(Oct):7671-7.	Lura R, Schirch V.	—	—	外国	Biochemistry	参考	無
3.3.31	—	Chapter 10. Ultrafiltration process design and implementation. In: Shukla AA, Etzel MR, Gadam S, editors. Process scale bioseparations for the biopharmaceutical industry. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007: p. 297-332.	Lutz H, Raghunath B.	—	—	外国	Boca Raton, FL: CRC Press	参考	無
3.3.32	—	Analysis of recombinant monoclonal antibody isoforms by electrospray ionization mass spectrometry as a strategy for streamlining characterization of recombinant monoclonal antibody charge heterogeneity Anal Biochem 2006;348:24-39	Lyubarskaya Y, Houde D, Woodard J, Murphy D, Mhatre R.	—	—	外国	Anal Biochem	参考	無
3.3.33	—	Stability of protein pharmaceuticals. Pharmaceutical research, 1989;6(11): 903-18.	Manning MC, Patel K, Borchardt RT	—	—	外国	Pharmaceutical research	参考	無
3.3.34	—	Retrospective evaluation of cycled resin in viral clearance studies - a multiple company collaboration. PDA J Pharm Sci Technol 2019;73(5)(Sep-Oct):470-86.	Mattila J, Curtis S, Webb-Vargas Y, et al.	—	—	外国	PDA J Pharm Sci Technol	参考	無
3.3.35	—	Characterization of site-specific glycation during process development of a human therapeutic monoclonal antibody. J Pharm Sci 2011;100(7)(Jul):2543-50.	Miller AK, Hambly DM, Kerwin BA, et al.	—	—	外国	J Pharm Sci	参考	無
3.3.36	—	The N-terminal end of the CH2 domain of chimeric human IgG1 anti-HLA-DR is necessary for C1q, Fc gamma RI and Fc gamma RIII binding. Immunology 1995;86(2)(Oct):319-24.	Morgan A, Jones ND, Nesbitt AM, et al.	—	—	外国	Immunology	参考	無
3.3.37	—	The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. Toxicol Lett 2008;180(2):151-156.	Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B.	—	—	外国	Toxicol Lett	参考	無
3.3.38	—	Effects of natural human antibodies against a nonhuman sialic acid that metabolically incorporates into activated and malignant immune cells. J Immunol 2005;175(1)(Jul):228-36.	Nguyen DH, Tangvoranuntakul P, Varki A.	—	—	外国	J Immunol	参考	無
3.3.39	—	Purified poloxamer 188 for treatment of acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease: A randomized controlled trial. JAMA 2001;286(17)(Nov):2099-106.	Orringer EP, Casella JF, Ataga KI, et al.	—	—	外国	JAMA	参考	無
3.3.40	—	Pinch-pull strength Strength data for design safety - phase 1. UK report: Government Consumer Safety Research 2000:9-12.	Peebles L, Norris B.	—	—	外国	Government Consumer Safety Research	参考	無
3.3.41	—	Photoinduced cross-linking of formulation buffer amino acids to monoclonal antibodies. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2021;160:35-41.	Powell, Knight, Wood, et al.	—	—	外国	European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.3.42	—	Evidence for trisulfide bonds in a recombinant variant of a human IgG2 monoclonal antibody analytical chemistry 2009;81(15):6148-6155	Pristatsky P, Cohen SL, Krantz D, et al	—	—	外国	analytical chemistry	参考	無
3.3.43	—	Terminal sugars of Fc glycans influence antibody effector functions of IgGs. Curr Opin Immunol 2008;20(4)(Aug):471-8.	Raju TS.	—	—	外国	Curr Opin Immunol	参考	無
3.3.44	—	Observations on toxicity and use of antifoam A. AMA Arch Surg 1959;78(2)(Feb):220-5.	Reed WA, Kittle CF.	—	—	外国	AMA Arch Surg	参考	無
3.3.45	—	Aggregation of human recombinant monoclonal antibodies influences the capacity of dendritic cells to stimulate adaptive T-cell responses in vitro. PLoS One 2014;9(1):e86322.	Rombach-Riegraf V, Karle AC, Wolf B, et al.	—	—	外国	PLoS One	参考	無
3.3.46	—	Applications of CE SDS gel in development of biopharmaceutical antibody-based products. Electrophoresis 2008;29(17)(Sep):3612-20.	Rustandi RR, Washabaugh MW, Wang Y.	—	—	外国	Electrophoresis	参考	無
3.3.47	—	Optimization and validation of a quantitative capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate method for quality control and stability monitoring of monoclonal antibodies. Anal Chem 2006;78(18)(Sep):6583-94.	Salas-Solano O, Tomlinson B, Du S, et al.	—	—	外国	Anal Chem	参考	無
3.3.48	—	Hold the device against the skin: the impact of injection duration on user's force for handheld autoinjectors Expert Opinion on Drug Delivery 2020;17 2:225-236	Schneider Andreas, Mueller Philippe, Jordi Christoph, et al.	—	—	外国	Expert Opinion on Drug Delivery	参考	無
