

審議結果報告書

令和 8 年 7 月 28 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヒムペブジ皮下注150mgペン
[一 般 名] マルスタシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 7 年12月10日

[審 議 結 果]

令和 8 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の血液凝固第 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に係る再審査期間は 10 年、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に係る再審査期間は残余期間（令和 14 年 12 月 26 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 8 年 7 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン
[一 般 名] マルスタシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 12 月 10 日¹⁾
[剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にマルスタシマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R4 薬）第 533 号、令和 4 年 2 月 25 日付け薬生薬審発 0225 第 10 号）²⁾
[審査担当部] ワクチン等審査部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の先天性血友病患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

（取消線部削除）

[用法及び用量]

通常、12 歳以上かつ体重 ~~25~~ 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 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。なお、体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与できる。

（下線部追加、取消線部削除）

¹⁾ 同日に、①既承認の内容に、インヒビターを保有する先天性血友病患者に係る効能・効果及び用法・用量を追加する新効能・新用量医薬品としての申請と、②既承認の内容に、体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者に係る用法・用量を追加する新用量医薬品としての申請がなされたが、審査中に②は①にまとめられたことから、②の申請は取下げられた。

²⁾ 指定された効能・効果は「インヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子欠乏患者の出血傾向の抑制」であり、申請内容のうちインヒビターを保有しない先天性血友病患者に係る部分は指定の対象外である。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 6 月 10 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン

[一 般 名] マルスタシマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] ①②令和 7 年 12 月 10 日³⁾

[剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にマルスタシマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果⁴⁾]

~~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

(取消線部削除)

[申請時の用法・用量⁴⁾]

通常、12 歳以上かつ体重 ~~25~~ 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 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。なお、体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与できる。

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料 及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料 及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料 及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料 及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料 並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的 有効性及び臨床的安全性に関する資料 並びに機構における審査の概略	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	33
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	33

³⁾ ①既承認の内容に、インヒビターを保有する先天性血友病患者に係る効能・効果及び用法・用量を追加する新効能・新用量医薬品としての申請

②既承認の内容に、体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者に係る用法・用量を追加する新用量医薬品としての申請

⁴⁾ ①及び②の両方の申請内容を反映した効能・効果及び用法・用量を示す。

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

血友病（血液凝固第 VIII 因子欠乏症（HA）及び血液凝固第 IX 因子欠乏症（HB））は、FVIII 又は FIX の量的低下又は質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。血友病患者に対する基本的な止血治療は、FVIII 製剤又は FIX 製剤を用いた血液凝固因子の補充であるが、一部の患者には投与された FVIII や FIX に対するインヒビターが出現し、FVIII 製剤や FIX 製剤の止血効果が著しく低下し止血が困難となる場合がある。インヒビターを保有する血友病患者の出血時における止血治療には、FVIII や FIX を迂回する血液凝固反応により止血を達成するバイパス止血製剤が用いられ、rFVIIa 製剤、aPCC 製剤及び FVIIa/FX 製剤が承認されている。また、重症患者では出血頻度を減らすこと（出血傾向の抑制）等を目的に、治療薬の定期的な投与が実施されている。インヒビターを保有する血友病患者に定期投与される医薬品としては、aPCC 製剤及び FVIIa/FX 製剤に加え、組織因子経路インヒビター（TFPI）に結合するヒト化モノクローナル抗体のコンシズマブ製剤、抗 FIXa/FX ヒト化二重特異性モノクローナル抗体のエミシズマブ製剤（HA のみ）が承認されている。

本剤は、TFPI に結合する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体製剤であり、外因系凝固反応を抑制する TFPI に結合することにより TFPI の FXa に対する阻害活性を低下させ、その結果産生される FXa がトロンビン生成を促進し止血が達成される。この作用機序のため、本剤には血友病患者で欠乏する血液凝固因子の種類（FVIII 又は FIX）やインヒビターの有無に依存しない効果が期待され、インヒビターの有無を問わず血友病患者を対象に開発が進められている。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」を効能・効果として、2024 年 12 月に「12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者」に対する用法・用量が承認されている。

今般、インヒビターを保有する血友病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B7841005 試験）、インヒビター非保有及び保有いずれの血友病患者も対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B7841008 試験）等の成績に基づき、「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」に係る効能・効果の追加及び既承認効能・効果も含め用法・用量を「12 歳以上かつ体重 25 kg 以上」とするための製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。本剤は 2026 年 5 月現在、米国、欧州等の 58 の国又は地域で承認されており、「インヒビターを保有する先天性血友病患者」に係る効能追加について、欧州においては 2026 年 5 月に承認済み、米国では 2026 年 5 月現在で審査中である。また、本剤のインヒビター非保有及び保有の先天性血友病に係る小児開発計画は、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、PMDA の対面助言（対面助言番号：██████）において確認済みである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、エミシズマブ製剤との相互作用を検討した薬力学的薬物相互作用試験の成績が提出された。申請者は、当該試験成績から、HA 患者においてエミシズマブ製剤から本剤へ切り替えることについて特段の懸念は示唆されていないと考察している。

3.1 薬力学的薬物相互作用試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト血漿におけるエミシズマブ製剤との相互作用 (CTD 4.2.1.1.1)

インヒビター保有又は非保有の HA 患者由来の血漿を用いて、本薬とエミシズマブ製剤との併用によるトロンビン生成増加への影響が評価された。両者を併用した際の最大トロンビン生成量は、本薬を単独で添加した場合と比較して相加的な増加が認められたが、ヒト正常血漿を用いた試験で報告されている範囲内であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるが、新たな資料として、雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (FEED 試験) 並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (EFD 試験) 成績が提出された。なお、これらはいずれも生殖発生毒性試験であることから、「5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略」の項には、「5.4 生殖発生毒性試験」及び「5.R 機構における審査の概略」のみを記載する。

5.4 生殖発生毒性試験

妊娠可能な女性を組入れ可能とする海外臨床試験を実施するために、雌ラット FEED 試験並びにラット及びウサギ EFD 試験が実施された (表 1)。

雌ラット FEED 試験では、親動物の一般毒性及び生殖能並びに初期胚発生に影響は認められず、無毒性量は 120 mg/kg/週と判断された。

ラット EFD 試験では、180 mg/kg/回群で骨格奇形 (胸椎椎体の半椎体)、骨格変異 (中足骨の未骨化、完全過剰肋骨、前仙椎 27 個、頬骨弓の癒合) 及び胚・胎児致死 (着床後胚損失増加) が認められ、本薬の投与に起因した発生毒性と判断された。ラットの胚・胎児発生に関する無毒性量は 60 mg/kg/回と判断された。ウサギ EFD 試験では、胚・胎児発生に影響は認められず、無毒性量は 125 mg/kg/回と判断された。ラット及びウサギ EFD 試験の無毒性量を反復投与した時の本薬の AUC_{0-168h} はそれぞれ 39,400 $\mu g \cdot h/mL$ 及び 291,000 $\mu g \cdot h/mL$ であり、本薬 300 mg をヒトに週 1 回皮下投与した時の臨床曝露量⁵⁾ (AUC_{tau} : 9,146 $\mu g \cdot h/mL$) のそれぞれ約 4.3 倍及び約 32 倍であった。

⁵⁾ 海外第 1 b/II 相試験 (B7841002 試験) において、先天性血友病患者に本薬 300 mg を週 1 回皮下投与したときの Day 29 における AUC_{tau} (本薬 300 mg が週 1 回投与されたコホート 1 及び 4 を併合した成績、令和 6 年 11 月 25 日付け「ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン」審査報告書参照)

表 1 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週又は mg/kg/回)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雌ラット (Wistar Han)	静脈内	交配 14 日前 ～ 妊娠 6 日 (1 回/週)	0 ^{a)} 、20、 60、120 (mg/kg/週)	親動物：なし 生殖能：なし 初期胚発生：なし	親動物（一般毒性）：120 親動物（生殖能）：120 初期胚発生：120	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Wistar Han)	静脈内	妊娠 6 日 及び 妊娠 12 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、20、 60、180 (mg/kg/回)	母動物 瀕死動物：180（1 例）、 多量の赤色分泌物を伴う 180：着床後胚損失高値（関連変化として、生存胎児数低値、子宮重量低値、体重・体重増加量低値、外陰部赤色分泌物） 胚・胎児発生 180：骨格奇形（胸椎椎体の半椎体）、骨格変異（中足骨の未骨化など）	母動物：180 胚・胎児発生：60 ^{b)}	4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 7 日 及び 妊娠 14 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、 40、125 (mg/kg/回)	母動物 なし 胚・胎児発生 なし	母動物：125 胚・胎児発生：125	4.2.3.5.2.3

a) 溶媒：20 mmol/L ヒスチジン、85 mg/mL ショ糖、0.05 mg/mL EDTA ニナトリウム、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 含有水溶液（pH 5.8）

b) 60 mg/kg/回群の 1 胎仔に、外表異常（開眼、上顎及び下顎の低形成、鼻孔閉鎖並びに小舌等の顎顔面領域の異常に加え、全脊椎裂及び脊柱側弯、さらに眼部隆起欠如、羊水過多及び体幹短縮）、内臓異常（大動脈弓拡張及び横隔膜ヘルニア）、骨格異常（頸椎、胸椎及び腰椎における半椎体を含め、過剰頸椎弓、頭蓋骨の欠損（前頭骨、頭頂間骨、上後頭骨）、肋骨欠損、胸椎弓の癒合、上腕骨の屈曲、骨の形態異常（鼻骨、口蓋骨、椎弓等）及び小上顎）が認められた。単一胎児に限定した変化であり、同腹児或いは同群の他胎児に同様又は関連する所見は認められなかったことから、本薬投与との関連性は低く、自然発生性変化と判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 胚・胎児への影響について

機構は、ラット EFD 試験で認められた胚・胎児への影響（5.4 項参照）について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

ラット EFD 試験において、胚・胎児致死（着床後胚損失増加）並びに骨格奇形（胸椎椎体の半椎体）及び骨格変異（中足骨の未骨化、完全過剰肋骨、前仙椎 27 個、頬骨弓の癒合）が認められた。胚・胎児致死（着床後胚損失増加）については、TFPI の胎児組織及び胎盤組織における発現並びに妊娠期間中の胎児血中における TFPI の存在（Blood 1996; 88: 900-6）に加え、TFPI による母体－胎児界面における抗凝固能維持（Early Hum Dev 2000; 59: 77-84）や浸潤性栄養膜細胞の発生制御（Proc Natl Acad Sci USA 2021; 118: e2111267118）、胚致死性である TFPI ノックアウトマウス（TFPI^{-/-}）の血管新生への関与（Blood 1997; 90: 944-51）の可能性が示唆されているとの知見を踏まえると、本薬の薬理作用が胚・胎児致死に関与した可能性がある。骨格奇形として認められた椎体の半椎体は、初期胚発生におけるパターンニング異常に起因した代表的な構造異常の一つであり、椎体の片側が形成不全となることで楔状の椎体が形成される先天性椎体奇形である。なお、胚・胎児発生期における TFPI 阻害と骨格奇形との関連を示す知見は得られておらず、TFPI の椎体形成への関与を示唆するデータはないが、本薬投与に関連した母動物毒性は認められず、本薬の二次的影響で生じた可能性は低いことから、現時点では本薬の作用機序に基づく発現の可能性は否定できない。具体的な発現機序は明らかではないが、ラット EFD 試験で認められた骨格奇形（胸椎椎体の半椎体）の結果から、本薬は催奇形性に係る潜在的なリスクを有すると考える。

一方、本薬はヒト IgG1 に由来するモノクローナル抗体であり、一般的に、ウサギ及び非ヒト霊長類並びにヒトの器官形成終了時点における IgG の胎盤移行は概して低く、ラットでは高いことが知られている（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2013; 98: 459-85）。EFD 試験では、ラットにおいて臨床曝露量の 17 倍に相当する投与（180 mg/kg/回）で胚・胎児致死、骨格奇形等が認められたのに対し、ラットと比較してヒトに類似した時期に IgG の胎盤移行が生じるウサギでは臨床曝露量の 32 倍に相当する投与（125 mg/kg/回）においても胚・胎児発生に係る影響は認められなかった。以上の知見から、本薬の妊娠期間を通じた胎盤移行の動物種差が、ラットとウサギの EFD 試験成績の差異の一因になっている可能性があり、さらに抗体医薬品のヒトにおける胎盤移行性の特徴を踏まえると、本薬がヒトに対して胚・胎児毒性を誘発するリスクは低いと考える。

現行の添付文書では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し、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旨を、妊娠する可能性のある女性に対し、本剤投与中及び最終投与後 1 カ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を要する旨を注意喚起している。これまでに検討した内容から、本剤がヒトに対して胚・胎児毒性を誘発するリスクは低いと考えるものの、妊婦への本剤投与により胎児に有害影響を及ぼすかどうかは明らかでないため、添付文書に今回得られたラット EFD 試験成績を追記した上で、引き続き同様の内容を注意喚起することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は電気化学発光法により測定され、定量下限は 100 ng/mL であった。血漿中総 TFPI 濃度は LC-MS/MS 法⁶⁾により測定され、定量下限は 10 ng/mL であった。本薬に対する ADA 及び中和抗体は、電気化学発光法により検出された。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1：B7841005 試験、CTD 5.3.5.2.2：B7841007 試験）の成績、母集団薬物動態（PPK）解析結果等が提出された。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1：B7841005 試験、実施期間：2020 年 3 月～2025 年 4 月（インヒビター保有コホート））

12 歳以上 75 歳未満のインヒビターを保有する重症 HA（FVIII 活性＜1%）又は中等症～重症 HB（FIX 活性≤2%）の男性患者 51 例を対象に、初回投与として本薬 300 mg、以降は本薬 150 mg（増量基準⁷⁾を満たした被験者は 300 mg に増量可能とされた）を週 1 回反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度及び主な PD パラメータは、表 2 のとおりであった。

⁶⁾ 総 TFPI（本薬への結合型及び非結合型を含む）は、本薬と非競合的なビオチン標識抗 TFPI 抗体及びストレプトアビジン電磁ビーズを用いてヒト血漿から捕捉された。その後、標準的なタンパク質還元、アルキル化及び変性処理後、トリプシンによるタンパク質分解が実施され、この手順により生成される特徴的なペプチド断片を LC-MS/MS で測定することにより総 TFPI 濃度が定量された。

⁷⁾ 6 カ月間の本薬投与及び本薬投与期 Day 180 の来院完了後で、①体重 50 kg 以上、②6 カ月間に rFVIIa 製剤、aPCC 製剤又は FVIIa/FX 製剤により治療された自然出血（非外傷性であり、関節出血、重度の軟部組織／筋肉内の出血又はその他の部位の出血を含む）が 2 回以上ある。

