2.2 緒言

血友病 A は、血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）の欠乏ないし低下に基づく先天性血液凝固異常症である。X 染色体連鎖劣性遺伝性であることから、ほとんどが男性に発症する。平成 25 年（2013 年）度の血液凝固異常症全国調査では血友病 A の生存患者数は 4,761 人（うち女性は 31 人）であった[1]。血友病 A の重症度は FⅧ活性の程度によって分類（1%未満は重症、1～5%は中等症、5%超は軽症）され、その出血症状は関節内出血、筋肉内出血、及び頭蓋内出血など多岐にわたる。特に、関節内出血は最も特徴的な出血で、頻度が高く、反復すると関節に不可逆的変化をもたらすため、生活の質（QOL）を低下させる。

血友病 A の治療は、FⅧ製剤による補充療法が基本であり、一般に血友病 A 患者で見られる様々な出血に対しては、FⅧ製剤を単回もしくは複数回、間歇的に輸注する出血時補充療法を行う。また、出血時以外の FⅧ補充療法の一つとして定期補充療法がある。定期補充療法については、国際的な血友病ガイドライン[2、3、4]で推奨されており、本邦のガイドライン[5]においても定期補充療法における標準的な治療方針が示されている。

BAY 81-8973 製剤（以下、本剤）は、完全長の遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤である。BAY 81-8973 は、1,648 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 350,000）で、一般名はオクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）である。BAY 81-8973 は、既承認 rFⅧ製剤であるコージネイト FS の[redacted]に、ヒト熱ショックタンパク質 70（HSP70）遺伝子を導入することにより新たに樹立したセルバンクから産生される。特性解析の結果、BAY 81-8973 はコージネイト FS と比較して、[redacted]に[redacted]が認められ、ヒト血漿タンパク溶液由来不純物は検出されなかった。また、rFⅧの分子構造から予測される分子量分布、タンパク質骨格の配列及び質量、翻訳後修飾のプロファイルを示し、凝固活性発現に重要な von Willebrand 因子との結合能は、コージネイト FS と同等であった。

本剤の臨床開発プログラムは、3 つの臨床試験（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）によって構成され、成人及び小児の血友病 A 患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討が行われた。現在までに、試験 12954（12～65 歳の既治療例対象）、試験 14319（12～65 歳の既治療例対象）及び試験 13400 のパート A（12 歳以下の既治療例対象）が終了しており、試験 13400 のパート B（6 歳未満の未治療例対象）及び継続投与（パート A 及びパート B に登録された被験者対象）が進行中である。なお、日本人被験者は試験 14319 に組入れられた。

終了した臨床試験の結果から、出血時の治療に関しては、いずれの臨床試験においても試験期間中に認められた出血の大部分は 2 回以下の本剤投与により止血に至り、出血時の治療に対する被験者の評価もほとんどが「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。また、定期補充療法中における推定年間出血率の中央値はいずれの試験においても 2 回/年を下回っており、本剤の定期補充療法の投与方法として、成人（18 歳以上）及び小児（12～17 歳）では 20～50IU/kg を週 2 回又は週 3 回投与、小児（12 歳以下）では 25～50IU/kg を週 2 回又は週 3 回投与、又は隔日投与としたとき、本剤での定期補充療法が出血の抑制に対して有効であることが示された。手術時の止血効果についても、評価可能であったすべての手術において止血管理に対する医師の評価は「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。これらのことから、本剤は出血時の治療、出血の抑制、及び手術時の止血管理に有効であることが示された。

一方、治験薬投与下で発現した有害事象は、ほとんどが軽度で本剤との関連がなく、また、試験期間中に治療歴のある患者に FⅧインヒビターの発現は認められなかった。更に、抗 HSP70 抗体又は抗ハムスタータンパク質抗体濃度に関する変化に特異的なパターンは認められず、関連す

る臨床症状を示した被験者は認められなかった。これらのことから、本剤の忍容性は良好と考えられた。

また、日本人集団における本剤の有効性評価において、止血に要した投与回数、出血時の治療に対する被験者の評価、推定年間出血率手術時の止血管理が、全体集団と比較して差がなかったことから、日本人集団においても本剤の有効性が示された。

これらの結果に基づき、以下に示す内容にて製造販売承認申請を行うこととした。なお、申請製剤は、使用性を考慮して、薬剤バイアルに溶解液として注射用水プレフィルドシリンジが添付されている「コバールトリイ静注用」及び投与デバイス付きの薬剤バイアルと注射用水プレフィルドシリンジを使用時に接続して用時溶解操作を行うことができるキット製品「コバールトリイ静注用キット」の 2 種類とし、かつ、既承認製剤と同様、個々の患者に対する投与用量に応じて、適切な成分量が選択できるよう、それぞれ 250、 500、 1000、 2000 及び 3000IU の製品とした。

申請区分	医療用医薬品：新有効成分含有医薬品
販売名	コバールトリイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000 コバールトリイ静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000
一般名	オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）（JAN）
効能・効果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。
用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。

参考文献

1) 血液凝固異常症全国調査 平成 25 年度報告書、公益財団法人エイズ予防財団 2014:3（5.4.1 参照）

2) Srivastava A. et al., Haemophilia 2013:19:e1-e47（5.4.3 参照）

3) National Hemophilia Foundation, MASAC Document #179（5.4.5 参照）

4) Richards M. et al., Br H Haematol 2010:149(4):498-507（5.4.6 参照）

5) 藤井輝久ら、血栓止血誌 2013:24(6):619-639（5.4.4 参照）