緒言

血友病 A および血友病 B は，それぞれ血液凝固第 VIII 因子（FVIII）または第 IX 因子（FIX）の欠乏により起こる出血性障害である。血友病患者でも外因系経路によりある程度の止血能があるものの，外因系経路は組織因子経路インヒビター（TFPI）によって急速に阻害されるため，出血を防ぐには不十分である。

マルスタシマブは外因系血液凝固カスケードの主要な阻害因子である TFPI と結合するヒトモノクローナル抗体である。血友病 A および血友病 B 患者において，マルスタシマブがもたらす TFPI 阻害による外因系経路の増強は，血液凝固バランスを回復させ，出血を防止する安全で効果的な方法であり，外因性の FVIII または FIX 製剤による補充療法を不要にする。

世界で血友病 A または血友病 B と診断されている患者数は，世界血友病連盟の 2021 年の調査によると，それぞれ推定 18 万 5318 人または 3 万 7998 人であり，国内ではそれぞれ 5657 人または 1252 人である。

現行の標準治療である定期補充療法は血友病患者の臨床アウトカムを改善したものの，患者が煩雑な投与法を遵守することは容易ではない。また，血友病 A および血友病 B 患者の治療に関する，疾患および治療の負担，インヒビター形成，臨床検査によるモニタリングの必要性および非凝固因子による臨床検査への薬剤干渉の発生，治療に関連する血栓塞栓症リスクがあるため，本疾患に対する医療ニーズは依然として満たされていないのが現状である。

プレフィルドペンまたはプレフィルドシリンジを用いて，固定用量で週 1 回皮下投与するマルスタシマブの定期投与は，インヒビター非保有の成人および青年の重症血友病 A および血友病 B 患者に対し，優れた出血コントロールを提供し，出血時補充治療との比較で優越性，標準的な凝固因子製剤の定期補充療法との比較で非劣性が認められた。

マルスタシマブの定期投与は，安全で忍容性は良好であった。標準治療で使用される FVIII または FIX 製剤を用いた出血時補充療法または定期補充療法での既知の安全性プロファイルと比較して，マルスタシマブ投与で予期しないリスクは認められていない。マルスタシマブのいずれの臨床試験でも死亡例はなく，マルスタシマブ投与後の有害事象による治験中止例も少なかった。完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点において，本剤を投与した血友病 A 患者および血友病 B 患者に血栓塞栓症の発現はなかった。一方，健康な成人治験参加者を対象とした第 1 相試験において，1 例でマルスタシマブを投与後に深部静脈血栓症および肺塞栓症が認められた。また，実施中の第 3 相長期継続投与試験において，データカットオフ後の 20[redacted] 年 [redacted] 月に血友病 A 患者 1 例に血栓塞栓症が報告された。

マルスタシマブの定期投与は，週 1 回，固定用量で皮下投与するため，現行の標準治療よりも投与頻度が低く，凝固因子製剤による標準治療やその他の非凝固因子製剤による治療で必要な体重に基づく用量の換算が不要である。凝固因子補充療法で用いる静脈内投与と比較して，本剤による皮下投与の利便性は高く，投与量の調節ミスは発生しない。さらに，マルスタシマブはその他の非凝固因子製剤による治療と同様に漸増や PK または PD モニタリングを必要としない。したがって，現在利用可能な治療法の選択肢を広げる可能性がある。

以上より，本邦において，インヒビター非保有の重症血友病 A または血友病 B 患者に対して効果的で安全な定期投与の非凝固因子製剤として，マルスタシマブはこれまで満たされていなかった医療ニーズに応えることができると考え，今般，製造販売承認申請を行うこととした。