表2 インヒビターを保有する血友病患者における本薬反復皮下投与時の血漿中本薬濃度及びPDパラメータ（本薬投与期）

投与量	BL	Day 7	Day 28	Day 60	Day 120	Day 180	Day 240	Day 300	Day 360
血漿中本薬濃度 (μg/mL)									
150 mg	※ [49]	11.17 (47) [49]	10.35 (67) [48]	13.84 (60) [43]	13.37 (69) [50]	11.84 (95) [26]	13.88 (70) [46]	15.10 (45) [44]	12.85 (61) [37]
300 mg							36.70 [1]	34.49 (22) [4]	34.64 (44) [4]
総 TFPI 濃度 (ng/mL)									
150 mg	127.9 (22) [51]	209.3 (37) [49]	—	292.1 (40) [43]	291.4 (44) [50]	304.2 (42) [22]	284.4 (43) [48]	281.2 (42) [45]	272.8 (51) [43]
300 mg							483.0 [1]	418.7 (16) [4]	406.8 (21) [4]
最大トロンビン生成量 (nmol)									
150 mg	10.3 (71) [47]	60.8 (52) [42]	—	58.2 (58) [41]	50.9 (71) [47]	48.6 (51) [21]	46.2 (72) [44]	47.6 (63) [44]	48.9 (73) [40]
300 mg							80.9 [1]	32.3 (112) [4]	34.8 (122) [4]

幾何平均値（幾何 CV%） [例数]、BL：ベースライン、—：測定なし、1 例の場合は個別値

※全測定データが定量下限未満のため、解析が実施されていない。

6.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1)

初回申請時に提出された PPK 解析モデル（令和 6 年 11 月 25 日付け「ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン」審査報告書参照）に国際共同第Ⅲ相試験（B7841005 試験及び B7841008 試験）で得られた本薬の薬物動態データが追加され（合計 287 例⁹⁾の血漿中本薬濃度（2,862 点）及び総 TFPI 濃度（2,257 点）、モデルが更新された（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.5.0）。共変量として新たに CL 及び V_c に対するインヒビターの有無がフルモデル法により検討され、いずれも最終モデルに組み込まれた。

最終モデルに基づく検討の結果、被験者（健康成人又は血友病患者）、ADA の発現の有無、肝機能（正常又は軽度低下）、人種（アジア又は非アジア人）、腎機能（正常又は軽度低下）、血友病型及びインヒビターの有無に関して、本薬の PK に臨床的に意味のある差は認められなかった。なお、申請者は、12 歳以上 18 歳未満の患者における本薬の CL (L/h) 及び V_c (L) の幾何平均値は 18 歳以上の患者と比較してそれぞれ約 19%、35%低いと推定されるが、体重で調整した 12 歳以上 18 歳未満の患者の CL (L/h/kg) は 18 歳以上の患者に比べて約 8%高く、体重で調整した 12 歳以上 18 歳未満の患者の V_c (L) は 18 歳以上の患者に比べて約 14%低いと推定されたことを踏まえると、この違いは主に体重によるものであると説明している。

また、PKPD 解析モデルは E_{max} モデルにより記述され、最大トロンビン生成量に対する本薬の最大効果 (E_{max})、 E_{max} の 50% の効果を示す遊離 TFPI 濃度、ベースラインにおける最大トロンビン生成量、PPK 解析モデルに基づき推定された遊離 TFPI 濃度がモデルパラメータとされた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK 及び PD における民族差について

申請者は、本薬の PK 及び PD における民族差について、以下のように説明している。

日本人及び外国人血友病患者における本薬の PK について、PPK 解析（6.3 項参照）を用い、B7841005 試験（インヒビター保有コホート）において本薬 300 mg 負荷投与後に本薬 150 mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における日本人、東アジア人（日本人を除く）及び非東アジア人の 18 歳以上の患者の曝露量 (C_{max} 及び AUC) を推定したところ表 3 のとおりであった。各パラメータの分布は民族間で

⁹⁾ 被験者背景（血友病型：健康被験者 63 例、HA 178 例、HB 46 例、人種：白人 145 例、黒人 28 例、アジア人 110 例、不明 4 例、ADA：陽性 63 例、陰性 224 例、腎機能：正常 236 例、軽度低下 50 例、中等度低下 1 例、肝機能：正常 267 例、軽度低下 20 例）

重なっており民族間に明確な違いはなく、また、日本人 1 例のパラメータは他の民族の中央値付近の数値であった。

表 3 B7841005 試験に参加した被験者（インヒビター保有コホート、18 歳以上）の定常状態における本薬曝露量の推定値

民族（体重）	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)
日本人 (57.5 kg)	1	26.5	3,840
東アジア人（日本人を除く） (62.0 [45.5, 97.0] kg)	14	18.5 [2.23, 47.2]	2,660 [329, 7,600]
非東アジア人 (61.0 [38.4, 95.5] kg)	19	18.4 [0.937, 50.0]	2,750 [91.0, 7,750]

中央値 [範囲]、1 例の場合は個別値

同様に、PD パラメータについては表 4 のとおりであり、総 TFPI 濃度の推移に民族間で明確な違いは認められなかった。最大トロンビン生成量の推移は、東アジア人と非東アジア人で概ね同程度であったが、Day 240 以降で東アジア人の方が高値となる傾向が認められた。この原因は不明であるものの、日本人も含め各時点での値の分布は民族間でほぼ重なっており、臨床的に意味のある差はないと考える。

以上より、日本人及び外国人のインヒビターを保有する 18 歳以上の血友病患者に本薬を投与した際の PK 及び PD に臨床問題となる違いはないと考える。

表 4 B7841005 試験に参加した被験者（インヒビター保有コホート、18 歳以上）における PD パラメータ

民族	BL	Day 7	Day 60	Day 120	Day 240	Day 360
総 TFPI 濃度 (ng/mL)						
日本人	160 (1)	—	285 (1)	294 (1)	311 (1)	254 (1)
東アジア人 （日本人を除く）	129 [83.4, 194] (14)	198.5 [87.8, 288] (14)	254 [140, 497] (9)	241.5 [94.0, 574] (14)	263.5 [141, 474] (14)	240 [95.0, 444] (13)
非東アジア人	135 [75.5, 214] (19)	231 [140, 420] (19)	287 [110, 460] (17)	296 [149, 500] (18)	285.5 [94.8, 500] (18)	261 [91.4, 572] (16)
最大トロンビン生成量 (nmol)						
日本人	—	18.8 (1)	17.9 (1)	14.7 (1)	16.5 (1)	26.6 (1)
東アジア人 （日本人を除く）	9.7 [2.8, 17.0] (14)	60.6 [22.4, 141.2] (13)	69.9 [35.0, 101.7] (9)	57.3 [29.8, 94.4] (14)	62.1 [46.0, 105.5] (13)	71.5 [44.3, 137.0] (13)
非東アジア人	11.7 [4.5, 26.8] (16)	71.0 [31.0, 131.6] (15)	76.5 [11.5, 112.2] (15)	69.5 [6.0, 180.4] (17)	52.3 [8.0, 106.5] (16)	58.1 [6.4, 127.9] (15)

中央値 [範囲]（例数）、1 例の場合は個別値、BL：ベースライン、—：測定なし

機構は、検討された例数は限られているため、日本人と外国人の PK 及び PD の類似性を明確に結論付けることは困難であるが、インヒビターを保有しない血友病患者（令和 6 年 11 月 25 日付け「ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン」審査報告書参照）と同様に、インヒビターを保有する血友病患者を対象とした臨床試験において、日本人と外国人の PK 及び PD に顕著な違いは認められていないことから、本邦から参加した国際共同試験成績を本薬の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、臨床薬理の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

6.R.2 12 歳以上 18 歳未満の患者における PK 及び PD について

申請者は、12 歳以上 18 歳未満の患者における本薬の PK 及び PD について、以下のように説明している。

B7841005 試験（インヒビター保有コホート）において本薬 300 mg 負荷投与後に本薬 150 mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中本薬濃度（中央値）は、18 歳以上の被験者で 11～17 µg/mL、12 歳以上 18 歳未満の被験者で 19～24 µg/mL であった。また、PPK 解析（6.3 項参照）を用い、B7841002 試験、B7841003 試験（以上 2 試験については、令和 6 年 11 月 25 日付け「ヒムペブジ皮下注

150 mg ペン」審査報告書参照）、B7841005 試験及び B7841008 試験における、インヒビターを保有する 12 歳以上 18 歳未満の患者と 18 歳以上の患者の定常状態における曝露量（ C_{max} 及び AUC）の推定値は表 5 のとおりであった。12 歳以上 18 歳未満の患者における血漿中本薬濃度は、18 歳以上の患者と比較して約 2 倍高いことが推定されたが、これはそれぞれの年齢区分における体重の差に起因する可能性が高く（6.3 項参照）、また、B7841001 試験（令和 6 年 11 月 25 日付け「ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン」審査報告書参照）で安全性が確認された、本薬 440 mg の静脈内投与後に認められた C_{max} （幾何平均値：152.8 $\mu\text{g/mL}$ ）を下回る濃度であった。

表 5 インヒビターを保有する血友病患者に本薬を反復皮下投与したときの定常状態における曝露量の年齢区分別の推定値

用法・用量	年齢区分	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
150 mg QW	18 歳以上	34	18.8 [0.937, 50.0]	2,760 [91.0, 7,750]
	12～17 歳	21	43.1 [9.09, 133]	6,420 [1,350, 21,000]
300 mg QW	18 歳以上	11	61.3 [33.7, 111]	8,940 [5,500, 17,200]
	12～17 歳	1	113	18,500

中央値 [範囲]、1 例の場合は個別値

PD については、B7841005 試験（インヒビター保有コホート）における年齢区分別の総 TFPI 濃度及び最大トロンビン生成量は、表 6 のとおりであった。12 歳以上 18 歳未満の被験者における総 TFPI 濃度及び最大トロンビン生成量は 18 歳以上の被験者と概ね同程度であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。

以上より、本薬について、インヒビターを保有する血友病患者においても、18 歳以上と 12 歳以上 18 歳未満で同じ用法・用量を設定することは可能と考える。

表 6 インヒビターを保有する血友病患者における本薬反復皮下投与時の年齢区分別の PD パラメータ（B7841005 試験、本薬投与期）

年齢区分 ・投与量	BL	Day 7	Day 60	Day 120	Day 240	Day 360
総 TFPI 濃度 (ng/mL)						
18 歳以上 150 mg	132 [75.5, 214] (38)	211 [87.8, 420] (37)	285 [110, 497] (31)	285 [94.0, 574] (37)	271 [94.8, 500] (35)	250.5 [91.4, 572] (30)
12～17 歳 150 mg	121 [97.6, 165] (13)	238 [174, 596] (12)	380.5 [202, 558] (12)	388 [200, 605] (13)	436 [235, 544] (13)	415 [97.2, 523] (13)
18 歳以上 300 mg					483 (1)	430.5 [308, 485] (4)
12～17 歳において 300 mg への増量例は認められなかった。						
最大トロンビン生成量 (nmol)						
18 歳以上 150 mg	10.4 [2.8, 43.6] (34)	60.6 [18.8, 141.2] (33)	69.9 [11.5, 112.2] (29)	62.3 [6.0, 180.4] (36)	58.7 [8.0, 106.5] (33)	66.3 [6.4, 137.0] (29)
12～17 歳 150 mg	9.1 [2.5, 27.2] (13)	52.2 [22.7, 84.5] (9)	52.3 [14.4, 94.0] (12)	45.7 [20.5, 96.6] (11)	48.3 [12.4, 88.3] (11)	32.3 [18.9, 89.6] (11)
18 歳以上 300 mg					80.9 (1)	43.3 [10.5, 89.4] (4)
12～17 歳において 300 mg への増量例は認められなかった。						

中央値 [範囲]（例数）、1 例の場合は個別値、BL：ベースライン

機構は、申請者の説明を了承するが、インヒビターを保有する血友病患者における用法・用量の適切性については臨床試験における有効性及び安全性の評価結果も踏まえて判断したいと考える（7.R.5 項参照）。

6.R.3 抗薬物抗体（ADA）について

申請者は、ADA の発現について、以下のように説明している。

本薬の PK について、B7841005 試験（インヒビター保有コホート）における ADA 及び中和抗体の発現有無別の、PPK 解析（6.3 項参照）に基づく定常状態における曝露量（ C_{max} 及び AUC）の推定値は、表 7 のとおりであった。ADA の発現により本薬の曝露量の低下傾向が認められたが、ADA 陽性例では ADA 陰性例と比較して体重がやや高値であったことが原因の一つとして考えられた。また、ADA 陽性例において、中和抗体の発現の有無による本薬の曝露量への明らかな影響は認められなかった。

表 7 B7841005 試験（インヒビター保有コホート）に参加した被験者の定常状態における
本薬曝露量の ADA／中和抗体発現区分別の推定値

ADA／中和抗体		ADA 陰性	ADA 陽性		
				中和抗体陰性	中和抗体陽性
全体集団	例数	41	10	8	2
	C _{max} (µg/mL)	22.3 (107)	13.6 (170)	17.6 (90.2)	0.937, 25.8
	AUC _{tau} (µg·h/mL)	3,300 (118)	1,890 (212)	2,540 (102)	91.0, 3,600
	体重 (kg)	60.0 [25.9, 97.0]	63.0 [45.5, 93.8]	63.0 [45.5, 86.5]	58.6, 93.8
300 mg 増量集団	例数	4	300 mg 増量例で ADA の発現は認められなかった。		
	C _{max} (µg/mL)	56.2 (41.0)			
	AUC _{tau} (µg·h/mL)	9,160 (41.3)			
	体重 (kg)	62.1 [60.0, 64.0]			

幾何平均値（幾何 CV%）、体重：中央値〔範囲〕、2 例の場合は個別値

PD について、B7841005 試験（インヒビター保有コホート）における ADA 及び中和抗体の発現有無別の PD パラメータは、表 8 のとおりであった。ADA の発現により PD パラメータが低下する傾向が認められたが、これは ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例で本薬の曝露量が低下する（表 7）ことに合致すると考えられた。

表 8 B7841005 試験（インヒビター保有コホート）に参加した被験者における ADA／中和抗体発現区分別の PD パラメータ

対象集団	測定時点	ADA 陰性	ADA 陽性		
			中和抗体陰性		中和抗体陽性
総 TFPI 濃度 (ng/mL)					
全体集団	BL	128.0 [83.2, 194.0] (41)	141.0 [75.5, 214.0] (10)	132.0 [75.5, 214.0] (8)	153.0, 169.0 (2)
	Day 7	217.0 [87.8, 596.0] (39)	230.0 [140.0, 420.0] (10)	230.0 [169.0, 308.0] (8)	140.0, 420.0 (2)
	Day 360	317.0 [95.0, 572.0] (40)	249.0 [91.4, 405.0] (7)	262.5 [91.4, 405.0] (6)	249.0 (1)
300 mg 増量集団	BL	118.5 [96.7, 161.0] (4)	300 mg 増量例で ADA の発現は認められなかった。		
	Day 7	159.5 [110.0, 197.0] (4)			
	Day 360	430.5 [308.0, 485.0] (4)			
最大トロンビン生成量 (nmol)					
全体集団	BL	10.1 [2.5, 43.6] (37)	10.5 [4.1, 17.7] (10)	9.6 [4.1, 17.7] (8)	12.6, 17.6 (2)
	Day 7	59.6 [18.8, 141.2] (33)	47.7 [30.5, 131.6] (9)	46.3 [30.5, 114.5] (8)	131.6 (1)
	Day 360	58.1 [10.5, 137.0] (37)	28.3 [6.4, 75.6] (7)	24.1 [6.4, 75.6] (6)	73.3 (1)
300 mg 増量集団	BL	16.3 [5.9, 43.6] (4)	300 mg 増量例で ADA の発現は認められなかった。		
	Day 7	77.9 [51.7, 124.8] (4)			
	Day 360	43.3 [10.5, 89.4] (4)			