3.3.49	—	Absolute quantification of proteins by LCMSE: a virtue of parallel MS acquisition. Mol Cell Proteomics 2006;5(1)(Jan):144-56.	Silva JC, Gorenstein MV, Li GZ, et al.	—	—	外国	Mol Cell Proteomics	参考	無
3.3.50	—	The Impact of Syringe Age Prior to Filling on Migration of Subvisible Silicone-Oil Particles into Drug Product. Journal of Pharmaceutical Sciences 2022;111 12:3191-3194.	Song J, Hu G, Hamzaoui H, et al.	—	—	外国	Journal of Pharmaceutical Sciences	参考	無
3.3.51	—	Acute toxicity of putrescine in rats. Pharmacometrics 1983;25(3):489-499.	Teradaira R, Fujita K, Takahashi H.	—	—	外国	Pharmacometrics	参考	無
3.3.52	—	Oxidation of therapeutic proteins and peptides: structural and biological consequences. Pharm Res 2014;31(3)(Mar):541-53.	Torosantucci R, Schoneich C, Jiskoot W.	—	—	外国	Pharm Res	参考	無
3.3.53	—	Characterization of a novel modification to monoclonal antibodies: thioether cross-link of heavy and light chains Anal Chem 2005; 77(9)2675-2682	Tous GI, Wei Z, Feng J, et al.	—	—	外国	Anal Chem	参考	無
3.3.54	—	Host cell protein analysis in therapeutic protein bioprocessing - methods and applications. Biotechnol J 2013;8(6)(Jun):655-70.	Tscheliessnig AL, Konrath J, Bates R, et al.	—	—	外国	Biotechnol J	参考	無
3.3.55	—	C-terminal modification of monoclonal antibody drugs: amidated species as a general product-related substance. Int J Biol Macromol 2013;52(Jan):139-47.	Tsubaki M, Terashima I, Kamata K, et al.	—	—	外国	Int J Biol Macromol	参考	無
3.3.56	—	Ligand access channels in cytochrome P450 enzymes: a review. Int J Mol Sci 2018;19(6)(May):1617-37.	Urban P, Lautier T, Pompon D, et al.	—	—	外国	Int J Mol Sci	参考	無
3.3.57	—	Glutamine-linked and non-consensus asparagine-linked oligosaccharides present in human recombinant antibodies define novel protein glycosylation motifs. J Biol Chem 2010;285(21)(May):16012-22.	Valliere-Douglass JF, Eakin CM, Wallace A, et al.	—	—	外国	J Biol Chem	参考	無
3.3.58	—	Effects of yohimbine and hydrocortisone on panic symptoms, autonomic responses, and attention to threat in healthy adults. Psychopharmacology (Berl) 2009;204(3)(Jun):445-55.	Vasa RA, Pine DS, Masten CL, et al.	—	—	外国	Psychopharmacology (Berl)	参考	無
3.3.59	—	Fragmentation of monoclonal antibodies. MAbs 2011;3(3)(May-Jun):253-63.	Vlasak J, Ionescu R.	—	—	外国	Mabs	参考	無
3.3.60	—	Spontaneous peptide bond cleavage in aging alpha-crystallin through a succinimide intermediate. J Biol Chem 1988;263(35)(Dec):19020-3.	Voorter CE, de Haard-Hoekman WA, van den Oetelaar PJ, et al.	—	—	外国	J Biol Chem	参考	無
3.3.61	—	US FDA-approved therapeutic antibodies with high-concentration formulation: summaries and perspectives. Antibody Therapeutics 2021;4(4):262-272.	Wang SS, Yan YS, Ho K.	—	—	外国	Antibody Therapeutics	参考	無
3.3.62	—	Tolerability of hypertonic injectables. International Journal of Pharmaceutics 2015;490(1-2):308-315.	Wang W.	—	—	外国	International Journal of Pharmaceutics	参考	無
3.3.63	—	Development of high concentration protein biopharmaceuticals: The use of platform approaches in formulation development. Eur J Pharm Biopharm 2011;78(2)(Jun):208-12.	Warne NW.	—	—	外国	Eur J Pharm Biopharm	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.3.64	—	Peracetic acid oxidation of rhIL-11. Pharm Res 1993;10:S90.	Warne NW, Crowley TR, Kenley RA, et al.	—	—	外国	Pharm Res	参考	無
3.3.65	—	Injectability as a function of viscosity and dosing materials for subcutaneous administration. Int J Pharm 2019;554(Jan):376-86.	Watt RP, Khatri H, Dibble ARG.	—	—	外国	Int J Pharm	参考	無
3.3.66	—	Impact of glycation on antibody clearance. AAPS Journal 2015;17(1)(Jan):237-44.	Yang J, Primack R, Frohn M, et al.	—	—	外国	AAPS Journal	参考	無
3.3.67	—	Yarbrough M, Hodge T, Menard D, Jerome R, Ryczek J, Moore D, Baldus P, Warne N, Ohtake S. Edetate Disodium as a Polysorbate Degradation and Monoclonal Antibody Oxidation Stabilizer. J Pharm Sci. 2019 Apr;108(4):1631-1635. doi: 10.1016/j.xphs.2018.11.031. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30502482.	Yarbrough M, et al.	—	—	外国	J Pharm Sci.	参考	無
3.3.68	—	Characterization of therapeutic monoclonal antibodies reveals differences between in vitro and in vivo time-course studies. Pharm Res 2013;30(1)(Jan):167-78.	Yin S, Pastuskovas CV, Khawli LA, et al.	—	—	外国	Pharm Res	参考	無
3.3.69	—	Recombinase-mediated cassette exchange (RMCE) for monoclonal antibody expression in the commercially relevant CHOK1SV cell line. Biotechnology Prog 2015;31(6)(Nov/Dec):1645-56.	Zhang L, Inniss MC, Han S, et al.	—	—	外国	Biotechnology Prog	参考	無
