Pfizer

2024年12月作成（第1版）

002

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	30600AMX00302
販売開始	2025年3月

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]

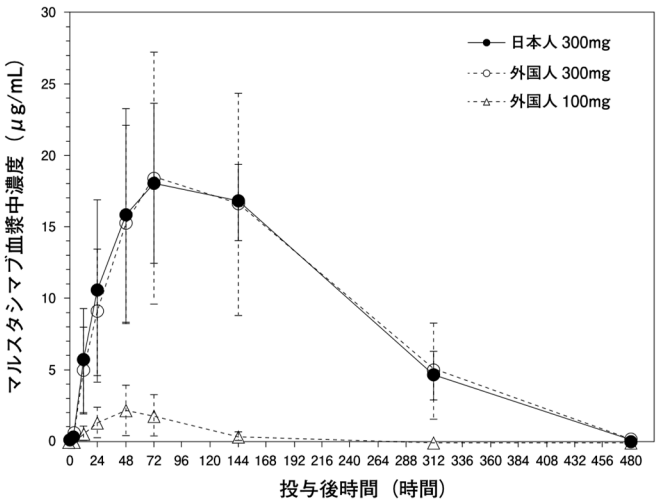
16. 薬物動態

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）	38.00［31.03, 46.54］	3.18［2.09, 4.85］
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)]	0.084 ［0.059, 0.119］、<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）	7.85［5.09, 10.61］	5.08［3.40, 6.77］
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）	－2.77 ［－5.37, －0.16］	

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12月27日承認、CTD2.5.3.5）
2) B7841001試験：単回投与後の薬物動態（2024年12月27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12月27日承認、CTD2.7.2.3.1.1.1）
5) バイオアベイラビリティ（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.3.3）
6) 分布（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.1.1.2）
7) B7841005試験（2024年12月27日承認、CTD2.7.3.2.3、CTD2.7.4.2.1.1.3）
8) B7841007試験（2024年12月27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12月27日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
11) 効力を裏付ける薬理試験（2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
12) 効力を裏付ける薬理試験（2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
13) 効力を裏付ける薬理試験（2024年12月27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

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、2026年3月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

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

Ⓡ登録商標