中央値〔範囲〕（例数）、2 例以下の場合は個別値、BL：ベースライン

有効性について、B7841005 試験（インヒビター保有コホート）における ADA 及び中和抗体の発現有無別の治療を要した出血の ABR は表 9 のとおりであり、ADA 及び中和抗体の発現による本薬の有効性への明らかな影響は認められなかった。

表 9 ADA／中和抗体の発現区分別の治療を要した出血の ABR (B7841005 試験 (インヒビター保有コホート))

ADA／中和抗体	ADA 陰性	ADA 陽性		
			中和抗体陰性	中和抗体陽性
全体集団	1.51±2.78 (41) 0 [0, 14.91]	1.15±2.00 (10) 0 [0, 6.07]	1.44±2.16 (8) 0.50 [0, 6.07]	0, 0 (2)

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段：中央値〔範囲〕、2 例の場合は個別値

300 mg 増量例で ADA の発現は認められなかったことから、300 mg 増量集団での解析は実施されていない。

安全性について、B7841005 試験（インヒビター保有コホート）における ADA 及び中和抗体の発現有無別の有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであり、ADA 及び中和抗体の発現による特段の安全性上の懸念は認められなかった。

表 10 ADA／中和抗体の発現区分別の有害事象の発現状況 (B7841005 試験 (インヒビター保有コホート))

ADA／中和抗体	ADA 陰性 (41 例)	ADA 陽性 (10 例)		
			中和抗体陰性 (8 例)	中和抗体陽性 (2 例)
全有害事象	31 (75.6)	7 (70.0)	5 (62.5)	2 (100)
副作用	12 (29.3)	4 (40.0)	3 (37.5)	1 (50.0)
Grade 3 以上の有害事象	3 (7.3)	1 (10.0)	1 (12.5)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (10.0)	1 (12.5)	0
試験中止に至った有害事象	0	1 (10.0)	1 (12.5)	0
注射部位反応	2 (4.9)	2 (20.0)	2 (25.0)	0
注射部位紅斑	1 (2.4)	1 (10.0)	1 (12.5)	0
注射部位血腫	0	1 (10.0)	1 (12.5)	0
注射部位疼痛	2 (4.9)	0	0	0
注射部位そう痒感	1 (2.4)	0	0	0
注射部位腫脹	2 (4.9)	0	0	0
免疫原性関連事象	0	0	0	0

例数 (%)

MedDRA ver. 28.0

注射部位反応：注射部位反応（HLT）、血管外漏出（注射、注入および埋込み部位）（SMQ・狭域）、出血（SMQ・狭域）及び血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷（SMQ・狭域）のうち PT に INJECTION SITE を含むもの、免疫原性関連事象：免疫介在性障害／自己免疫障害（SMQ・狭域）

なお、第Ⅲ相試験（B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験）で本薬を少なくとも 1 年間週 1 回皮下投与した 191 例における ADA の発現割合は、インヒビター保有被験者で 25.0%（15/60 例）、インヒビター非保有被験者で 21.4%（28/131 例）であった。このうち中和抗体の発現割合は、インヒビター保有被験者で 20.0%（3/15 例）、インヒビター非保有被験者で 21.4%（6/28 例）であり、ADA 及び中和抗体の発現について、インヒビターの有無による明らかな違いは認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、ADA 及び中和抗体が陽性と判定された被験者の数には限りがあり ADA 及び中和抗体発現による影響を明確に結論付けることは困難であることから、免疫原性に係る情報を実施中の臨床試験を含め引き続き収集するとともに、添付文書等において ADA の発現状況等を適切に情報提供する必要があると考える。

6.R.4 用法・用量における体重下限について

申請者は、既承認の効能・効果を含め、本薬の用法・用量における体重下限を 25 kg とすることの適切性について、臨床薬理の観点から以下のように説明している。

構築した PPK 解析モデル（6.3 項参照）を用いて、仮想の血友病患者集団⁹⁾に対し、本薬 150 mg を週 1 回反復皮下投与した際の定常状態における C_{max} の推定値は図 1 のとおりであり、体重 35 kg 以上の患者では B7841001 試験で安全性が確認された、本薬 440 mg の静脈内投与後に認められた C_{max} （幾何平均値：152.8 $\mu\text{g/mL}$ 、最大値：171 $\mu\text{g/mL}$ ）を下回るが、体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者ではそれを上回る可能性が示唆された。実際に、B7841005 試験又は B7841008 試験の 12 歳以上かつ体重 25 kg 以上 35 kg 未満の被験者（5 例）のうち 1 例において、B7841001 試験で安全性が確認された C_{max} の最大値（171 $\mu\text{g/mL}$ ）を上回る血漿中本薬濃度（183 $\mu\text{g/mL}$ ）が観察された。

一方、PKPD 解析モデル（6.3 項参照）を用いて、前述の集団に対し、本薬 150 mg を週 1 回反復皮下投与した際の定常状態における最大トロンビン生成量の推定値は図 2 のとおりであり、B7841001 試験での健康成人被験者における本薬投与前の最大トロンビン生成量の値を上回る傾向は認められず、体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者の値は体重 35 kg 以上の患者と同様であった。また、B7841005 試験又は B7841008 試験において、12 歳以上かつ体重 25 kg 以上 35 kg 未満の被験者（5 例）の最大トロンビン生成量は体重 35 kg 以上の被験者で観察された値の範囲内であった。

以上より、12 歳以上かつ体重 25 kg 以上 35 kg 未満の血友病患者では、35 kg 以上の患者と比較して血漿中本薬濃度が上昇するものの、最大トロンビン生成量は同程度で、過剰な薬理作用を示唆する成績は得られていないことから、本薬の用法・用量における体重下限を 25 kg とすることは可能であると考え

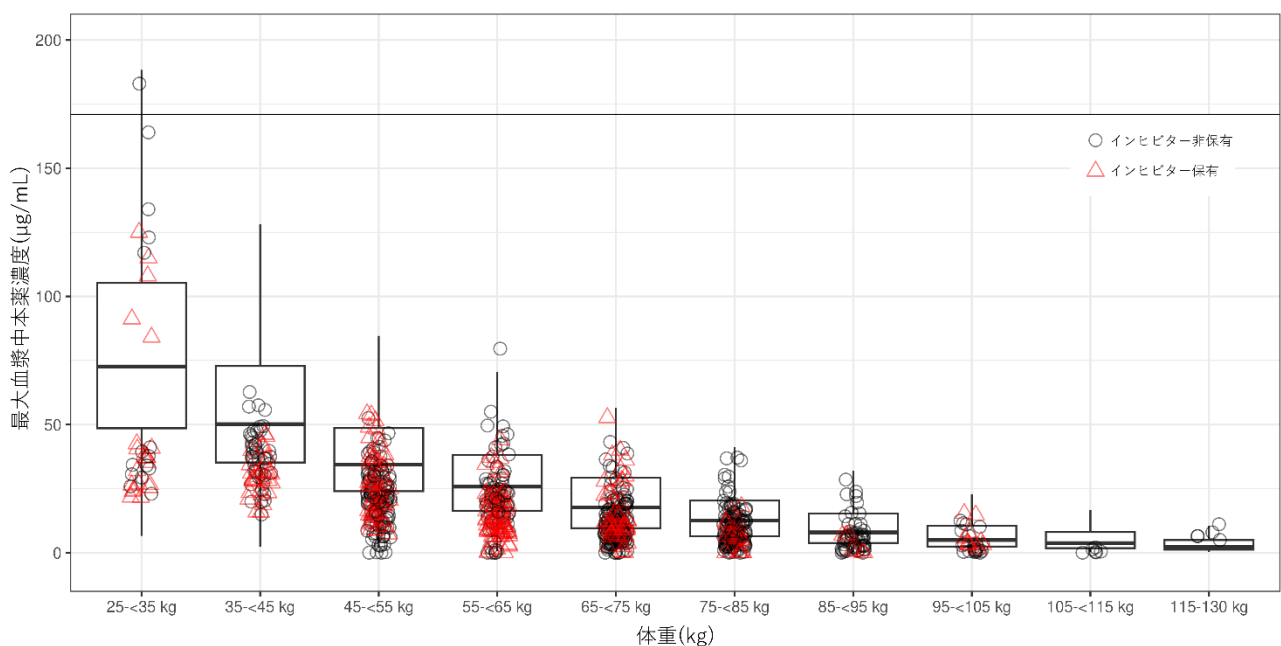


図 1 血友病患者に本薬を反復皮下投与したときの定常状態における体重区分別の C_{max}
箱ひげ図は仮想血友病集団での推定値を、プロットは B7841002 試験、B7841005 試験及び B7841008 試験での実測値を示す。

⁹⁾ PPK 解析の解析対象としたインヒビター非保有患者数（157 例）及び保有患者数（67 例）の比 7 : 3 を基に、体重 25～130 kg の一様分布を仮定し、インヒビターの保有割合が 30%となるよう設定した 5,000 例の仮想患者集団が構築された。

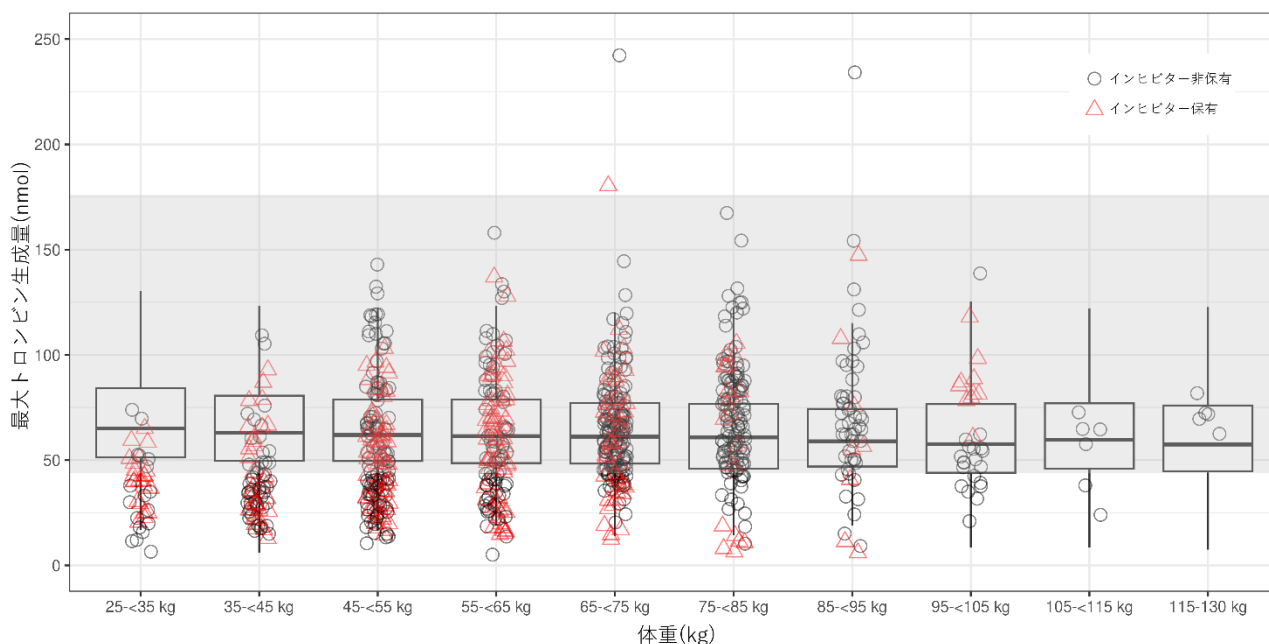


図2 血友病患者に本薬を反復皮下投与したときの定常状態における体重区分別の最大トロンビン生成量
箱ひげ図は仮想血友病集団での推定値を、プロットはB7841002試験、B7841005試験及びB7841008試験での実測値、
網掛け部は健康成人被験者における本薬投与前の最大トロンビン生成量の90%CI (B7841001試験)を示す。

機構は、提出された臨床試験成績、PPK解析結果及び申請者の説明を踏まえると、12歳以上の血友病患者において、体重25 kg以上35 kg未満の患者と体重35 kg以上の患者で同じ用法・用量を設定することは、臨床薬理の観点からは可能と判断した。ただし、最終的な用法・用量の設定にあたっては、本薬の臨床試験における有効性及び安全性の成績も踏まえた議論が必要であるため、7.R.5.2項で議論したいと考える。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する資料として、表11に示す臨床試験の成績が提出された。

表 11 提出された臨床試験成績の一覧

区分	地域	試験 (jRCT 番号)	相	対象	登録例数 (日本人例数)	本薬の用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価
評価	国際 共同	B7841005 (jRCT2080225164)	III	重症の HA 又は 中等症～重症の HB 患者 (12～74 歳、体重 35 kg 以上) ①インヒビター非保有・OD 群 ②インヒビター非保有・RP 群 ③インヒビター保有・OD 群 ④インヒビター保有・RP 群	188 例 (6 例) ①37 例 ②91 例 (4 例) ③57 例 (1 例) ④ 3 例 (1 例)	<観察期> FVIII・FIX 製剤 (①②) 又は バイパス止血製剤 (③④) の 出血時補充又は定期補充 <本薬投与期> 初回 300 mg+150 mg QW (増量基準を満たした場合は 300 mg QW に増量可)	有効性 安全性 PK PD
	国際 共同	B7841007 (jRCT2041220046)	III	B7841005 試験又は B7841008 試験 を完了した被験者 [12～17 歳 (先行試験時)] ①インヒビター非保有 ②インヒビター保有 [6～11 歳 (先行試験時)] ③インヒビター非保有 ④インヒビター保有	207 例 (9 例) ①119 例 (5 例) ② 56 例 (1 例) ③ 20 例 ④ 12 例 (3 例)	[12 歳以上] 150 mg QW (増量基準を満たした場合は 300 mg QW に増量可) [6～11 歳] 75 mg QW (増量基準を満たした場合は 150 mg QW に増量可)	有効性 安全性
参考	国際 共同	B7841008 (jRCT2071220116)	III	重症の HA 又は 中等症～重症の HB 患者 (1～17 歳) [12～17 歳 (体重 25 kg 以上)] ①インヒビター非保有 ②インヒビター保有・OD 群 ③インヒビター保有・RP 群 [6～11 歳 (体重 19 kg 以上)] ④インヒビター非保有 ⑤インヒビター保有・OD 群 ⑥インヒビター保有・RP 群 [1～5 歳 (体重規定未定)] 組入れ開始前	92 例 (5 例) ①15 例 (1 例) ② 7 例 ③ 2 例 ④52 例 ⑤10 例 ⑥ 6 例 (4 例)	[12～17 歳] 初回 300 mg+150 mg QW (増量基準を満たした場合は 300 mg QW に増量可) [6～11 歳] 初回 150 mg+75 mg QW (増量基準を満たした場合は 150 mg QW に増量可) [1～5 歳] 未定	有効性 安全性 PK PD

試験全体の概要を示すため、これまでの審査において成績が提出された集団を含む。

OD (On-Demand) 群：観察期 (B7841005 試験) 又は組入れ前 (B7841008 試験) に規定薬剤による出血時補充療法を実施した集団

RP (Routine Prophylaxis) 群：観察期 (B7841005 試験) 又は組入れ前 (B7841008 試験) に規定薬剤による定期補充療法を実施した集団

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : B7841005 試験、実施期間 : 2020 年 3 月～2025 年 4 月)