3.3.70	—	Cysteine racemization on IgG heavy and light chains. Journal of Biological Chemistry 2013;288(48):34325-35.	Zhang Q, Flynn GC	—	—	外国	Journal of Biological Chemistry	参考	無
3.3.71	—	Zhou S, Zhang B, Sturm E, Teagarden DL, Schöneich C, Kolhe P, Lewis LM, Muralidhara BK, Singh SK. Comparative evaluation of disodium edetate and diethylenetriaminepentaacetic acid as iron chelators to prevent metal-catalyzed destabilization of a therapeutic monoclonal antibody. J Pharm Sci. 2010 Oct;99(10):4239-50. doi: 10.1002/jps.22141. PMID: 20737631.	Zhou S, et al.	—	—	外国	J Pharm Sci	参考	無
第 4 部　　非臨床試験報告書									
4.2　試験報告書									
4.2.1　薬理試験									
4.2.1.1　効力を裏付ける試験									
4.2.1.1.1	PF-06741086_[redacted]_072904	CHARACTERIZATION OF PF-06741086 BINDING TO HUMAN, MOUSE, RAT, RABBIT, AND CYNOMOLGUS MONKEY TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR BY SURFACE PLASMON RESONANCE	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	PF-06741086_[redacted]_121926	IN VITRO CHARACTERIZATION OF PF-06741086 BINDING TO THE K1, K2 AND K1K2 DOMAINS OF HUMAN TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR BY SURFACE PLASMON RESONANCE	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	PF-06741086_[redacted]_085202	CHARACTERIZATION OF PF-06741086 INHIBITORY ACTIVITY IN BIOCHEMICAL ASSAYS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.4	PF-06741086_[redacted]_142056	CHARACTERIZATION OF PF-06741086 IN NORMAL HUMAN WHOLE BLOOD USING THROMBOELASTOGRAPHY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	PF-06741086_[redacted]_123404	CHARACTERIZATION OF PF-06741086 IN NON-HEMOPHILIC PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.6	PF-06741086_[redacted]_135025	CHARACTERIZATION OF PF-06741086 IN HEMOSTATIC ASSAYS IN HEMOPHILIC PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.7	PF-06741086_[redacted]_122443	CHARACTERIZATION OF PF-06741086 ACTIVITY IN HEMOPHILIA HUMAN PLASMA IN COMBINATION WITH RECOMBINANT FACTOR VIIA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.8	PF-06741086_[redacted]_045123	CHARACTERIZATION OF PF-06741086 ACTIVITY INHUMAN HEMOPHILIA PLASMA IN COMBINATION WITH ACTIVATED PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.9	PF-06741086_[redacted]_103228	CHARACTERIZATION OF MARSTACIMAB ACTIVITYIN HUMAN HEMOPHILIA PLASMA INCOMBINATION WITH BYCLOT®	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.10	8299672	Characterization of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics of PF-06741086 After Intravenous and Subcutaneous Doses to Male Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.11	PF-06741086_[redacted]_135244	CHARACTERIZATION OF PF-06741086 IN MOUSE MODELS OF HEMOPHILIA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.1.1.12	PF-06741086_[redacted]_121321	CHARACTERIZATION OF PF-06741086 IN MOUSE INJURY MODELS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Cambridge, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.13	[redacted]MA086	10-DAY INTRAVENOUS INVESTIGATIVE STUDY OF PF-06741086 AND NOVOSEVEN RT IN MALE WISTAR HAN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Andover, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.14	[redacted]GR258	10-DAY SUBCUTANEOUS (ONCE WEEKLY) OR 3-DAY (TWICE DAILY) INTRAVENOUS INVESTIGATIVE STUDY OF PF-06741086 OR FACTOR VIII INHIBITOR BYPASSING ACTIVITY (FEIBA) IN MALE WISTAR HAN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.15	[redacted]GR075	10-DAY SUBCUTANEOUS (ONCE WEEKLY) OR 3-DAY (TWICE DAILY) INTRAVENOUS INVESTIGATIVE STUDY OF PF-06741086 OR BYCLOT® IN MALE WISTAR HAN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.2　副次的薬理試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3　安全性薬理試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2　薬物動態試験									
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書									
