# 1. 緒言

von Willebrand（又はフォン・ヴィレブランド）病は von Willebrand 因子（以下「VWF」）の質的異常又は量的欠損に起因する疾患であり、血友病 A に次いで 2 番目に多い遺伝性出血性疾患である。von Willebrand 病の主要な病型には 1 型、2 型、3 型があり、病型によって表現型及び遺伝子型が異なる。von Willebrand 病患者（特に 2 型及び 3 型 von Willebrand 病患者）では生命を脅かす出血のリスクが高いため、迅速な治療又は予防のための定期的治療によって VWF を補う必要がある。

デスモプレシン (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) は、大部分の 1 型及び 2A 型 von Willebrand 病に対する選択薬である。しかし、デスモプレシンは 3 型 von Willebrand 病並びに重度の 1 型及び 2 型 von Willebrand 病に対しては無効である。von Willebrand 病患者に対する最も効果的な治療法は VWF 補充療法である。現在、国内及び海外とも、von Willebrand 病に対する補充療法には主に血漿由来 von Willebrand 因子／血液凝固第 VIII 因子（以下「pdVWF/FVIII」）が使用されている。pdVWF/FVIII は血友病 A に対する治療薬として開発された製剤であるため、von Willebrand 病の治療に用いる際には制約がある。数種類の pdVWF/FVIII が市販されているが、原料の血漿及び製造工程に応じて、製剤ごとに VWF 及び血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）それぞれの含有量が異なっている。そのため、von Willebrand 病患者に用いる際には FVIII の過量投与が生じる可能性がある。細胞内に貯蔵された VWF の高分子多量体は損傷／高ずり応力に反応して放出される。内因性 VWF には、効果的な血小板血栓形成に不可欠である超巨大多量体（以下「ULM」）が含まれる。しかし、血漿由来 von Willebrand 因子（以下「pdVWF」）は VWF 切断プロテアーゼである ADAMTS13 によるタンパク質分解作用を受けるため、ULM を欠く。更に、多くの安全措置が取られているものの、血漿由来製剤にはいまだ病原体伝播の潜在的リスクがある。

BAX111 は世界で初めて承認された、かつ本申請時点で唯一の遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」）製剤である。

BAX111 の有効成分である vonicog alfa は損傷を受けた血管内皮下基質（コラーゲンなど）への血小板粘着及び血小板凝集を介して止血を促進し、更に、止血の重要な補因子でありフィブリン塊の形成をもたらす FVIII のキャリアタンパク質として、FVIII を急速なタンパク質分解から保護する。

BAX111 は動物及びヒトの血漿タンパク質を用いずに製造及び製剤化されるため、外来性感染性物質や血液由来病原体を伝播するリスクが軽減する。rVWF は製造工程で ADAMTS13 に曝露しないため、無傷の未切断高分子多量体と ULM が含まれる。rVWF はヒト血漿から同時精製されるアルブミン等のタンパク質を含まないため、pdVWF より高い比活性を示した。von Willebrand 因子抗原に対する von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性の比も、ULM が含まれる rVWF の方が pdVWF より高かった。

2019 年 12 月現在、BAX111 は米国、EU、スイス、及びカナダで承認されている（計 34 カ国）。また、米国、スイス、及び日本で希少疾病用医薬品に指定されている。

BAX111 の有効成分である rVWF タンパク質は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で、既承認の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」）であるルリオクトコグ　アルファ（アドベイ

ト）と共発現させて得られる。vonicog alfa は、2050 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 260000）の多量体である。rVWF タンパク質を単離し、遺伝子組換えフューリンを用いて完全に成熟させた後、有機溶媒／界面活性剤で処理し、精製した後に濃縮する。したがって、最終製剤中には微量のルリオクトコグ　アルファ、ルリオクトコグ　アルファ及び rVWF のイムノアフィニティ精製由来のマウス免疫グロブリン G、チャイニーズハムスター卵巣細胞由来タンパク質、並びに　　＊不純物C　　が存在するが、十分に管理される。これらの低レベルの不純物は rVWF の安全性及び有効性に影響を及ぼさないと考えられる。BAX111 は凍結乾燥注射剤であり、注射用水 10 mL で溶解後に投与する。容量 30 mL のガラスバイアルに表示量として 1300 国際単位が充填されている。

rVWF について実施された非臨床試験には、薬力学、薬物動態（以下「PK」）、安全性薬理、単回投与毒性、反復投与毒性、局所刺激性、及び免疫原性の評価が含まれる。非臨床試験において、rVWF のヒトにおける有効性及び安全性を裏付ける結果が得られている。

臨床試験では、von Willebrand 病患者を対象とした 3 試験（070701 試験、071001 試験、及び 071101 試験）を実施した。070701 試験はヒトに対して初めて BAX111 を投与した試験であり、BAX111 と rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）の併用投与の安全性、忍容性、及び PK を pdVWF/FVIII と比較した。071001 試験では、出血事象に対して BAX111 を単独投与又は rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）と併用投与したときの PK パラメータ、安全性、及び有効性を評価した。071101 試験では、大手術及び小手術を受ける von Willebrand 病患者に、予防的治療として BAX111 を単独投与又は rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）と併用投与したときの有効性及び安全性を評価した。臨床試験データから、BAX111 を von Willebrand 病成人患者の出血事象の予防及び治療、並びに周術期の出血の予防及び治療に用いたときの良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

上記の試験結果等に基づいて効能及び効果、並びに用法及び用量を以下のとおりとし、BAX111 の製造販売承認申請を行うこととした。

| | |
|---|---|
| 効能及び効果 | von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制 |
| 用法及び用量 | 本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。<br>通常、18 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 40～80 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。 |

＊新薬承認情報提供時に置き換え