12 歳以上 75 歳未満の重症の HA 又は中等症～重症の HB 男性患者¹⁰⁾ (目標例数 145 例 : インヒビター非保有コホート 100 例 (HA 80 例、HB 20 例)、インヒビター保有コホート 45 例¹¹⁾ (HA 35 例、HB 10 例)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験¹²⁾が日本を含む 20 の国又は地域における 64 施設で実施された。以下、特段の記載がない場合の B7841005 試験の成績は、インヒビター保有コホートに係るものである。

¹⁰⁾ FVIII 活性<1%又は FIX 活性≤2%で体重 35 kg 以上とされた。ただし、体重については試験開始時に規定されておらず、20 年 月 日に実施された試験実施計画書の改訂で 30 kg 以上に (理由 : 本薬が体重によらない薬剤であることを踏まえた海外規制当局からの要求)、20 年 月 日の改訂で 35 kg 以上に (理由 : 採血量に関する海外規制当局のガイドラインへの適合) 変更された。そのため、本薬投与時に体重が 30.3 kg であった被験者 1 例がインヒビター保有コホートに参加している (7.R.5.2 項参照)。

¹¹⁾ インヒビター保有コホートでは、45 例が観察期に出血時補充療法を受けた後に本薬定期投与を受けることとされ、以下の仮定に基づき設定された。

- 主要評価項目である出血時補充療法群の ABR について、出血時補充療法の出血回数の平均値を 6 カ月で 12.5 回、本薬定期投与の出血回数の平均値を 12 カ月で 2.67～4 回、それぞれの出血回数の分散を平均値の 6 倍と仮定した。同一被験者の本薬定期投与と出血時補充療法の相関を 0.2、有意水準を 5% (両側) とした場合、ABR の比の 95%CI の上限値が 0.5 を下回ることを 90%以上の検出力で示すためには、脱落率を 10%として 25 例必要である。

¹²⁾ 被験者が治療情報を認識していることに関連するバイアスを軽減するために、試験中に以下の対策を実施した。①被験者及び介護者に出血事象を記録するためのトレーニングを実施する。②出血に対する治療方針について、治療責任医師が日常的に関与する。③ほとんどの施設で独立した理学療法士が HJHS (血友病関節健康スコア) を評価する。

本試験は2期で構成され、観察期（6カ月）後に本薬投与期（12カ月）に移行することとされた。観察期における治療は、rFVIIa製剤、PCC製剤、aPCC製剤又はFVIIa/FX製剤による出血時補充療法（出血時補充療法群）又は定期補充療法（定期補充療法群）とされ、本薬投与期における本薬の用法・用量は、初回に本薬300mgを皮下投与し、以降は150mgを週1回皮下投与することとされた。また、増量基準¹³⁾を満たした被験者は、本薬300mgの週1回投与に増量可能とされた。

本試験に組み入れられた60例（出血時補充療法群57例、定期補充療法群3例）全例が観察期Day1の来院手順の少なくとも一部を完了（出血時補充療法群）又は観察期に1回以上バイパス止血製剤の定期投与若しくは出血時投与を受け（定期補充療法群）、観察期安全性解析対象集団とされた。このうち、本薬投与期に移行した51例（出血時補充療法群48例、定期補充療法群3例）全例に本薬が1回以上投与され、本薬安全性解析対象集団とされた。また、この本薬安全性解析対象集団中の出血時補充療法群（48例）がmITT集団とされ、本集団が有効性解析対象集団とされた¹⁴⁾。

主要評価項目は、治療を要した出血¹⁵⁾のABRとされた。出血時補充療法群における治療を要した出血のABRは表12のとおりであり、ABRの比（本薬投与期/観察期）の95%CIの上限値は、事前に設定された評価の基準である0.5を下回った。

表12 治療を要した出血のABR（B7841005試験、出血時補充療法群、mITT集団）

投与群/投与期間		出血時補充療法群（48例）	
		観察期	本薬投与期
観察期間（平均値±標準偏差（日））		180.6±13.4	345.5±44.5
出血例数（例数（%））		47 (97.9)	20 (41.7) ^{c)}
ABR (回/年)	平均値±標準偏差	19.81±14.39	1.46±2.70
	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	19.78 [16.12, 24.27]	1.39 [0.85, 2.29]
ABR（最小二乗平均値 ^{a)} ）の比 [95%CI]		0.070 [0.042, 0.118]	
p値 ^{b)}		<0.0001	

出血治療としてのバイパス療法施行中のデータは解析に含めるが、処置・運動・理学療法時に実施された予備的補充療法中（及びその後72時間）、用量変更後又は治療中止後のデータは除外された。

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) ABRの比=0.5を帰無仮説とした両側検定、有意水準5%

c) 本薬投与期中止した3例を対象に含む。

安全性について、出血時補充療法群における有害事象は、観察期19/57例（33.3%）に40件・本薬投与期35/48例（72.9%）に118件認められ、主な事象は表13のとおりであった。定期補充療法群における有害事象は、観察期2/3例（66.7%）に6件（靱帯捻挫、失血性貧血、齲歯、気管支炎、肺炎、喉頭炎各1例1件）・本薬投与期3/3例（100%）に16件（上咽頭炎1例6件、下痢1例2件、フィブリンDダイマー増加1例2件、尿中蛋白陽性1例2件、胃腸炎、PF1・2増加、浮動性めまい、発疹各1例1件）に認められた。

¹³⁾ 6カ月間の本薬投与及び本薬投与期Day180の来院完了後で、①体重50kg以上、②6カ月間にrFVIIa製剤、aPCC製剤又はFVIIa/FX製剤により治療された自然出血（非外傷性であり、関節出血、重度の軟部組織/筋肉内の出血又はその他の部位の出血を含む）が2回以上ある。

¹⁴⁾ 観察期に定期補充療法を実施した被験者、及び本薬投与期Day-7の来院までにインヒビター非保有コホートからインヒビター保有コホートに移行した被験者はmITT集団から除外することとされた。なお、観察期に定期補充療法を実施する被験者数は限られることから、当該集団の成績は主に安全性を評価することとされた。

¹⁵⁾ 出血開始後48時間以内に血液凝固因子製剤により治療（治療の種類（予備的補充療法、定期補充療法、出血時補充療法）を問わない）された出血

表 13 いずれかの投与期間で 5%以上に認められた有害事象
(B7841005 試験、出血時補充療法群、観察期/本薬安全性解析対象集団)

事象名	出血時補充療法群	
	観察期 (57 例)	本薬投与期 (48 例)
COVID-19	0	11 (22.9)
上気道感染	0	8 (16.7)
頭痛	1 (1.8)	5 (10.4)
フィブリン D ダイマー増加	3 (5.3)	4 (8.3)
発熱	1 (1.8)	4 (8.3)
齲歯	0	4 (8.3)
尿中蛋白陽性	1 (1.8)	3 (6.3)
ALT 増加	0	3 (6.3)
尿路感染	3 (5.3)	1 (2.1)
例数 (%)	MedDRA ver. 28.0	

副作用¹⁰⁾は、出血時補充療法群の本薬投与期 13/48 例 (27.1%) に 20 件 (フィブリン D ダイマー増加 4 例 5 件、注射部位紅斑 2 例 3 件、注射部位疼痛 2 例 2 件、注射部位腫脹 2 例 2 件、ALT 増加 2 例 2 件、PF1・2 増加 2 例 2 件、注射部位血腫、注射部位そう痒感、腹痛、発疹各 1 例 1 件)、定期補充療法群の本薬投与期 3/3 例 (100%) に 5 件 (フィブリン D ダイマー増加 1 例 2 件、PF1・2 増加、浮動性めまい、発疹各 1 例 1 件) 認められた。

Grade 3 以上の有害事象は、出血時補充療法群の観察期 5/57 例 (8.8%) に 8 件 (出血性関節症 1 例 3 件、冠動脈疾患、医療機器関連感染、外傷性出血、筋肉内出血、血尿各 1 例 1 件)、本薬投与期 4/48 例 (8.3%) に 4 件 (発熱、上気道感染、血友病性関節症、発疹各 1 例 1 件)、定期補充療法群の観察期 1/3 例 (33.3%) に 1 件 (齲歯) 認められ、このうち出血時補充療法群の本薬投与期に認められた発疹は本薬との因果関係ありとされた。この発疹は、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象としても報告されているが (後述)、副腎皮質ステロイドを内服し、転帰は回復であった。

重篤な有害事象は、出血時補充療法群の観察期 5/57 例 (8.8%) に 8 件 (出血性関節症 1 例 2 件、冠動脈疾患、医療機器関連感染、外傷性出血、筋肉内出血、血尿、嘔吐各 1 例 1 件)、本薬投与期 1/48 例 (2.1%) に 1 件 (発疹) に認められ、このうち出血時補充療法群の本薬投与期に認められた発疹は本薬との因果関係ありとされた。

試験中止に至った有害事象は、出血時補充療法群の観察期 1/57 例 (1.8%、冠動脈疾患)、本薬投与期 1/48 例 (2.1%、発疹) に認められ、このうち発疹については本薬との因果関係ありとされた。

定期補充療法群では観察期及び本薬投与期ともに重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。また、いずれの補充療法群でも死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : B7841007 試験、実施期間 : 2021 年 11 月～実施中 (データカットオフ日 : 2025 年 5 月 ■ 日))

B7841005 試験又は B7841008 試験 (7.1.3 項参照) を完了した被験者を対象に、本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する非盲検非対照試験が日本を含む 23 の国又は地域における 64 施設で実施された。以下、特段の記載がない場合の本試験の成績は、インヒビター保有コホートかつ 12 歳以上 (先行試験時の年齢) の被験者に係るものである。

¹⁰⁾ 本試験において、副作用は本薬との因果関係のある事象と定義されたことから、観察期に発現した事象はない。

用法・用量は、本薬 150 mg を週 1 回皮下投与することとされ、先行試験又は本試験において増量基準を満たした被験者は、本薬 300 mg の週 1 回投与に増量可能とされた¹⁷⁾。

本試験に組み入れられた 56 例（B7841005 試験から 47 例（出血時補充療法群 44 例、定期補充療法群 3 例）、B7841008 試験から 9 例（出血時補充療法群 7 例、定期補充療法群 2 例））全例に本薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 27/56 例（48.2%）に 72 件認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

表 14 2 例以上認められた有害事象（B7841007 試験、安全性解析対象集団）

事象名	本薬投与例（56 例）	事象名	本薬投与例（56 例）
上気道感染	5 (8.9)	AST 増加	2 (3.6)
発熱	2 (3.6)	歯痛	2 (3.6)
インフルエンザ	2 (3.6)	関節痛	2 (3.6)
喘息	2 (3.6)	腎結石症	2 (3.6)
フィブリン D ダイマー増加	2 (3.6)	転倒	2 (3.6)
ALT 増加	2 (3.6)	例数 (%)	MedDRA ver. 28.0

副作用は、1/56 例（1.8%）に 1 件（フィブリン D ダイマー増加）認められた。

Grade 3 以上の有害事象は、1/56 例（1.8%）に 2 件（血友病性関節症 2 件）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、1/56 例（1.8%）に 2 件（血友病性関節症 2 件）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.3：B7841008 試験、実施期間：2022 年 12 月～実施中（データカットオフ日：2025 年 5 月 ■ 日）、参考資料）

1 歳以上 18 歳未満の重症の HA 又は中等症～重症の HB 男性患者¹⁸⁾（目標例数 100 例：インヒビター非保有コホート 70 例¹⁹⁾（HA 59 例、HB 11 例）、インヒビター保有コホート 30 例²⁰⁾（HA 27 例、HB 3 例）、ただし 12 歳以上：20 例、12 歳未満：80 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験¹²⁾が日本を含む 21 の国又は地域における 46 施設で実施された。本試験では仮説検定や α

¹⁷⁾ B7841007 試験における増量基準（20■年■月■日に実施された治験実施計画書改訂後）は、①体重 50 kg 以上、②3 カ月間に rFVIIa 製剤、PCC 製剤、aPCC 製剤又は FVIIa/FX 製剤により治療された自然出血又は外傷性出血が 2 回以上、をいずれも満たすこととされた。20■年■月■日以前の増量基準は②について、「6 カ月間に rFVIIa 製剤、aPCC 製剤又は FVIIa/FX 製剤により治療された自然出血（非外傷性であり、関節出血、重度の軟部組織／筋肉内の出血又はその他の部位の出血を含む）が 2 回以上ある」であった。この変更は、その時点までに得られた第Ⅲ相試験の成績を踏まえて実施された。

¹⁸⁾ FVIII 活性 < 1% 又は FIX 活性 ≤ 2% で体重 25 kg 以上（12 歳以上 18 歳未満）/19 kg 以上（6 歳以上 12 歳未満）とされた。1 歳以上 6 歳未満の被験者に対する選択・除外基準及び用法・用量は 6 歳以上の被験者の成績を踏まえて決定するとされ、データカットオフ時点では未定である。

¹⁹⁾ インヒビター非保有コホートでは、組入れ前に定期補充療法が実施された少なくとも 70 例が本薬定期投与を受けることとされ、以下の仮定に基づき設定された。

- 主要評価項目であるインヒビター非保有コホートにおける ABR について、組入れ前の定期補充療法時の出血回数の平均値を 12 カ月で 5 回、本薬定期投与の出血回数の平均値を 12 カ月で 4 回、それぞれの出血回数の分散を平均値の 6 倍と仮定した。同一被験者の本薬定期投与と組入れ前の定期補充療法の相関を 0.2、有意水準を 2.5%（片側）とした場合、ABR の差の 95%CI の上限値が 2.5 を下回ることを 90%以上の検出力で示すためには、脱落率を 10%として 70 例必要である。

²⁰⁾ インヒビター保有コホートでは、組入れ前に出血時補充療法が実施された少なくとも 30 例が本薬定期投与を受けることとされ、以下の仮定に基づき設定された。

- 主要評価項目であるインヒビター保有コホート出血時補充療法群における ABR について、組入れ前の出血時補充療法時の出血回数の平均値を 12 カ月で 25 回、本薬定期投与の出血回数の平均値を 12 カ月で 4 回、それぞれの出血回数の分散を平均値の 6 倍と仮定した。同一被験者の本薬定期投与と組入れ前の出血時補充療法の相関を 0.2、有意水準を 5%（両側）とした場合、ABR の比の 95%CI の上限値が 0.5 を下回ることを 90%以上の検出力で示すためには、脱落率を 10%として 30 例必要である。

消費関数を用いた正式な中間解析は計画されていないが、6歳以上12歳未満の患者に対する用法・用量を追加する承認申請のため非盲検下でのデータレビューや要約を行うことがある旨が規定されていたことから中間評価が実施された。当該中間評価の主な目的は6歳以上12歳未満の患者に係る評価であるものの、12歳以上で、インヒビター保有又は体重25 kg以上35 kg未満である患者に係る評価が含まれており、以下では特に記載のない限り、12歳以上の被験者に係る成績を記載する。

本試験では、組入れ前1年間のヒストリカルデータ（インヒビター非保有コホート：FVIII製剤又はFIX製剤の定期補充療法、インヒビター保有コホート：バイパス止血製剤の出血時補充療法²¹⁾）を有する患者を対象に本薬を12カ月間投与し、本薬投与期における成績とヒストリカルデータが比較された。本薬投与期における本薬の用法・用量は、初回に本薬300 mgを皮下投与し、以降は150 mgを週1回皮下投与することとされた。また、増量基準²²⁾を満たした被験者は、本薬300 mgの週1回投与に増量可能とされた。