4.2.2.1.1	PF-06741086_[redacted]_154029	VALIDATION OF A LIGAND BINDING ASSAY FOR THE QUANTITATION OF PF-06741086 IN WISTAR-HANNOVER RAT K2 EDTA PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Andover, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2	PF-06741086_[redacted]_154029_LTS	LONG-TERM STABILITY OF PF-06741086 IN WISTAR-HANNOVER RAT K2 EDTA PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Andover, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.3	[redacted]0918[redacted]	Validation of an ELISA for the Quantitation of PF-06741086 in Wistar-Hannover Rat Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.4	PF-06741086_[redacted]_144013	VALIDATION OF A LIGAND-BINDING ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI- DRUG ANTIBODIES TO PF-06741086 IN WISTAR HANNOVER RAT PLASMA SAMPLES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Andover, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.5	[redacted]0183[redacted]	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the Detection of anti-PF-06741086 Antibodies in Wistar-Hannover Rat Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.6	PF-06741086_[redacted]_152858	VALIDATION OF A LIGAND BINDING ASSAY FOR THE QUANTITATION OF PF-06741086 IN CYNOMOLGUS MONKEY K2 EDTA PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Andover, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.7	PF-06741086_[redacted]_152858_LTS	LONG-TERM STABILITY OF PF- 06741086 IN CYNOMOLGUS MONKEY K2 EDTA PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Andover, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.8	15[redacted]28	THE VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-06741086 IN WISTAR-HANNOVER RAT K2EDTA PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.9	15[redacted]28-LTS	THE VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-06741086 IN WISTAR-HANNOVER RAT K2EDTA PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.10	PF-06741086_[redacted]_202227	VALIDATION OF A LIGAND-BINDING ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI- DRUG ANTIBODIES TO PF-06741086 IN CYNOMOLGUS MONKEY PLASMA SAMPLES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Andover, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2　吸収									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.3　分布									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4　代謝									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5　排泄									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7　その他の薬物動態試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3　毒性試験									
4.2.3.1　単回投与毒性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.2　反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	[redacted]MA067	8-DAY INTRAVENOUS OR SUBCUTANEOUS EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06741086 IN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Andover, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2	[redacted]MA070	8-DAY INTRAVENOUS OR SUBCUTANEOUS EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06741086 IN MONKEYS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Andover, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.3	20064198	A 3-Month Intravenous or Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study of PF-06741086 in Rats with a 6-Week Recovery Phase	[redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.4	20089324	A 6-Month Intravenous Bolus Injection Toxicity Study of PF-06741086 in Rats with a 6-Week Recovery Period	[redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.5	20062114	A 3-Month Intravenous or Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study of PF-06741086 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Week Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3　遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4　がん原性試験									
4.2.3.4.1　長期がん原性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3　その他の試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5　生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
4.2.3.5.1.1	00655204	A Fertility and Early Embryonic Development Study of PF-06741086 by Intravenous Injection in Male Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6　局所刺激性試験									
4.2.3.6.1	[redacted]GR324	1-DAY SUBCUTANEOUS INJECTION LOCAL TOLERANCE STUDY OF PF-06741086 IN WISTAR HAN RATS WITH A 1-WEEK RECOVERY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.6.2	[redacted]1518[redacted]（[redacted]GR324の複数場所試験）	BIOANALYTICAL REPORT FOR A 1-DAY SUBCUTANEOUS INJECTION LOCAL TOLERANCE STUDY OF PF-06741086 IN WISTAR HAN RATS WITH A 1-WEEK RECOVERY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7　その他の毒性試験									
