KW-3357

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

2.2 緒言

アンチトロンビン（AT）は血液中の主要な凝固阻害因子のひとつであり、トロンビンのほか、凝固第 X 因子、第 XII 因子、第 IX 因子、第 XI 因子等と複合体を形成することで、これら凝固因子群を不活性化する。

汎発性血管内凝固症候群（DIC）は、さまざまな原因によって惹起される広範な血管内の凝固亢進を特徴とする後天的な症候群である。DIC を引き起こす主な基礎疾患としては、感染症、造血器悪性腫瘍、固形癌等が挙げられる。国内での DIC 患者数は、厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班により 1997 年に実施された全国的アンケート調査から年間 73000 人と推定されている。DIC の予後は不良であり、同調査では、DIC を発症した 2193 名の死亡率は 56.0%であった[1)]。DIC の最も一般的な所見は出血であり、静脈穿刺部位からの毛細血管性出血、点状出血、斑状出血から、消化管、肺、又は中枢神経系への大量出血にまで及ぶ。一方、DIC にみられる凝固亢進状態は微小循環の血管閉塞症として発現し、結果として臓器不全に至り、大血管の塞栓や脳血栓症も起こりうる[2)]。

DIC の治療目標は、敗血症では生存率の改善、白血病等では DIC からの離脱である。DIC の治療としては、まず基礎疾患の治療が行われる。通常、DIC 診断前より基礎疾患の治療が行われているが、DIC と診断された場合には、基礎疾患により抗菌剤及び抗悪性腫瘍薬の投与等、更に強力な治療が行われる[3)]。2009 年に日本血栓止血学会から公表された「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」及び 2014 年に公表されたその追補では、AT が個別の薬剤としては、ヒトリコンビナントトロンボモジュリンとともに最も高い総合的推奨度となっている[4,5)]。

一方、先天性 AT 欠乏症（CAD）は、遺伝的に AT が欠乏する常染色体優性遺伝性疾患である。遺伝子異常は通常ヘテロ接合体として認められ、ホモ接合体は致死的と考えられている[6)]。国内の CAD の患者の割合は 0.16%と推測され、欧米（0.02~0.17%）と同程度と考えられる[7)]。CAD 患者の 80~90%では、50~60 歳までに血栓症が発現すると報告されており、10~35 歳、特に 14 歳以降に、主として静脈系に初発することが多い[8)]。血栓症は下肢深部静脈に最も多く認められ、その約 40%は肺梗塞を合併する。血栓症の約 70%は外傷、手術、妊娠、経口避妊薬の内服等、通常では血栓症の発症に至らないような軽微な誘因によって引き起こされる[8)]。

CAD の治療としては、血栓塞栓症発症の急性期では、循環不全に対する全身管理とともに抗血栓療法が実施される。抗血栓療法には、速やかに抗凝固作用を発揮するヘパリンに併せて血栓溶解薬が用いられる。ヘパリンの抗凝固作用は血中の AT レベルに依存するため、CAD 患者ではヘパリンの十分な抗凝固作用が期待できず、AT 製剤の補充が必要とされる[8)]。また、CAD 患者は高率に血栓症を反復し、ときに致死的な血栓塞栓症を発症するため、血栓症の既往のある患者には経口抗凝固薬又は抗血小板薬の投与の継続が必要である。AT 製剤は、日常的に補充する必要はないものの、外傷、手術、妊娠・分娩等、血栓症発症の誘因が存在するハイリスク期に補充される[8)]。

国内では、血漿由来 AT 製剤（pAT 製剤）が「アンチトロンビン III 低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）」及び「先天性アンチトロンビン III 欠乏に基づく血栓形成傾向」を適応症として承認されている。しかし、既存 pAT 製剤の製造に際しては、感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、現在のウイルスクリアランス技術ではヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することは困難である。また、血漿由来の未知の感染性因子を含有する可能性を完全には否定できないため、これらによる感染のリスクを完全

に排除することができない。更に、pAT 製剤は有限かつ貴重な献血を原材料としているため、献血可能人口の中長期的な減少等、安定的供給については潜在的なリスクを抱えている。

協和発酵キリン株式会社は、組換え DNA 技術を用いて、ヒト天然型 AT と同一のアミノ酸配列かつ同じタイプの糖鎖構造を持つ遺伝子組換え AT として KW-3357 を作製した。KW-3357 は DIC 及び CAD の治療において pAT 製剤を代替し、ヒト血漿由来の病原体に感染するリスクを低減しうると考えられたため、協和発酵キリン株式会社は KW-3357 の開発に着手した。

本開発で実施した臨床試験（7 試験）の結果から、KW-3357 は pAT 製剤の 1.2 倍の用量を投与することで、pAT 製剤と同様の有効性と安全性を示すことが確認された。このため、以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。なお、効能・効果及び用法・用量での DIC の表記は、近年、より一般的に使用される「播種性血管内凝固症候群」とした。

【効能・効果（案）】

先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向

アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）

【用法・用量（案）】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向

   1 日 1 回 24～72 国際単位/kg を投与する。

2. アンチトロンビン低下を伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）

   通常、成人には、1 日 1 回 36 国際単位/kg を投与する。

   なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日量として 72 国際単位/kg を超えないこと。

参考文献

1. 中川雅夫. 本邦における播種性血管内凝固（DIC）の発症頻度・原因疾患に関する調査報告. 厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班血液凝固異常症分科会 平成 10 年度研究業績報告書. 1999;57-64.
2. 松井隆則, 谷本光音. 116. In: 福井次矢, 黒川清, editors. ハリソン内科学. 第 4 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013. p.855-6.
3. 和田英夫, 野村英毅. 血栓止血の臨床―研修医のために IV 6. DIC の治療. 血栓止血誌. 2008;19:348-52.
4. 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 朝倉英策, 岡嶋研二, 丸藤哲, et al.; 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. 血栓止血誌. 2009;20:77-113.
5. 和田英夫, 坂田洋一, 丸藤哲, 岡本好司, 朝倉英策, 窓岩清治, et al.; 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会ガイドライン作成委員会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサスの追補. 血栓止血誌. 2014;25:123-5.
6. 辻肇. 先天性アンチトロンビン III（AT III）欠損症. 血栓止血誌. 2001;12:74-7.
7. 阪田敏幸, 松尾汎, 岡本章, 片山善章, 万波俊文, 馬場俊六, et al. プロテイン C およびアンチトロンビン欠乏症の頻度ならびに静脈血栓症への関与[Abstract]. 血栓止血誌. 2000;11:510.
8. 辻肇. 血栓形成性疾患 先天性血栓形成性疾患 先天性アンチトロンビン欠乏症/分子異常症. 別冊 日本臨床 血液症候群. 第 2 版 III. 2013;13-6.