本試験に組み入れられた24例（インヒビター非保有コホート15例、インヒビター保有コホート出血時補充療法群7例、インヒビター保有コホート定期補充療法群2例）全例に本薬が1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、本薬投与期で試験を実施中であるインヒビター非保有コホート1例を除く23例については、データカットオフ日までに本薬投与期を完了又は2024年5月■日までに組み入れられた後試験を中止したことから安全性解析対象集団（完了例）とされ、本集団が有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、治療を要した出血¹⁵⁾のABRとされた。インヒビター非保有コホートにおける治療を要した出血のABRは表15、インヒビター保有コホートにおける治療を要した出血のABRは表16及び表17のとおりであった。

表15 治療を要した出血のABR（B7841008試験、インヒビター非保有コホート、安全性解析対象集団（完了例））

投与群／投与期間		定期補充療法群（14例）	
		組入れ前1年間	本薬投与期
観察期間（平均値±標準偏差（日））		—	324.7±92.7
		—	341.5±84.2
出血例数（例数（%））		10 (71.4)	11 (78.6) ^{a)}
		10 (71.4)	11 (78.6) ^{a)}
ABR (回/年)	平均値±標準偏差	4.79±6.13	3.06±2.76
		4.79±6.13	2.83±2.45
	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	4.79 [1.69, 7.88]	2.80 [1.52, 4.08]
		4.79 [1.70, 7.88]	2.61 [1.49, 3.74]
ABR（最小二乗平均値 ^{a)} ）の差 ^{b)}		-1.99	
		-2.17	

出血治療としての凝固因子補充療法施行中のデータを含め、レスキュー治療及び予備的補充療法の有無にかかわらず収集されたすべてのデータが解析に含まれた。ただし、処置に関連する出血、用量変更後、及び治療中止後に収集されたデータは除外された。なお、主解析（下段・斜体）では用量変更後のデータを含めた。

- a) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を identity とし、観察期間（年）、観察期間（年）と治療群の交互作用を因子、切片なしとした一般化推定方程式（分散共分散構造は無構造）
b) 本中間評価から正式な仮説検定結果が推測されることを避けるため95%CIは算出されていない。
c) 本薬投与期中止した1例を対象を含む。

²¹⁾ バイパス止血製剤の定期補充療法を実施している患者も組入れ可能とされたが、主に安全性を評価することとされた。

²²⁾ 3カ月間の本薬投与及び本薬投与期Day90の来院完了後で、①体重50 kg以上、②3カ月間にFVIII製剤若しくはFIX製剤（インヒビター非保有コホート）又はrFVIIa製剤、PCC製剤、aPCC製剤若しくはFVIIa/FX製剤（インヒビター保有コホート）により治療された自然出血又は外傷性出血が2回以上ある。ただし、20■年■月■日以前の増量基準は、6カ月間の本薬投与及び本薬投与期Day180の来院完了後で、①体重50 kg以上、②6カ月間にFVIII製剤若しくはFIX製剤（インヒビター非保有コホート）又はrFVIIa製剤、aPCC製剤若しくはFVIIa/FX製剤（インヒビター保有コホート）により治療された自然出血（非外傷性であり、関節出血、重度の軟部組織／筋肉内の出血又はその他の部位の出血を含む）が2回以上あり、（以下はインヒビター非保有コホートのみ）FVIII又はFIXに対するインヒビターが発現していない、であった。この変更は、その時点までに得られた第Ⅲ相試験の成績を踏まえて実施された。

表 16 治療を要した出血の ABR (B7841008 試験、インヒビター保有コホート、安全性解析対象集団 (完了例))

投与群/投与期間		出血時補充療法群 (7 例)	
		組入れ前 1 年間	本薬投与期
観察期間 (平均値±標準偏差 (日))		— —	339.3±66.9 364.4±4.7
出血例数 (例数 (%))		7 (100) 7 (100)	2 (28.6) 2 (28.6)
ABR (回/年)	平均値±標準偏差	18.86±9.42 18.86±9.42	2.23±5.07 1.58±3.37
	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	17.97 [13.02, 24.81] 18.85 [13.38, 26.56]	1.70 [0.36, 8.05] 1.58 [0.36, 6.83]
ABR (最小二乗平均値 ^{a)}) の比 ^{b)}		0.094 0.084	

出血治療としてのバイパス療法施行中のデータを含め、レスキュー治療及び予備的補充療法の有無にかかわらず収集されたすべてのデータが解析に含まれた。ただし、処置に関連する出血、用量変更後、及び治療中止後に収集されたデータは除外された。なお、主解析 (下段・斜体) では用量変更後のデータを含めた。

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) 本中間評価から正式な仮説検定結果が推測されることを避けるため 95%CI は算出されていない。

表 17 治療を要した出血の ABR (B7841008 試験、インヒビター保有コホート、安全性解析対象集団 (完了例))

定期補充療法群 (2 例)							
被験者	年齢	病型	組入れ前 1 年間		本薬投与期		
			出血事象	ABR	観察期間	出血事象	ABR
1	1 歳	HA	15	15.00	365	1	1.00
2	1 歳	HB	30	30.00	365	0	0

観察期間：日、出血事象：回、ABR：回/年

安全性について、有害事象はインヒビター非保有コホート 7/15 例 (46.7%) に 56 件認められ、2 例以上認められた事象は上気道感染 (3/15 例、20.0%) であった。また、インヒビター保有コホート出血時補充療法群 4/7 例 (57.1%) に 11 件 (上気道感染 1 例 3 件、転倒、関節損傷、上咽頭炎、ウイルス感染、PF1・2 増加、注射部位蕁麻疹、下気道感染、注射部位疼痛各 1 例 1 件)、インヒビター保有コホート定期補充療法群 2/2 例 (100%) に 9 件 (転位菌 1 例 2 件、関節腫脹 1 例 2 件、上気道感染、扁桃炎、カテーテル留置部位疼痛、医療機器機能不良、トロポニン I 増加各 1 例 1 件) 認められた。

副作用は、インヒビター非保有コホート 2/15 例 (13.3%) に 26 件 (注射部位そう痒感 1 例 12 件、注射部位腫脹 1 例 12 件、注射部位出血、PF1・2 増加各 1 例 1 件)、インヒビター保有コホート出血時補充療法群 2/7 例 (28.6%) に 3 件 (PF1・2 増加、注射部位蕁麻疹、注射部位疼痛各 1 例 1 件) 認められ、インヒビター保有コホート定期補充療法群には認められなかった。

Grade 3 以上の有害事象は、インヒビター非保有コホート 1/15 例 (6.7%) に 1 件 (処置による出血) 認められたが、本薬との因果関係は否定された。インヒビター保有コホートでは、いずれの補充療法群でも認められなかった。

死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は、いずれのコホート・補充療法群でも認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請に係る臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本薬の作用機序は、TFPI を阻害するという外因系凝固経路への作用であり、血友病型及びインヒビターの有無に左右されないと考えられることから、希少疾患である血友病のすべての集団 (HA、HB、インヒビター保有又は非保有) を単一のマスタープロトコルを用いて評価する方針とした。この方針に基

づき実施した国際共同第Ⅲ相試験である B7841005 試験には、12 歳以上 75 歳未満の重症の HA 及び中等症～重症の HB の患者を主に 3 つの集団（観察期に FVIII 又は FIX 製剤の出血時補充療法を受けたインヒビター非保有患者、観察期に FVIII 又は FIX 製剤の定期補充療法を受けたインヒビター非保有患者、及び観察期にバイパス止血製剤の出血時補充療法を受けたインヒビター保有患者）に分けて組み入れた。このうちインヒビター非保有患者に係る成績は本薬の初回承認申請の根拠資料として提出した。今般、インヒビター保有患者に係る成績が得られたことから、12 歳以上のインヒビター保有の HA 及び HB 患者における本薬の有効性及び安全性を評価する主要なデータとして、本申請に含めた。

これに加え、本申請では既承認効能・効果を含め 12 歳以上かつ体重 25 kg 以上の患者に対する用法・用量を設定するため、B7841005 試験では原則として組入れの対象外とされた 12 歳以上で体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者を含む、1 歳以上 18 歳未満の血友病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である B7841008 試験の中間評価結果も含めた。

有効性について、B7841005 試験ではインヒビター保有患者を対象に、観察期における治療（バイパス止血製剤による出血時補充療法）と本薬の定期投与における出血事象について比較検討して有効性を検証することとした。また、長期投与時の有効性は、B7841005 試験の継続投与試験である B7841007 試験において評価した。安全性については、B7841005 試験と B7841007 試験に加え、B7841008 試験においてこれまでに得られている 6 歳以上 18 歳未満の被験者の安全性情報も評価した。

機構は、以下のように判断した。

12 歳以上のインヒビターを保有する HA 又は HB 患者に対する本薬の有効性を評価するための主要な試験データは B7841005 試験成績であり、当該成績を中心にインヒビター保有患者に対して本薬を定期投与した際の出血傾向の抑制効果を評価する。長期投与時の有効性のデータは継続投与試験である B7841007 試験成績であり、B7841005 試験から移行したインヒビター保有患者に加え、B7841008 試験から移行したインヒビター保有患者についても評価する。安全性については、提出されたすべての臨床試験成績について、有害事象の発現状況等を評価する。

7.R.2 有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

B7841005 試験では、有効性の主要評価項目である治療を要した出血の ABR（出血時補充療法群）は、表 12 のとおりであり、ABR の比（本薬投与期／観察期）の 95%CI の上限値は、事前に設定された評価の基準である 0.5 を下回った（7.1.1 項参照）。また、被験者数が限られるため主に安全性を評価するとされた定期補充療法群（3 例）では、治療を要した出血の ABR は表 18 のとおりであり、いずれの被験者でも観察期と比較して本薬投与期で低下した。

表 18 治療を要した出血の ABR（B7841005 試験インヒビター保有コホート、定期補充療法群、本薬安全性解析対象集団）

被験者	年齢	病型	観察期			本薬投与期		
			観察期間	出血事象	ABR	観察期間	出血事象	ABR
3	■ 歳	HB	180	5	10.15	358	2	2.04
4	■ 歳	HB	167	2	4.37	359	0	0
5	■ 歳	HB	176	4	8.30	353	1	1.03

観察期間：日、出血事象：回、ABR：回/年

B7841005 試験の副次評価項目として設定した、出血時補充療法群における出血事象の種類・部位・治療別の ABR は表 19 のとおりであり、観察期と比較して本薬投与期で低下が認められ、治療を要した出血全体の ABR と同様の傾向が認められた。

表 19 出血事象別の ABR (B7841005 試験インヒビター保有コホート、出血時補充療法群、mITT 集団)

出血事象	治療を要した出血					
	自然出血		関節出血		標的関節出血	
投与期間	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期
出血例数 ^{a)}	43 (89.6)	18 (37.5)	44 (91.7)	15 (31.3)	28 (58.3)	9 (18.8)
ABR	15.27 [12.07, 19.31]	0.87 [0.53, 1.43]	15.15 [11.87, 19.34]	1.10 [0.59, 2.04]	6.30 [4.32, 9.20]	0.79 [0.36, 1.74]
ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.057 [0.035, 0.092]		0.072 [0.038, 0.138]		0.126 [0.062, 0.256]	
出血事象	治療の要否によらない出血		自然出血：特に関節、筋肉及び軟部組織への明らかな／既知の理由のない出血 関節出血：ベースライン時と比較して可動域が急速に減少することを特徴とする出血事象で、関節の疼痛又は異常感覚、明白な腫脹及び関節上の皮膚の温感のいずれかの組み合わせを伴うもの 標的関節：繰り返し出血が起こる主要関節（例：股関節、肘関節、手関節、肩関節、膝関節及び足関節）（連続する 6 カ月間に 3 回以上の自然出血が 1 つの関節で発生する場合）			
	総出血					
投与期間	観察期	本薬投与期				
出血例数 ^{a)}	47 (97.9)	32 (66.7)				
ABR	27.29 [22.54, 33.03]	4.36 [2.65, 7.18]				
ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.160 [0.102, 0.249]					

出血例数：例数（%）、ABR：最小二乗平均値^{c)} [95%CI]（単位：回/年）、出血時補充療法群＝48 例

a) 本薬投与期中止した 3 例を対象に含む。

b) 最小二乗平均値の比（本薬投与期/観察期）

c) 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）

投与時期別の有効性について、B7841005 試験のインヒビター保有コホート、B7841008 試験（インヒビター保有コホートかつ 12 歳以上 18 歳未満）及びこれらの継続試験である B7841007 試験期間における投与時期別の治療を要した出血の ABR について、出血時補充療法群は表 20、定期補充療法群は表 21 のとおりであり、有効性の維持が認められた。なお、B7841005 試験に組み入れられた定期補充療法群の 1 例（表 21 の被験者 6）では、B7841007 試験における ABR が B7841005 試験の本薬投与期前半／後半を上回ったが、当該被験者の B7841007 試験における観察期間は 88 日、治療を要した出血回数は 1 回であり、現時点の結果から本薬の有効性が維持されていないと判断することは適切ではないと考える。B7841007 試験のインヒビター保有コホートにおける投与期間の中央値〔範囲〕は、B7841005 試験から移行した被験者では 616.0 [34～1240] 日、B7841008 試験から移行した被験者（12 歳以上 18 歳未満）では 385.0 [105～497] 日であった。

表 20 投与時期別の治療を要した出血の ABR (インヒビター保有コホート、B7841005 試験 (mITT 集団) / B7841007 試験 (安全性解析対象集団) / B7841008 試験 (安全性解析対象集団 (完了例)))

投与時期		出血時補充療法群	
		B7841005 試験 (48 例)	B7841008 試験 (12～17 歳) (7 例)
先行試験における 本薬投与期	前半（開始～開始後 6 カ月）	1.71 [0.98, 2.97] (48)	2.28 [0.32, 16.35] (7)
	後半（開始後 7～12 カ月）	1.24 [0.71, 2.15] (48)	0.86 [0.22, 3.32] (7)
B7841007 試験		1.18 [0.71, 1.96] (44)	0.89 [0.25, 3.22] (7)

最小二乗平均値^{a)} [95%CI]（例数）（単位：回/年）

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、因子なし（切片のみ）、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）

表 21 投与時期別の治療を要した出血の ABR（インヒビター保有コホート、B7841005 試験（本薬安全性解析対象集団） / B7841007 試験（安全性解析対象集団）/B7841008 試験（安全性解析対象集団（完了例）））

先行試験	被験者	年齢 ^{a)}	病型	先行試験における本薬投与期		B7841007 試験
				前半 (開始～開始後 6 カ月)	後半 (開始後 7～12 カ月)	
B7841005 試験 (定期補充療法群)	6	12 歳	HB	3.99	0	4.15
	7	12 歳	HB	0	0	0
	8	12 歳	HB	2.06	0	0
B7841008 試験 (定期補充療法群・12～17 歳)	9	12 歳	HA	2.00	0	0
	10	12 歳	HB	0	0	0

単位：回/年、a) 先行試験時の年齢

B7841005 試験（インヒビター保有コホート、出血時補充療法群）における患者背景別の治療を要した出血の ABR は表 22 のとおりであり、各部分集団において全体集団と同様の傾向が認められたことから、各患者背景による本薬の有効性への影響はないと考える。