4.2.3.7.1　抗原性試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2　免疫毒性試験									
4.2.3.7.2.1	[redacted]GR003	IN VITRO HUMAN C1Q AND FCR BINDING ASSAYS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Groton, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.2.2	[redacted]GR044	PF-06741086 IN VITRO HUMAN CYTOKINE RELEASE ASSAY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Groton, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4　依存性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.7　その他の試験									
4.2.3.7.7.1	IM2368P ([redacted]MA009)	A Preliminary Study to Establish the Immunohistochemical Staining Method for PF-06741086	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.2	20063771([redacted]MA087)	A Tissue Cross-Reactivity Study of PF-06741086 in Normal Human, Cynomolgus Monkey, and Wistar-Han Rat Tissues	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.3	[redacted]GR090	3-DAY INTRAVENOUS INVESTIGATIVE STUDY OF FACTOR EIGHT INHIBITOR BYPASSING ACTIVITY (FEIBA) IN MALE WISTAR HAN RATS	[redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Groton, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.3　参考文献									
4.3.1	—	FDA Written Response dated [redacted] 20[redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月	FDA，米国	外国	社内資料	参考	無
4.3.2	—	FDA response to Pfizer [redacted] dated [redacted] 20[redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月	FDA，米国	外国	社内資料	参考	無
4.3.3	—	PF-06741086 [redacted], [redacted], [redacted] 20[redacted] (PF-06741086_[redacted]-1-20[redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月	CHMP, EU	外国	社内資料	参考	無
4.3.4	—	[redacted] Meeting Written Responses [redacted] 20[redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月	FDA，米国	外国	社内資料	参考	無
4.3.5	—	PF-06741086 [redacted], [redacted], [redacted] 20[redacted] (PF-06741086_[redacted]-3-20[redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月	CHMP, EU	外国	社内資料	参考	無
4.3.6	—	[redacted] Meeting Memorandum of Meeting Minutes, [redacted] 20[redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月	FDA，米国	外国	社内資料	参考	無
4.3.7	—	CARCINOGENICITY ASSESSMENT FOR MARSTACIMAB	—	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer，米国	外国	社内資料	参考	無
4.3.8	—	[redacted] Meeting Briefing Document, [redacted] 20[redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月	FDA，米国	外国	社内資料	参考	無
4.3.9	—	[redacted] Meeting Preliminary Comments, [redacted] 20[redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月	FDA，米国	外国	社内資料	参考	無
4.3.10	—	[redacted], [redacted], 20[redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月	CHMP, EU	外国	社内資料	参考	無
4.3.11	—	EMA PIP Decision EMEA-002285-PIP02-19, 12 August 2020	—	2020年8月	CHMP, EU	外国	社内資料	参考	無
第5部　臨床試験報告書									
5.2　全臨床試験一覧表									
		全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3　試験報告書及び関連情報									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
5.3.1.1.1	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2.1	B7841009	A Phase 1, Open-Label, Randomized, 4-Period, 2 Sequence, Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Marstacimab (PF-06741086) Prefilled Syringe Device and Prefilled Pen Device Following Subcutaneous Administration in Healthy Adult Male Participants	—	2021年3月30日～2021年11月22日	ベルギー	外国	—	評価	有
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	B7847001	The Validation of an ECL Method for the Detection of Anti-PF-06741086 Antibodies in Sodium Citrate Human Plasma	—	2016年7月26日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.2	B7847003	The Validation of an ECL Method for the Determination of Anti-PF-06741086 Antibodies in Sodium Citrate Human Plasma	—	2018年5月14日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.3	B7847004	The Validation of a Competitive Ligand-Binding Assay for the Detection of Neutralizing antidrug Antibodies to PF-06741086 in Sodium Citrate Human Plasma	—	2018年1月19日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.4	B7847007	The Validation of an ECL Method for the Determination of Anti-PF-06741086 Antibody in Human Sodium Citrate Plasma	—	2021年8月27日	米国	外国	—	参考	無
