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り、生命を脅かす可能性のある重度の慢性疾患である。X 連鎖遺伝性疾患であることから、ほとんどが男性に発症し、女性は血友病 A の原因となる異常遺伝子の保因者となる。公益財団法人エイズ予防財団による平成 28 年度の血液凝固異常症全国調査によると、本邦における血友病 A の患者数は 5,103 人（男性 5,064 人、女性 39 人）と報告されている[1)]。

血友病 A の診断は、通常、血漿中 FⅧの活性レベルに基づき、正常時の血漿中 FⅧ活性が 1%未満の場合は重症、1%以上 5%未満の場合は中等症、5%以上（上限 40%）の場合は軽症と分類される。血友病 A は、自然出血及び生命を脅かす出血、又は外傷性の出血過多を引き起こす可能性がある。出血の好発部位は、筋肉内、中枢神経系、臓器内、軟組織内及び関節内であり、最も頻度が高い関節内出血では、関節障害や衰弱を招く。その結果、本疾患は患者の身体的及び社会心理的な健康、生活の質（QOL）、経済面に対して大きな影響を及ぼす。

血友病 A 患者に対する標準治療は、血漿由来の FⅧ又は遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤（以下、FⅧ製剤）の投与による欠乏タンパク質の補充である。補充療法には、FⅧ製剤を出血時に単回もしくは複数回、間歇的に輸注する出血時補充療法と、FⅧ製剤を週 2～4 回長期間にわたり定期的に投与する定期補充療法がある。また、近年、消失半減期が長く、投与間隔が 3～5 日という投与頻度の少ない製剤（販売名：イロクテイト、アディノベイト）が承認されている。本邦においても、血友病 A 患者に対する基本的な治療は、欠乏している FⅧを補充することであり、国外同様、出血時の止血を目的とした投与（出血時補充療法）と、出血の抑制を目的とした定期的な投与（定期補充療法）が行われている[2)]。

一方、FⅧ製剤を定期的な投与スケジュールで静脈内投与する治療法が最適であるというエビデンス及びコンセンサスは得られているものの、世界の重症血友病 A 患者の半数以上が定期補充療法を受けていない。その理由の 1 つは、頻回の静脈内投与が必要になることである。小児期より定期補充療法を受けてきた多くの若年成人患者が、投与に時間がかかること及び頻回の投与を主な理由として定期補充療法を中止している。また、高齢患者では、手指の関節症により頻回の自己注射が困難になり、アドヒアランスの維持が難しいと感じる患者が多い。

このように、消失半減期が短い FⅧ製剤は、効果的な定期補充療法の大きな障壁となっている。このことから、より少ない投与回数で、長期間適切な FⅧ活性が維持される薬剤が望まれている。

BAY 94-9027〔一般名：ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）、本剤〕は、60kDa の分岐型ポリエチレングリコール（PEG）が、完全長 FⅧの 1804 アミノ酸位で部位特異的に結合した 、B ドメイン欠失（BDD）rFⅧ製剤である。非臨床試験において、本剤の生体内半減期の延長、並びにそれと一致する出血抑制効果の持続が認められ、既存の完全長 FⅧ製剤と同等の急性出血に対する止血効果が確認されたことから、2010 年より臨床開発を開始した。

本剤の臨床開発プログラムは、治療歴のある 18 歳以上の血友病 A 患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 13401）、治療歴のある 12 歳以上の血友病 A 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験 13024）、及び治療歴のある 12 歳未満の血友病 A 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 15912）の 3 つの臨床試験で構成される。これらの臨床試験成績より、治療歴のある患者において、推定年間出血率は既承認の rFⅧ製剤と同程度であり、本剤の出血抑制効果が示された。また、試験 13024 では、大部分の被験者において、5 日ごと又は 7 日ごと投与の定期補充療法の効果が認められた。本剤の臨床試験において得られた安全性の結果より、既承認の FⅧ製剤と異なる副作用のリスクを示唆する結果は認められなかった。本剤の投与を受けた既治療例において新たに確認

された FⅧインヒビターはなく、アナフィラキシーの報告もなかった。また、重篤な心血管イベントを発現した症例も見られなかった。

日本人における有効性及び安全性に関して、被験者数の観点から評価には限りがあるが、臨床試験の結果より、全体集団と日本人集団で臨床的に意味のある違いはない。したがって、日本人血友病 A 患者に対しても、本剤のベネフィットがリスクを上回ると考える。

以上より、本剤の有効性及び安全性が確認され、有用性が示されたことから、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、試験 15912 において、6 歳以上 12 歳未満の患者集団で、7 日ごとの投与頻度で定期補充療法を受けた被験者が少数であり、本年齢群における 7 日ごとの投与頻度の有効性について十分に確立されていないこと、また、6 歳未満の小児患者においては PEG に対する免疫反応の発現割合が高く、当該集団において良好なベネフィット・リスクのプロファイルを確立することは難しいことから、本剤の対象は、治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人とする。

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を添付している。また、既承認製剤と同様に、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、250、500、1000、2000 及び 3000IU の製品とした。

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	ジビイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、 同静注用 3000
一般名（JAN）	ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）
効能・効果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 2.5mL 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、患者の状態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 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、投与量及び投与間隔を体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回、又は体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回の範囲で適宜調節する。

参考文献

1）公益財団法人エイズ予防財団、厚生労働省委託事業 平成 28 年度（2016 年度）血液凝固異常症全国調査報告書 2017:3（5.4.4）

2）藤井輝久ら、血栓止血誌 2013:24:619-639（5.4.6）