表 22 患者背景別の治療を要した出血の ABR
(B7841005 試験インヒビター保有コホート、出血時補充療法群、mITT 集団)

患者背景		例数	観察期		本薬投与期		ABR の比 ^{b)} [95%CI]
			出血例数	ABR	出血例数 ^{a)}	ABR	
全体集団		48	47 (97.9)	19.78 [16.12, 24.27]	20 (41.7)	1.39 [0.85, 2.29]	0.070 [0.042, 0.118]
病型	HA	40	39 (97.5)	18.97 [14.89, 24.17]	15 (37.5)	1.04 [0.63, 1.72]	0.055 [0.032, 0.094]
	HB	8	8 (100)	23.93 [17.74, 32.28]	5 (62.5)	3.20 [1.21, 8.46]	0.134 [0.049, 0.363]
年齢	12～17 歳	12	12 (100)	27.80 [22.30, 34.65]	3 (25.0)	0.83 [0.22, 3.11]	0.030 [0.009, 0.101]
	18 歳以上	36	35 (97.2)	17.16 [13.06, 22.54]	17 (47.2)	1.60 [0.94, 2.72]	0.093 [0.052, 0.167]
人種	白人	15	15 (100)	26.22 [18.51, 37.12]	5 (33.3)	1.57 [0.49, 5.00]	0.060 [0.018, 0.199]
	アジア人	25	25 (100)	19.85 [16.07, 24.53]	13 (52.0)	1.59 [0.99, 2.56]	0.080 [0.048, 0.134]
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	8	7 (87.5)	7.60 [4.53, 12.72]	2 (25.0)	0.50 [0.12, 2.02]	0.066 [0.017, 0.258]
体重	中央値 (60.0 kg) 未満	21	21 (100)	25.63 [19.39, 33.89]	9 (42.9)	1.34 [0.68, 2.62]	0.052 [0.026, 0.104]
	中央値 (60.0 kg) 以上	27	26 (96.3)	15.24 [11.93, 19.46]	11 (40.7)	1.44 [0.71, 2.94]	0.095 [0.045, 0.198]

出血例数：例数（%）、ABR：最小二乗平均値^{c)} [95%CI]（単位：回/年）

a) 本薬投与期中止した 3 例を対象に含む。

b) 最小二乗平均値の比（本薬投与期/観察期）

c) 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）

提出された臨床試験成績において、インヒビターを保有する 12 歳以上の日本人被験者は 2 例であり、いずれも B7841005 試験に参加し、うち 1 例は B7841007 試験に移行した。日本人被験者における治療を要した出血の ABR は表 23 のとおりであり、本薬投与中（B7841005 試験の本薬投与期及び B7841007 試験）の ABR は、B7841005 試験の観察期と比較して低下した。

表 23 日本人被験者における治療を要した出血の ABR（インヒビター保有コホート、
B7841005 試験（観察期安全性解析対象集団）/B7841007 試験（安全性解析対象集団））

被験者	年齢 ^{a)}	病型	B7841005 試験							B7841007 試験		
			観察期				本薬投与期					
			治療群	観察期間	出血事象	ABR	観察期間	出血事象	ABR	観察期間	出血事象	ABR
11	12 歳	HA	OD	21	0	0	観察期において有害事象により試験中止					
12	12 歳	HB	RP	176	4	8.30	353	1	1.03	89	0	0

観察期間：日、出血事象：回、ABR：回/年、OD：出血時補充療法、RP：定期補充療法

a) B7841005 試験時の年齢

なお、参考資料として成績を提出した B7841008 試験（7.1.3 項参照）では、インヒビター保有コホートの 12 歳以上 18 歳未満の被験者における治療を要した出血の ABR は、出血時補充療法群で表 16、定期補充療法群で表 17 のとおりであり、B7841005 試験と同様の傾向が認められた。

機構は、以下のように考える。

B7841005 試験の主要評価項目である治療を要した出血の ABR について、出血時補充療法群では観察期に対する本薬投与期の比が事前に設定された基準を満たし、定期補充療法群でも本薬投与期の ABR が観察期の ABR を下回った。副次評価項目とされた自然出血、関節出血、標的関節出血、及び治験担当医師の判断によらないと考えられる総出血について、主要評価項目である治療を要した出血と同様の成績が認められた。また、患者背景別の部分集団解析では、各部分集団において全体集団と同様の傾向が認められた。

以上より、インヒビターを保有する先天性血友病に対する本薬の有効性は示されていると判断した。日本人患者における検討は 1 例と非常に限られているが、B7841005 試験の全体集団と矛盾しない成績であったことを踏まえると、日本人患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本薬の安全性について以下のように説明している。

B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験を併合した集団（3 試験併合集団）のうち、先行試験で 12 歳以上であった被験者におけるインヒビターの有無別、年齢区分別の本薬の安全性の概要及び発現した主な有害事象は表 24 及び表 25 のとおりであり、インヒビターの有無及び年齢区分による特定の有害事象の発現傾向は認められなかった。以下、特段の記載がない場合の 3 試験併合集団の成績は、先行試験で 12 歳以上で本薬が 1 回以上投与された被験者に係るものである。

表 24 年齢区分別の本薬の安全性の概要 (3 試験併合集団、安全性解析対象集団)

	インヒビター保有			インヒビター非保有		
	12～17 歳	18 歳以上		12～17 歳	18 歳以上	
例数	22	38	60	34	97	131
全有害事象	18 (81.8)	31 (81.6)	49 (81.7)	25 (73.5)	82 (84.5)	107 (81.7)
副作用	5 (22.7)	14 (36.8)	19 (31.7)	8 (23.5)	24 (24.7)	32 (24.4)
Grade 3 以上の有害事象	0	4 (10.5)	4 (6.7)	6 (17.6)	20 (20.6)	26 (19.8)
副作用	0	1 (2.6)	1 (1.7)	1 (2.9)	1 (1.0)	2 (1.5)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	2 (5.3)	2 (3.3)	5 (14.7)	19 (19.6)	24 (18.3)
副作用	0	1 (2.6)	1 (1.7)	0	4 (4.1)	4 (3.1)
試験中止に至った有害事象	0	1 (2.6)	1 (1.7)	0	6 (6.2)	6 (4.6)
副作用	0	1 (2.6)	1 (1.7)	0	2 (2.1)	2 (1.5)
血栓塞栓性事象	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
副作用	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
過敏症 (ショック・アナフィラキシーを含む)	2 (9.1)	4 (10.5)	6 (10.0)	2 (5.9)	9 (9.3)	11 (8.4)
副作用	1 (4.5)	2 (5.3)	3 (5.0)	0	6 (6.2)	6 (4.6)
注射部位反応	1 (4.5)	4 (10.5)	5 (8.3)	6 (17.6)	10 (10.3)	16 (12.2)
副作用	1 (4.5)	4 (10.5)	5 (8.3)	6 (17.6)	9 (9.3)	15 (11.5)

例数 (%)

MedDRA ver. 28.0

血栓塞栓性事象：塞栓および血栓 (SMQ)、過敏症 (ショック・アナフィラキシーを含む)：アナフィラキシー反応 (SMQ・狭域)、過敏症 (SMQ)、血管浮腫 (SMQ・狭域)、好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群 (SMQ・狭域)、注射部位反応：表 10 参照

表 25 インヒビター保有コホートで 2 例以上又は全体集団で 2%以上認められた有害事象 (3 試験併合集団、安全性解析対象集団)

事象名	インヒビター		全体集団 (191 例)	事象名	インヒビター		全体集団 (191 例)
	保有 (60 例)	非保有 (131 例)			保有 (60 例)	非保有 (131 例)	
上気道感染	13 (21.7)	13 (9.9)	26 (13.6)	AST 増加	2 (3.3)	3 (2.3)	5 (2.6)
COVID-19	11 (18.3)	22 (16.8)	33 (17.3)	歯痛	2 (3.3)	2 (1.5)	4 (2.1)
フィブリン D ダイマー増加	7 (11.7)	3 (2.3)	10 (5.2)	体重増加	2 (3.3)	2 (1.5)	4 (2.1)
発熱	6 (10.0)	6 (4.6)	12 (6.3)	血友病性関節症	2 (3.3)	2 (1.5)	4 (2.1)
頭痛	5 (8.3)	10 (7.6)	15 (7.9)	浮動性めまい	2 (3.3)	2 (1.5)	4 (2.1)
齲歯	5 (8.3)	8 (6.1)	13 (6.8)	肺炎	2 (3.3)	1 (0.8)	3 (1.6)
上咽頭炎	4 (6.7)	13 (9.9)	17 (8.9)	高脂血症	2 (3.3)	1 (0.8)	3 (1.6)
関節痛	4 (6.7)	12 (9.2)	16 (8.4)	胃炎	2 (3.3)	0	2 (1.0)
PF1・2 増加	4 (6.7)	4 (3.1)	8 (4.2)	嘔吐	2 (3.3)	0	2 (1.0)
尿中蛋白陽性	4 (6.7)	0	4 (2.1)	喘息	2 (3.3)	0	2 (1.0)
インフルエンザ	3 (5.0)	8 (6.1)	11 (5.8)	咽頭炎	1 (1.7)	7 (5.3)	8 (4.2)
転倒	3 (5.0)	4 (3.1)	7 (3.7)	注射部位そう痒感	1 (1.7)	6 (4.6)	7 (3.7)
注射部位疼痛	3 (5.0)	2 (1.5)	5 (2.6)	咳嗽	1 (1.7)	5 (3.8)	6 (3.1)
ALT 増加	3 (5.0)	2 (1.5)	5 (2.6)	そう痒症	1 (1.7)	5 (3.8)	6 (3.1)
高尿酸血症	3 (5.0)	1 (0.8)	4 (2.1)	四肢損傷	1 (1.7)	4 (3.1)	5 (2.6)
腎結石症	3 (5.0)	1 (0.8)	4 (2.1)	胃腸炎	1 (1.7)	3 (2.3)	4 (2.1)
高血圧	2 (3.3)	11 (8.4)	13 (6.8)	口腔咽頭痛	1 (1.7)	3 (2.3)	4 (2.1)
扁桃炎	2 (3.3)	7 (5.3)	9 (4.7)	挫傷	0	8 (6.1)	8 (4.2)
注射部位腫脹	2 (3.3)	5 (3.8)	7 (3.7)	皮膚裂傷	0	5 (3.8)	5 (2.6)
関節損傷	2 (3.3)	4 (3.1)	6 (3.1)	痔核	0	4 (3.1)	4 (2.1)
四肢痛	2 (3.3)	4 (3.1)	6 (3.1)	注射部位内出血	0	4 (3.1)	4 (2.1)
発疹	2 (3.3)	4 (3.1)	6 (3.1)	背部痛	0	4 (3.1)	4 (2.1)
注射部位紅斑	2 (3.3)	3 (2.3)	5 (2.6)	出血性関節症	0	4 (3.1)	4 (2.1)

例数 (%)

MedDRA ver. 28.0

3 試験併合集団のインヒビター保有被験者 60 例において重篤な有害事象は 2 例 (3.3%) で認められ、血友病性関節症及び発疹各 1 例であった。このうち発疹は重症度が Grade 3、本薬との因果関係ありとされ、また、試験中止に至った有害事象でもあった。Grade 3 以上の有害事象は 4 例 (6.7%、血友病性関節症、発熱、上気道感染及び発疹各 1 例) で認められ、このうち発疹は本薬との因果関係ありとされた。主な副作用 (発現割合 5%以上) は、フィブリン D ダイマー増加 (6 例 (10.0%))、PF1・2 増加 (4 例 (6.7%))、注射部位疼痛 (3 例 (5.0%)) であった。

3 試験併合集団における注射部位反応の発現状況は表 24 のとおりであり、インヒビターの有無、年齢区分により異なる傾向は認められなかった。大部分の事象が本薬との因果関係ありとされたが、重症度はインヒビター保有被験者 2 例で認められた注射部位腫脹及び注射部位疼痛（各 1 例）、インヒビター非保有被験者 2 例で認められた注射部位腫脹及び注射部位疼痛（各 1 例）が Grade 2 であった以外は、すべて Grade 1 であった。

3 試験併合集団において、日本人被験者に認められた有害事象は表 26 のとおりであり、いずれの事象も非重篤な事象であった。

表 26 日本人被験者に認められた有害事象（3 試験併合集団、安全性解析対象集団）

被験者	年齢 ^{a)}	病型	本薬との因果関係	事象名 ^{b)}
インヒビター保有				
13	■ 歳	HB	あり	Grade 1 : PF1・2 増加
			なし	Grade 2 : 胃腸炎
インヒビター非保有				
14	■ 歳	HB	あり	(発現なし)
			なし	Grade 1 : 上咽頭炎 2 件、筋痙縮、睡眠障害 Grade 3 : 尿路結石
15	■ 歳	HB	あり	(発現なし)
			なし	Grade 1 : 咽頭炎 2 件、転倒、痔核、外耳炎 Grade 2 : 歯牙破折
16	■ 歳	HA	あり	Grade 1 : 注射部位硬結 2 件、注射部位出血 2 件、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、PF1・2 増加、フィブリン D ダイマー増加
			なし	Grade 1 : 発熱 2 件、歯髄炎、挫傷、SARS-CoV-2 検査陽性
17	■ 歳	HB	あり	Grade 1 : PF1・2 増加、フィブリン D ダイマー増加
			なし	Grade 1 : 転倒 2 件、挫傷、創傷
18	■ 歳	HB	あり	Grade 1 : 注射部位そう痒感 12 件、注射部位腫脹 12 件、注射部位出血
			なし	Grade 1 : 上咽頭炎 Grade 2 : 足底筋膜炎、上咽頭炎、靱帯損傷、肉離れ

a) 先行試験時の年齢

MedDRA ver. 28.0

b) 発現件数の記載がない事象は 1 件として扱う。

なお、3 試験併合集団の 6 歳以上 12 歳未満の被験者（68 例、インヒビター保有 16 例、インヒビター非保有 52 例）における安全性の概要は、有害事象：80.9%（55/68 例）、副作用：32.4%（22/68 例）、Grade 3 以上の有害事象：2.9%（2/68 例、トロポニン増加、胆石症各 1 例、いずれも本薬との因果関係なし）、重篤な有害事象：2.9%（2/68 例、蜂巣炎、側腹部痛/胆石症/背部損傷、側腹部痛のみ本薬との因果関係あり・転帰回復）、死亡：なし、試験中止に至った有害事象：なし、であり、本薬の既知の安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかに異なる傾向は認められていない。

本薬の薬理作用、既承認の抗 TFPI 抗体薬で報告されている安全性プロファイル等を踏まえて、初回承認時以降も引き続き慎重な検討が求められる血栓塞栓性事象及び過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）については、以下のとおりである。なお、ADA については 6.R.3 項に記載した。

7.R.3.1 血栓塞栓性事象について

申請者は、血栓塞栓性事象について、以下のように説明している。

3 試験併合集団における血栓塞栓性事象の発現状況は表 24 のとおりであり、2 ■ 歳のインヒビター非保有 HA 患者 1 例に鎖骨下静脈血栓症（Grade 3、重篤、本薬との因果関係あり）が認められた。当該事象の発現は、本薬投与開始から約 3 年後であった。当該事象に対する措置として試験中止及び抗凝固療法が実施され、転帰は軽快であった。本被験者は、第 V 因子ライデン変異のヘテロ接合型遺伝子変異や、