	B7847007	The Validation of an ECL Method for the Determination of Anti-PF-06741086 Antibody in Human Sodium Citrate Plasma Amendment 1	—	2021年8月30日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.5	B7847009	The Validation of an ECL Method for the Determination of Anti-PF-06741086 Antibodies in Human Sodium Citrate Plasma	—	2023年8月18日	中国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.6	B7847010	The Validation of an ECL Method for the Determination of Neutralizing Anti-PF-06741086 Antibodies in Sodium Citrate Human Plasma	—	2023年8月18日	中国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.7	B7848001	The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Sodium Citrate Human Plasma	—	2016年8月10日	米国	外国	—	参考	無
	B7848001	The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Sodium Citrate Human Plasma Addendum 1	—	2017年5月24日	米国	外国	—	参考	無
	B7848001	The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein (TFPI) in Sodium Citrate Human Plasma Addendum 2	—	2021年1月15日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.8	B7849001	The Validation of an ECL Assay Method for the Determination of PF-06741086 in Sodium Citrate Human Plasma	—	2016年6月29日	米国	外国	—	参考	無
	B7849001	The Validation of an ECL Assay Method for the Determination of PF-06741086 in Sodium Citrate Human Plasma Amendment 1	—	2018年12月10日	米国	外国	—	参考	無
	B7849001	The Validation of an ECL Assay Method for the Determination of PF-06741086 in Sodium Citrate Human Plasma Amendment 2	—	2023年7月3日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.9	B7849002	The Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Determination of PF-06741086 in Human Sodium Citrate Human Plasma	—	2022年4月1日	中国	外国	—	参考	無
	B7849002	The Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Determination of PF-06741086 in Human Sodium Citrate Human Plasma Amendment 1	—	2023年7月14日	中国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.10	112934	Validation of a Ligand-Binding Assay for the Detection of Anti-PF-06741086 Neutralizing Antibodies in Human Plasma (NA Citrate) Samples	—	2017年7月28日	米国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.11	B7841005	The Determination of Anti-PF-06741086 Antibodies in Sodium Citrate Human Plasma Samples by an ECL Method from Pfizer Clinical Protocol B7841005 (Bioanalytical Report)	—	2023年8月18日	中国	外国	—	参考	無
5.3.1.4.12	B7841007	The Determination of Anti-PF-06741086 Antibodies in Human Sodium Citrate Plasma Samples by ECL from Pfizer Clinical Protocol B7841007 (Interim Bioanalytical Study Report)	—	2023年7月11日	米国	外国	—	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.1.4.13	B7841007	The Determination of Neutralizing Anti-PF-06741086 Antibodies in Human Sodium Citrate Plasma Samples by ECL from Pfizer Clinical Protocol B7841007 (Interim Bioanalytical Study Report)	—	2023年7月11日	米国	外国	—	参考	無
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	B7841001	A Randomized, Double-Blind, Sponsor-Open, Placebo-Controlled, Single Intravenous or Subcutaneous Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PF-06741086 in Healthy Subjects and an Open-Label Evaluation in Healthy Japanese Subjects	—	2015年8月[redacted]日～2016年7月[redacted]日	ベルギー	外国	—	評価	有
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2.1	B7841010	A Phase 1, Single-Arm, Open-Label, Non-Randomized, Non-Controlled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of a Single Subcutaneous Dose of PF-06741086 in Chinese Adult Participants With Severe Hemophilia	—	2021年4月16日～2021年8月10日	中国	外国	—	評価	無
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021	Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of PF-06741086	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	—	—	参考	有
5.3.3.5.2	PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment	Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of marstacimab	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	—	—	参考	有
5.3.3.5.3	PMAR-EQDD-B784a-DP4-1694-Amendment2	Comparison of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PF-06741086 (marstacimab) between Japanese, other East-Asian and non-East Asian Patients in Phase 3 study (B7841005)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	—	—	参考	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	B7841002	A Multicenter, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Subcutaneous or Intravenous PF-06741086 in Subjects with Severe Hemophilia	—	2017年3月8日～2018年12月3日	チリ，クロアチア，ポーランド，南アフリカ，スイス，米国	外国	—	評価	有
5.3.5.2.2	B7841003	A Multicenter, Open‑Label Study to Evaluate the Long‑Term Safety, Tolerability and Efficacy of Subcutaneous PF‑06741086 in Subjects With Severe Hemophilia	—	2018年5月30日～2020年8月5日	ブラジル，チリ，クロアチア，フランス，ポーランド，南アフリカ，スペイン，スイス，米国	外国	—	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.5.2.3	B7841005	An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis	—	2020年3月9日～2023年4月[redacted]日（データカットオフ日）	ブルガリア，カナダ，中国，クロアチア，フランス，香港，インド，イタリア，日本，韓国，メキシコ，オマーン，ロシア，サウジアラビア，セルビア，南アフリカ，スペイン，トルコ，米国	国内及び外国	—	評価	有
	B7841005	B7841005 Submission Narratives	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.2.4	B7841007	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Marstacimab Prophylaxis in Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors	—	2021年11月17日～2023年3月[redacted]日（データカットオフ日）	カナダ，クロアチア，フランス，香港，インド，日本，韓国，メキシコ，オマーン，セルビア，スペイン，台湾，トルコ，米国	国内及び外国	—	評価	有
	B7841007 Substudy	Marstacimab Open-Label, Single Arm Prefilled Pen Substudy of Protocol B7841007	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	香港，インド，韓国，トルコ	外国	—	評価	有
	B7841007	B7841007 Submission Narratives	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.2.5	—	B7841008 Protocol Amendment 3	—	—	—	—	—	—	—
	—	B7841008 Statistical Analysis Plan v2.0	—	—	—	—	—	—	—
	—	B7841008 Summary of Clinical Safety Appendix 2	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1	—	Summary of Clinical Efficacy Appendix	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.3.2	—	Patient-Reported Outcome (PRO) Evidence Dossier	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.3.3	—	eDiary Dossier	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.3.4	—	Summary of Clinical Safety Appendix	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.3.5	—	Integrated Summary of Immunogenicity	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	B7841002, B7841003, B7841005, B7841007, B7841007 Substudy	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	—	—
5.3.7.2	B7841002, B7841003, B7841005, B7841007, B7841007 Substudy	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	—	—
5.3.7.3	B7841002, B7841003, B7841005, B7841007, B7841007 Substudy	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	—	—
5.4　参考文献									
5.4.1	—	Hemophilia: in review.	Zimmerman B, Valentino LA.	—	—	外国	Pediatr Rev	参考	無
5.4.2	—	Biology of tissue factor pathway inhibitor.	Wood JP, Ellery PER, Maroney SA, et al.	—	—	外国	Blood	参考	無
5.4.3	—	Tissue factor pathway inhibitor: structure-function.	Broze GJ, Girard TJ.	—	—	外国	Front Biosci	参考	無
5.4.4	—	Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.	White GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al.	—	—	外国	Thromb Haemost	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.5	—	Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH.	Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al.	—	—	外国	J Thromb Haemost	参考	無
5.4.6	—	WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition.	Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al.	—	—	外国	Haemophilia	参考	無
5.4.7	—	Report on the Annual Global Survey 2021.	World Federation of Hemophilia.	—	—	外国	—	参考	無
5.4.8	—	Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres.	Soucie JM, Miller CH, Dupervil B, et al.	—	—	外国	Hemophilia	参考	無
5.4.9	—	Hemophilia: Data & statistics on hemophilia. Last reviewed August 2022.	US CDC.	—	—	外国	—	参考	無
5.4.10	—	Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries.	Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al.	—	—	外国	Ann Intern Med	参考	無
5.4.11	—	血液凝固異常症全国調査 令和5年度報告書.	エイズ予防財団.	—	—	国内	—	参考	無
5.4.12	—	Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia.	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al.	—	—	外国	N Engl J Med	参考	無
5.4.13	—	Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART).	Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al.	—	—	外国	J Thromb Haemost	参考	無
5.4.14	—	Modern haemophilia care.	Berntorp E, Shapiro AD.	—	—	外国	Lancet	参考	無
5.4.15	—	Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B.	Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al.	—	—	外国	N Engl J Med	参考	無
5.4.16	—	Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia.	Lambert T, Benson G, Dolan G, et al.	—	—	外国	Ther Adv Hematol	参考	無
5.4.17	—	Extended half-life recombinant products in haemophilia clinical practice - Expectations, opportunities and challenges.	Chowdary P.	—	—	外国	Thromb Res	参考	無