生活習慣要因（長期間の不動状態及び喫煙等）を含む複数の潜在的な血栓塞栓性事象のリスク因子を有していた。

3 試験併合集団に含まれない第 I 相試験（B7841009 試験）において、5 歳の健康成人被験者 1 例で、本薬 300 mg 単回投与の 9 日後に深部静脈血栓症と推定される事象を伴う肺塞栓症（重度、重篤、本薬との因果関係あり）が認められた。当該事象に対する措置として試験中止及び抗凝固療法が実施され、転帰は回復であった（令和 6 年 11 月 25 日付け「ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン」審査報告書参照）。

また、データカットオフ以降の情報として、B7841007 試験において、5 歳のインヒビター保有 HA 患者 1 例で、本薬投与開始から約 3 年後に脳梗塞（重篤）が発現した。本被験者は、B7841005 試験及び移行した B7841007 試験を通じて本薬 150 mg 週 1 回皮下投与を受けていた。脳梗塞の臨床経緯は以下のとおりである。

- 20 年頃から両側腎結石症の既往歴を有していた。*Day 1078 に実施された CT 検査で尿路結石の増悪が確認され、入院を要し重篤な有害事象として報告された。尿路結石と本薬との因果関係は否定された。
- *Day 1086 に全身麻酔下、経尿道的尿管鏡下レーザー砕石術及び結石除去術（右側尿管／腎盂）並びに左側膀胱鏡下尿管結石砕石術が実施され、両側にダブル J ステントが留置された。
- 周術管理として手術当日から術後 6 日間にわたり rFVIIa 製剤が約 90 µg/kg で 3～6 時間ごとに投与された。
- 本薬は手術 5 日前に 150 mg が投与され、手術後 4 日目から同用量で再開された。
- *Day 1163 に全身麻酔下で尿道鏡下手術が実施された。
- 周術期管理として、rFVIIa 製剤が手術前、手術中、手術後の 14 日超にわたり、約 90 µg/kg で 3～6 時間ごとに投与された。
- 本薬の最終投与は手術 3 日前の 150 mg 投与であり、その後の本薬の投与はなかった。
- 手術翌日の *Day 1164 に脳梗塞（重篤）が発現した。治験責任医師により、脳梗塞は本薬との因果関係ありと判断された。
- 脳梗塞発現から約 2 週間後に脳出血（重篤）が発現した。治験責任医師により、脳出血は本薬との因果関係なしと判断された。
- *Day 1180 （術後 17 日目）被験者及び家族の希望により退院し、同日に試験を中止した。
- *Day 1182 （術後 19 日目）死亡した。死亡原因は消化管出血及び尿路出血を伴う脳出血とされた。剖検は実施されなかった。

また、製造販売後に自発報告された有害事象、医学文献に掲載された症例等を含む社内の安全性データベースを用いて、2026 年 月 日までに得られた情報について、塞栓および血栓（SMQ）により血栓塞栓性事象を検索した結果、以下の 2 例の報告を特定した。

- 【症例 1：4 歳、性、HA（インヒビター非保有）】
- 20 年 月 日から本薬 150 mg を週 1 回皮下投与と予定で治療を受けた（本薬投与については後述）。本薬による治療開始から約 1 か月後の *Day 37 に、右下肢に血栓症が発現した。本薬は *Day 39 に永続的に中止された。担当医師は、本事象について本薬と関連ありと判断した。血栓症は *Day 50 に回復した。*Day 50 に、心筋梗塞（動脈閉塞を伴う冠動脈血栓症）及び急性下壁 ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）が発現した。血栓症発現の約 3 週間後にエフアネソクトグ アルファ（遺伝子組換え）による治療に切り替えられた。悪性腫瘍による影響を除外する目的で実施された CT 検査では特筆すべき異常所見は認められなかった。心筋梗塞は *Day 50 に回復し、急性下壁 STEMI は *Day 59 に回復した。追跡報告により、20 年 月 日から本薬最終投与日である *Day 38 までの期間に本薬 150 mg の週 1 回を超える投与が実施されていたことが報告された（に初回 300 mg 投与後、*Day 5～*Day 38 の期間に 150 mg が 10 回投与された）。
- 【症例 2：5 歳、性、HB（インヒビターの有無は不明）】
- 20 年 月 日から本薬 150 mg 週 1 回皮下投与を受けた。主な既往歴として、
、
、
、
が報告されている。本薬投与開始から約 8 か月後（*Day 254～*Day 258）に脳卒中を発現し、*Day 257 に入院したが、転帰は回復であった。本薬の用量変更は行われなかった。本症例における重篤な事象として、一過性脳虚血発作（2件）、鼻出血、関節痛、片側失明、トンネル状視野及び上肢骨折、非重篤な事象として振戦、注意力障害、会話障害、ブレインフォグ、四肢損傷、創傷感染、貧血及び上咽頭炎が報告された。報告者による因果関係評価は提供されていない。

血栓塞栓症は本薬の重要な特定されたリスクであり、添付文書に加えて医療従事者向け資料及び患者向け資料を作成し、注意喚起を実施している。これらについて本申請に係る情報を追加し、引き続き注意喚起及び情報提供を行う。また、本薬が投与された先天性血友病患者（インヒビターの有無を問わない）における血栓塞栓症の発現状況を確認するための製造販売後データベース調査を実施予定である（7.R.6 項参照）。

7.R.3.2 過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）について

申請者は、過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）について、以下のように説明している。

3 試験併合集団における過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）の発現状況は表 24 のとおりであり、インヒビターの有無、年齢区分により異なる傾向は認められなかった。

過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）の事象別の内訳は表 27 のとおりであり、インヒビター保有患者 1 例に認められた発疹（Grade 3、重篤、7.1.1 項参照）を除き、すべて Grade 1 又は 2 で非重篤な事象であった。

表 27 過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）の発現状況（3 試験併合集団、安全性解析対象集団）

事象名	インヒビター		全体集団 (191 例)	事象名	インヒビター		全体集団 (191 例)
	保有 (60 例)	非保有 (131 例)			保有 (60 例)	非保有 (131 例)	
発疹	2 (3.3)	4 (3.1)	6 (3.1)	注射部位蕁麻疹	1 (1.7)	0	1 (0.5)
副作用	2 (3.3)	2 (1.5)	4 (2.1)	副作用	1 (1.7)	0	1 (0.5)
そう痒症	1 (1.7)	5 (3.8)	6 (3.1)	口内炎	1 (1.7)	0	1 (0.5)
副作用	0	4 (3.1)	4 (2.1)	副作用	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	3 (2.3)	3 (1.6)	紅斑	1 (1.7)	0	1 (0.5)
副作用	0	0	0	副作用	0	0	0
喘息	2 (3.3)	0	2 (1.0)	手皮膚炎	0	1 (0.8)	1 (0.5)
副作用	0	0	0	副作用	0	0	0
結膜炎	0	2 (1.5)	2 (1.0)	例数 (%)	MedDRA ver. 28.0		
副作用	0	0	0				

また、データカットオフ以降の情報として、B7841007 試験のインヒビター保有患者 1 例に蕁麻疹 (Grade 1、非重篤)、インヒビター非保有患者 1 例に過敏症 (Grade 2、非重篤) が認められたが、いずれも本薬との因果関係なしとされた。

製造販売後に、過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）に該当する症例として評価した報告はなかった。

ショック・アナフィラキシーは本薬の重要な潜在的リスクであり、添付文書、患者向け資材等により注意喚起を実施しており、今後も継続して実施する予定である。

以上より、インヒビター保有の先天性血友病患者に対する本薬の定期投与は、おおむね良好な忍容性を示し、インヒビター非保有の先天性血友病患者に対する本薬の既知の安全性プロファイル、及びインヒビター保有の先天性血友病患者に対する既存治療（バイパス止血製剤）と比較しても、特筆すべき安全性上のシグナルは認められていないと考える。そのため、現時点までに得られた成績を踏まえて情報を更新し、既承認効能・効果における安全対策を引き続き実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績等を踏まえると、既知の安全性プロファイルと比較してインヒビター保有の先天性血友病患者において新たな安全性上の懸念は認められておらず、当該患者に対する本薬の安全性プロファイルは忍容可能である。ただし、本薬の重要なリスクとされている事象については、以下に示す対応が必要である。

血栓塞栓症について、臨床試験では初回承認時に評価した 2 件の事象（肺塞栓症、鎖骨下静脈血栓症）に加え、B7841007 試験において脳梗塞が認められた。これらの事象はいずれも重篤で、本薬との因果関係ありとされた。更に、市販後の安全性データベースからも 2 例の血栓塞栓性事象の情報が得られた。

血栓塞栓症は本薬の重要な特定されたリスクとして添付文書等において注意喚起されており、引き続き同様の注意喚起を行うとともに、発現状況、患者背景、併用薬等について情報収集し、得られた情報を適切に医療現場へ提供する必要がある。そのため、製造販売後データベース調査を実施して、血栓塞栓症の発現状況を確認することは重要である。

過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）については、インヒビターを保有する被験者において、本薬との因果関係ありとされた発疹（Grade 3、重篤）が認められ、試験が中止された。したがって、現在実施中の注意喚起を引き続き実施した上で情報収集に努め、得られた情報を適切に医療現場へ提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

HA 又は HB はそれぞれ FVIII 又は FIX の欠乏により起こる出血性疾患であり、主に欠乏した FVIII 又は FIX の補充療法が行われる。しかしながら、重症 HA 患者の最大 32% 及び重症 HB 患者の最大 1~3% で、投与された凝固因子製剤に対する中和抗体（インヒビター）を発現すると報告されている（N Engl J Med 2013; 368: 231-9、Blood 2005; 105: 518-25）。血液凝固異常症全国調査（令和 6 年度報告書）では、本邦の HA 患者は 5,956 人、HB 患者は 1,345 人で、重症度の分布は HA 患者では重症：61.0%、中等症：16.6%、軽症：21.1%、HB 患者では重症：51.4%、中等症：24.0%、軽症：22.9%、インヒビター保有患者は HA：92 人、HB：13 人と報告されている。インヒビターの発現は、出血エピソードの重症化や頻度の増加につながり、止血管理を困難にする。また、筋骨格系の合併症リスクの増加、疼痛、身体的制限を含む高い疾病負荷と関連しており、インヒビター保有患者はインヒビター非保有患者と比較して、入院率及び死亡率のいずれも高いことが知られている（Haemophilia 2020; 26: 1-158）。さらに、インヒビター保有患者での外科手術も高リスクとなる（Br J Haematol 2006; 133: 591-605）。

インヒビターを保有する血友病患者では、インヒビターを消失させる免疫寛容導入療法や、FVIII 又は FIX を介さずにトロンビン産生を促すバイパス止血製剤等の代替的な製剤で止血治療等が行われる。バイパス止血製剤には rFVIIa 製剤、aPCC 製剤及び FVIIa/FX 製剤があり、このうち aPCC 製剤と FVIIa/FX 製剤は定期的な投与も可能である。しかしながら、両製剤とも体重に基づく用量換算が必要であることに加え、aPCC 製剤は 1 日おき、FVIIa/FX 製剤は 1~2 日おきの投与が必要である。また、バイパス止血製剤はいずれも静脈内投与製剤であり、アドヒアランスの悪化及び QOL の低下をもたらし、静脈内留置カテーテルを必要とする場合もある。さらに、aPCC 製剤については、高用量又は他の治療との併用時に、まれではあるが血栓性合併症の懸念があることや、FIX を含有することによるアレルギー反応やアナフィラキシーを誘発又は悪化させる可能性のため、HB 患者では使用を避けるべきとされている（Haemophilia 2020; 26: 1-158）ことにも注意する必要がある。

近年、欠乏している因子の補充とは異なる作用機序により止血機能を回復させる非凝固因子製剤として、皮下投与製剤であるエミシズマブ及びコンシズマブが承認された。エミシズマブは、FIXa と FX に結合する二重特異性抗体であり、欠乏した FVIII の機能を代替する。そのため、インヒビターの有無にかかわらず HA 患者に使用可能であるが、HB 患者には使用できない。また、体重に基づく用量換算が必要であり、投与量によっては複数回の注射が必要となる場合もある。コンシズマブは、本薬と同様に TFPI

を標的とする抗体で、インヒビターの有無によらず HA 及び HB 患者に使用できるが、1 日 1 回の投与及び体重に基づく用量換算が必要である。また、血栓塞栓性事象の発現リスクを低下させるため、血中濃度のモニタリングとそれに基づく用量調節が必要である。

以上のように、エミシズマブ及びコンシズマブは、インヒビターを保有する血友病患者における医療ニーズのいくつかを解決したものの、エミシズマブは HA のための治療薬であること、コンシズマブは 1 日 1 回投与が必要であること等の理由から、未だ満たされていない医療ニーズが存在する。そのため、インヒビターの有無及び血友病型によらず使用でき、簡便な投与経路、用量換算不要で低頻度の投与が可能な治療選択肢が求められている。

本薬は、外因系凝固反応を抑制する TFPI に結合するヒトモノクローナル抗体である。TFPI は FXa と FVIIa を不活化する因子であり、本薬は TFPI を阻害して外因系凝固経路を増強し、血液凝固バランスを回復させて出血傾向を抑制するため、血友病型及びインヒビターの有無によらず有効性が期待される。本薬は 2024 年 12 月に「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」を効能・効果として承認された、固定用量で週 1 回皮下投与する薬剤で、血中濃度のモニタリングは不要である。本申請で提出した臨床試験成績等から、インヒビターを保有する先天性血友病に対する本薬の有効性は示され、既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念も認められなかった（7.R.2 及び 7.R.3 項参照）。以上より、本薬はインヒビターを保有する先天性血友病に対する新たな治療選択肢の一つとなり、上述の医療ニーズに対応するものとする。

機構は、提出された資料、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」における検討を踏まえ、本薬の効能・効果を申請者の提案どおり「~~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~~」（取消線部削除）と設定することは適切と判断した。また、臨床的位置付けについても申請者の説明を了承し、本薬はインヒビターを保有する先天性血友病に対する新たな治療選択肢の一つとして位置づけられると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 インヒビターを保有する血友病患者における用法・用量について

申請者は、インヒビターを保有する血友病患者における本薬の用法・用量について、以下のように説明している（体重下限については 7.R.5.2 項参照）。

B7841005 試験では血友病型及びインヒビターの有無によらず同じ用法・用量を設定し（用法・用量の設定については、令和 6 年 11 月 25 日付け「ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン」審査報告書参照）、12 歳以上のインヒビターを保有する先天性血友病患者においても本薬の有効性及び安全性が確認された（7.R.2 及び 7.R.3 項参照）ことから、インヒビターを保有する先天性血友病患者における本薬の通常の用法・用量は、インヒビターを保有しない先天性血友病患者と同様に、12 歳以上の患者に対して初回に 300 mg を皮下投与し、以降は 150 mg を週 1 回皮下投与する、とすることが適切であるとする。

本薬の増量について、B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験では、体重 50 kg 以上の被験者で一定の出血事象が認められた場合（増量基準は 7.1.1、7.1.2 及び 7.1.3 項参照）に、本薬 300 mg の週 1 回投与へ増量可能と設定した。これらの試験で本薬 300 mg の週 1 回投与に増量した被験者は 9 例で、