5.4.18	—	Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres.	Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, et al.	—	—	外国	Haemophilia	参考	無
5.4.19	—	Altuviiio USPI. March 2023.	Bioverativ Therapeutics Inc.	—	—	外国	—	参考	無
5.4.20	—	エフアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え），審査報告書（2023年8月）.	医薬品医療機器総合機構.	—	—	国内	—	参考	無
5.4.21	—	エミシズマブ（遺伝子組換え），審査報告書（2018年2月）.	医薬品医療機器総合機構.	—	—	国内	—	参考	無
5.4.22	—	エミシズマブ（遺伝子組換え），審査報告書（2018年11月）.	医薬品医療機器総合機構.	—	—	国内	—	参考	無
5.4.23	—	エミシズマブ（遺伝子組換え），審査報告書（2022年5月）.	医薬品医療機器総合機構.	—	—	国内	—	参考	無
5.4.24	—	コンシズマブ（遺伝子組換え），審査報告書（2023年7月），審査報告書（2024年4月）.	医薬品医療機器総合機構.	—	—	国内	—	参考	無
5.4.25	—	BeneFIX SmPC. Union Register of medicinal products for human use. Decision number C(2021)7004 (final) 22 September 2021.	European Medicines Agency.	—	—	外国	—	参考	無
5.4.26	—	Extending half-life in coagulation factors: where do we stand?	Lillicrap D.	—	—	外国	Thromb Res	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.27	—	The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia.	Ljung R.	—	—	外国	Br J Haem	参考	無
5.4.28	—	Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A.	Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al.	—	—	外国	N Engl J Med	参考	無
5.4.29	—	The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review.	Wight J, Paisley S.	—	—	外国	Haemophilia	参考	無
5.4.30	—	Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France.	Sultan Y. French Hemophilia Study Group.	—	—	外国	Thromb Haemost	参考	無
5.4.31	—	The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation.	Hay CRM, Brown S, Collins PW, et al.	—	—	外国	Br J Haematol	参考	無
5.4.32	—	The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO).	Hay CRM, Baglin TP, Collins PW, et al.	—	—	外国	Br J Haematol	参考	無
5.4.33	—	Hemlibra USPI. October 2018.	Genentech, Inc.	—	—	外国	—	参考	無
5.4.34	—	Fitusiran prophylaxis in severe haemophilia without inhibitors.	Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT.	—	—	外国	Lancet Haematol	参考	無
5.4.35	—	血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2019年補遺版　ヘムライブラ（エミシズマブ）使用について.	血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会.	—	—	国内	血栓止血誌	参考	無
5.4.36	—	Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies.	Coppola A, Franchini M, Makris M, et al.	—	—	外国	Haemophilia	参考	無
5.4.37	—	Treatment-induced hemophilic thrombosis?	Kaczmarek R, Herzog RW.	—	—	外国	Mol Ther	参考	無
5.4.38	—	Non-factor therapies for bleeding disorders: a primer for the general haematologist.	Swan D, Mahlangu J, Thachil J.	—	—	外国	EJHaem	参考	無
5.4.39	—	Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.	Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al.	—	—	外国	Lancet	参考	無
5.4.40	—	Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran.	Young G, Lenting PJ, Croteau SE, et al.	—	—	外国	Res Pract Thromb Haemost	参考	無
5.4.41	—	Fitusiran in haemophilia: a breakthrough drug with many unknowns.	Peyvandi F, Garagiola I, Abbattista M.	—	—	外国	Lancet	参考	無
5.4.42	—	Befovacimab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody: early termination of the multiple-dose, dose-escalating Phase 2 study due to thrombosis.	Mancuso ME, Ingham SJM, Kunze M.	—	—	外国	Haemophilia	参考	無
5.4.43	—	Phase 3 trial of concizumab in hemophilia with inhibitors.	Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al.	—	—	外国	N Engl J Med	参考	無
5.4.44	—	Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both.	Woodcock J, LaVange LM.	—	—	外国	N Engl J Med	参考	無
5.4.45	—	Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. Draft Guidance for Industry. December 2019.	Draft Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	—	—	外国	—	参考	無
5.4.46	—	Hemlibra SmPC. Union Register of medicinal products for human use. Decision number C(2023)671 (final), 23 January 2023.	European Medicines Agency.	—	—	外国	—	参考	無
5.4.47	—	Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A.	von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al.	—	—	外国	N Engl J Med	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.48	—	Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	—	—	外国	—	参考	無
5.4.49	—	The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-focused drug development initiative hemophilia A, hemophilia B, von Willebrand Disease and other heritable bleeding disorders.	FDA.	—	—	外国	—	参考	無
5.4.50	—	Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years.	Zanon E, Pasca S.	—	—	外国	Blood Transfus	参考	無