増量した被験者における増量前後の ABR は表 28 のとおりであり、大部分の被験者で本薬の増量により ABR の低下が認められた。

表 28 本薬 300 mg の週 1 回投与に増量した被験者における増量前後の ABR（インヒビター保有コホート、B7841005 試験（mITT 集団）/B7841007 試験（安全性解析対象集団）/B7841008 試験（安全性解析対象集団（完了例）））

先行試験 (増量時の試験)	被験者	観察期 ^{a)} 治療群	ABR (回/年)			本薬投与期間 (日)	
			観察期 ^{a)}	本薬投与期		増量前	増量後
				増量前	増量後 ^{b)}		
B7841005 試験 (B7841005 試験)	19	OD	16.05	0 ^{c)}	0.88 (5.37)	239	1,242
	20	OD	7.98	4.55	4.72 (3.04)	241	469
	21	OD	16.60	14.91	2.40 (2.73)	245	483
B7841005 試験 (B7841007 試験)	22	OD	9.98	2.00	0	364	693
	23	OD	16.05	4.53	5.94	483	497
	24	OD	7.77	6.76 ^{d)}	3.86	485	573
	25	OD	69.10	1.63	0	671	648
	26	OD	42.52	5.36	0.66	770	553
先行試験が B7841005 試験である被験者の ABR (回/年) (最小二乗平均値 ^{e)} 、[95%CI])				4.86 [2.77, 8.53]	2.22 [1.16, 4.27]		
B7841008 試験 (B7841008 試験)	27	OD	31.00	13.60	3.96 (4.15)	188	462

OD：出血時補充療法、a) B7841008 試験では組入れ前 1 年間、b) 括弧内は先行試験の期間における成績

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

d) B7841005 試験期間中に増量基準を満たし本薬 300 mg が 2 回投与 (Day 179, Day 186) されたが、有害事象のため投与が一時中断された (本文参照)。その後、Day 212 に 300 mg の負荷投与後 Day 219 から B7841005 試験完了まで 150 mg の週 1 回投与が実施されたことから、この一時的な増量期間は増量前の期間に含まれている。

e) 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)

増量後の安全性について、本薬 300 mg の週 1 回投与に増量した被験者における安全性の概要は表 29 のとおりであった。

表 29 本薬 300 mg の週 1 回投与に増量した被験者における安全性の概要（インヒビター保有コホート、B7841005 試験（本薬安全性解析対象集団）/B7841007 試験（安全性解析対象集団）/B7841008 試験（安全性解析対象集団））

用量	増量前 ^{a)}	増量後
全有害事象	8 (88.9)	7 (77.8)
副作用	2 (22.2)	1 (11.1)
Grade3 以上の有害事象	1 (11.1)	0
副作用	0	0
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0

例数 (%)、増量被験者=9 例

a) 被験者 24 の一時的な増量期間を含む (表 28 参照)。

増量後の被験者（一時的な増量期間を除く）における有害事象は、7/9 例（COVID-19、咽喉刺激感、上気道感染、非感染性歯肉炎、上腹部痛、体重増加、高血圧、胸部損傷、頭蓋脳損傷、交通事故、関節損傷、インフルエンザ、関節痛、齲歯、胆石症、PF1・2 増加各 1 例）に認められたが、いずれも Grade 1 又は Grade 2 で PF1・2 増加を除き本薬との因果関係は否定された。Grade 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。また、被験者 24 の一時的な増量期間中に本薬との因果関係ありとされた腹痛 (Grade 1、非重篤) が発現し、本薬の投与が中断されたが、転帰は回復であった。

以上より、インヒビターを保有する先天性血友病患者において、本薬 300 mg の週 1 回投与への増量は ABR 低下に対して有効であり、安全性についても特筆すべき懸念は認められなかった。したがって、

既承認のインヒビター非保有患者における用法・用量と同様に、12 歳以上のインヒビター保有患者においても、体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には 300 mg に増量可能とすることは妥当であるとする。

7.R.5.2 12 歳以上の用法・用量における体重下限について

申請者は、既承認のインヒビター非保有患者に対する用法・用量を含め、12 歳以上の先天性血友病患者に対する用法・用量における体重下限を 25 kg とすることについて、以下のように説明している。

B7841005 試験では、当初体重下限を設定していなかったが、24 時間あたりの採血量が小児被験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、試験中に治験実施計画書を改訂して体重下限を 35 kg と設定した（7.1.1 項参照）。しかしながら、インヒビターの有無によらず本薬 300 mg へ増量後の安全性に明らかな懸念はなく（7.R.5.1 項及び令和 6 年 11 月 25 日付け「ヒムペグジ皮下注 150 mg ペン」審査報告書参照）、増量を体重 50 kg 以上の患者とした設定根拠²³⁾を踏まえると、本薬 150 mg を投与時の体重下限は 25 kg となる。そのため、現在実施中の 1 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした B7841008 試験では、12 歳以上 18 歳未満の被験者における体重下限を 25 kg と設定している。

B7841008 試験では、12 歳以上の被験者における治療を要した出血の ABR は表 15～表 17 のとおりであり、B7841005 試験と同程度の成績が得られ（表 12、表 18 及び令和 6 年 11 月 25 日付け「ヒムペグジ皮下注 150 mg ペン」審査報告書参照）、安全性についても明らかな懸念は認められなかった（7.1.3 項参照）。また、インヒビター非保有患者も含め、B7841005 試験又は B7841008 試験で本薬投与開始時に体重が 35 kg 未満であった被験者における、治療を要した出血の ABR 及び有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、本薬の有効性及び安全性について特段の懸念は認められなかった。

表 30 本薬投与開始時に体重が 35 kg 未満であった被験者における治療を要した出血の ABR 及び有害事象の発現状況
(B7841005 試験/B7841007 試験/B7841008 試験※)

被験者	年齢 ^{a)}	体重	コホート・病型	先行試験（被験者 28：B7841005 試験、被験者 29～32：B7841008 試験）							B7841007 試験		
				観察期／組入れ前 1 年間				本薬投与期					
				治療群	観察期間	出血事象	ABR	観察期間	出血事象	ABR	観察期間	出血事象	ABR
28	11 歳	31 kg ^{b)}	保有 HA	OD	169	13	28.10	362	0	0	1,237	0	0
				有害事象：発現なし									
29	11 歳	31 kg	非保有 HA	RP	—	12	12.00	367	4	3.98	421	9	7.81
				有害事象：発現なし									
30	11 歳	31 kg	非保有 HA	RP	—	6	6.00	365	0	0	424	0	0
				有害事象：発現なし									
31	11 歳	31 kg	非保有 HA	RP	—	2	2.00	358	3	3.06	59	0	0
				有害事象：上気道感染（Grade 1、非重篤、因果関係なし）									
32	11 歳	29 kg	保有 HA	OD	—	14	14.00	372	0	0	381	2	1.92
				有害事象：発熱 2 件、転倒、関節損傷、上咽頭炎、嘔吐（いずれも Grade 1、非重篤、因果関係なし）									

観察期間：日、出血事象：回、ABR：回/年、保有／非保有：インヒビター保有／非保有、OD：出血時補充療法、RP：定期補充療法

a) 先行試験時の年齢、b) 本薬投与開始時の体重、※本審査報告における他の表に示した集団と同様の集団が解析対象集団とされた。

以上より、既承認のインヒビター非保有患者も含め、用法・用量における 12 歳以上の患者の体重下限を 25 kg とすることは妥当であるとする。

7.R.5.3 在宅自己投与について

申請者は、在宅自己投与について、以下のように説明している。

²³⁾ B7841002 試験で安全性が確認されている最高用量である 450 mg と、当該投与群に組み入れられた被験者の体重の最小値（74.8 kg）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 を超えないように設定された。

B7841005 試験では、すべての被験者で PFS が使用され、B7841007 試験及び B7841008 試験では、一部の被験者で PFS も使用された²⁴⁾が、12 歳以上の被験者の大部分に PFP が使用された。投与者及び投与場所に関して、B7841008 試験で投与者が被験者か否かについて情報を収集した以外は、情報を収集しなかった。しかし、B7841005 試験及び B7841008 試験では、①初回投与は治験実施施設で治験スタッフが実施、②Day 7、Day 28、Day 60 の来院時は必要に応じて治験実施施設で投与、③Day 7 以降の投与は被験者又は介護者が投与（B7841008 試験では被験者又は介護者の希望により治験スタッフ等による投与も可能）と規定していたことから、初回及び Day 7、Day 28 及び Day 60 の投与を除き、大部分の投与が PFS（B7841005 試験）又は PFP（B7841008 試験）を用いた在宅自己投与であったと考えられる。また、B7841007 試験でも本薬は被験者又は介護者が自己投与する（必要に応じて治験実施施設での投与も可能）と規定しており、大部分の投与が PFP を用いた在宅自己投与であったと考えられる。

3 試験併合集団のインヒビター保有患者における本薬の被験者あたりの曝露日数、投与失敗日数及び投与失敗日数の割合は表 31 のとおりであり、日本人被験者 1 例を含め、治験薬の投与遵守は良好であった。

表 31 本薬の曝露日数、投与失敗日数及び投与失敗日数の割合（インヒビター保有コホート、3 試験併合集団、安全性解析対象集団）

試験名	B7841005 試験（PFS）			平均値±標準偏差、2 例の場合は個別値 a) PFS で投与された 1 例のデータを含む。 b) PFS で投与された 16 例のデータを含む。
投与群	出血時補充療法群 (48 例)	定期補充療法群 (3 例)	合計 (51 例)	
被験者あたりの曝露日数（日）	50.5±4.3	51.0±0.0	50.5±4.2	
投与失敗日数（日）	0.9±1.5	0.3±0.6	0.9±1.4	
投与失敗日数の割合（%）	1.9±3.2	0.6±1.1	1.8±3.2	
試験名	B7841008 試験（PFP ^{a)} ）			B7841007 試験（PFP ^{b)} ）
投与群	出血時補充療法群 (7 例)	定期補充療法群 (2 例)	合計 (9 例)	本薬投与例 (56 例)
被験者あたりの曝露日数（日）	52.3±1.0	52, 52	52.2±0.8	76.3±45.5
投与失敗日数（日）	0	0, 1	0.1±0.3	1.7±4.8
投与失敗日数の割合（%）	0	0, 1.9	0.2±0.6	2.2±6.8

また、3 試験併合集団のインヒビター保有コホートにおいて、投薬過誤は B7841005 試験に 2 例 2 件（規定量以上の投与、製品使用の問題各 1 件）認められたが、いずれも有害事象と関連する投与過誤ではなかった。

以上より、インヒビター保有患者においても、PFP を用いて本薬を適切に在宅自己投与することは可能と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本薬の用法・用量をインヒビターの有無によらず、「通常、12 歳以上かつ体重 25 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 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。なお、体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与できる。」とすることが適切と判断した。また、本薬の在宅自己投与について、特段の懸念は示唆されていないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

²⁴⁾ B7841007 試験では、すべての被験者に PFP が提供されたが、PFP での投与が困難であった被験者及び市販される唯一の剤型が PFS であると予想される国の被験者では PFS の使用が許容された。B7841008 試験の 12 歳以上の被験者には PFP が提供されたが、市販される唯一の剤型が PFS であると予想される国の被験者では PFS の使用が許容された。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査等として、一般社団法人日本血液凝固異常症調査研究機構が管理・運営する血液凝固異常症レジストリを用いて、先天性血友病患者（インヒビターの有無を問わない）における本剤の使用実態下での血栓塞栓症の発現状況を確認することを目的とした製造販売後データベース調査を計画している。なお、当該データベース調査における情報収集の手法等の詳細については検討中である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された被験者数は限られていること、及び血栓塞栓症は本薬投与において特に注意すべき事象であることを踏まえると、本剤の使用実態下における血栓塞栓症の発現状況を確認するために、製造販売後における調査を実施することは適切である。また、当該調査により得られた情報については、適切かつ速やかに医療現場へ提供する必要がある。

「7.R.3 安全性について」の項における検討から、血液凝固異常症レジストリを用いた製造販売後データベース調査により使用実態下における血栓塞栓症の発現状況を確認するとの申請者の方針に特段の問題はないが、製造販売後データベース調査の実施計画の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の先天性血友病患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は先天性血友病患者における定期投与の治療薬として新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン
[一 般 名] マルスタシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 12 月 10 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性及び製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 安全性について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 現在、インヒビター非保有患者を対象に特定使用成績調査が実施されているが、当該調査においてインヒビター保有患者のデータを収集可能とすることも一案である。

機構は、特定使用成績調査について、本剤が投与された患者の安全性情報を早期に収集することが目的の 1 つとされていることから、当該目的のため、インヒビター保有患者も登録可能となるよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の 7.R.6 項における検討及び専門協議の議論も踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 32 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・血栓塞栓症	・ショック、アナフィラキシー ・免疫原性	・該当なし

(本申請による変更なし)

表 33 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査 ・製造販売後データベース調査	・医療従事者向け資材（ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン投与中の注意事項）の作成と提供 ・患者向け資材（ヒムペブジを使用される血友病の患者さんご家族へ、ヒムペブジ連絡カード）の作成と提供

(下線部追加、終了した活動は記載していない)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

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係る申請について、本剤は当該効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、その効能・効果及び用法・用量の再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

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係る申請について、再審査期間は残余期間（令和 14 年 12 月 26 日まで）と設定する。

[効能・効果]

先天性血友病患者における出血傾向の抑制

(申請時から変更なし)

[用法・用量]

通常、12 歳以上かつ体重 25 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 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。なお、体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与できる。

(申請時から変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rate	年換算出血率
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPCC 製剤	Activated prothrombin complex concentrate	活性化プロトロンビン複合体製剤（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体、販売名：ファイバ静注用 1000）
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval tau	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease of 2019	新型コロナウイルス感染症
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
CV	Coefficient of variation	変動係数
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EFD	Embryo-fetal development	胚・胎児発生
FEED	Fertility and early embryonic development	受胎能及び初期胚発生
FVIIa	Activated coagulation factor VII	活性型血液凝固第 VII 因子
FVIIa/FX 製剤	—	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子（販売名：バイクロット配合静注用 2.5 mL ほか）
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FIX(a)	(Activated) coagulation factor IX	（活性型）血液凝固第 IX 因子
FX(a)	(Activated) coagulation factor X	（活性型）血液凝固第 X 因子
HA	Haemophilia A	血友病 A
HB	Haemophilia B	血友病 B
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HJHS	Hemophilia joint health score	血友病関節健康スコア
HLT	High level term	高位語
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	—
NZW	New Zealand White	—
PCC 製剤	Prothrombin complex concentrate	プロトロンビン複合体製剤
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PF1・2	Prothrombin fragment 1・2	プロトロンビンフラグメント 1・2
PFP	Pre-filled pen	プレフィルドペン
PFS	Pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態

PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPK	Population PK	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
QW	Once a week	週 1 回
rFVIIa 製剤	Recombinant activated coagulation factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤（販売名：ノボセブン HI 静注用 1 mg シリンジほか）
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
STEMI	ST elevation myocardial infarction	ST 上昇型心筋梗塞
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
V _c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
エミシズマブ	—	エミシズマブ（遺伝子組換え）（販売名：ヘムライブラ皮下注 12 mg ほか）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
コンシズマブ	—	コンシズマブ（遺伝子組換え）（販売名：アレモ皮下注 15 mg ほか）
本薬	—	マルスタシマブ（遺伝子組換え）
本剤	—	ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン