目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

von Willebrand 病（VWD）は von Willebrand 因子（VWF）の量的欠損又は質的異常に起因する疾患であり、最も頻度が高い遺伝性出血性疾患である。VWF が欠損又は異常をきたすと VWF に依存して二次的に血液凝固第 VIII 因子（FVIII）が低下する。成人患者と同様に、小児患者においてもその症状は非常に軽度でほとんど目立たないものから頻繁で重度の出血まで様々である。特に重度 VWD 患者では、重篤な、時には生命を脅かす出血事象のリスクがあり、迅速に適切な VWF 及び FVIII のレベルにするための即時の VWF 補充療法及び／又は適切な VWF 及び FVIII のレベルを維持するための予防的な VWF 補充療法が必要である。

現在、国内で小児の VWD 治療に使用可能な薬剤は、デスモプレシン酢酸塩水和物（DDAVP）及び血漿由来 VWF/FVIII（pdVWF/FVIII）製剤であり、補助療法としては抗線溶剤や局所止血剤が使用されている。DDAVP は 3 型並びに重度の 1 型及び 2 型 VWD に対しては効果が認められないため、これらのタイプに対しては、pdVWF/FVIII 製剤による治療が行われている。pdVWF/FVIII 製剤は製剤ごとに VWF 及び FVIII の含量が異なり、投与に際しては出血症状等を考慮して VWF 及び FVIII の用量を決定する必要がある他、FVIII 過剰蓄積による血栓症発現の可能性を有するためリスクに応じて血栓予防対策を行う必要があるなど、投与時の用量調整及び止血管理が求められる。また、pdVWF/FVIII 製剤は外来血漿タンパクに対するアレルギー反応や感染症を媒介するリスクを有し、pdVWF/FVIII 製剤中のトロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番（ADAMTS13）の切断活性により効果的な血小板血栓形成に不可欠である超巨大多量体を欠くこともある。

ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、ボニコグ　アルファ）は、精製された遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（rVWF）であり、血液凝固因子製剤の一種である。VWD 患者における VWF の補充療法として、正常な内因性 VWF と同様に、損傷を受けた血管内皮下基質（コラーゲン等）へ血小板を粘着・凝集させて止血を促進するとともに、FVIII のキャリアタンパク質として FVIII に結合し、急速なタンパク質分解から FVIII を保護する作用を有する。ボニコグ　アルファはヒト又は動物由来の血液成分が含まれていないため、感染及び潜在的なアレルギー反応のリスクが低減される。製造過程で rVWF が ADAMTS13 に曝露されないため、ボニコグ　アルファは全く切断されていない超巨大多量体と高分子量多量体を含む。この超巨大 VWF 多量体が含まれることにより、ボニコグ　アルファの投与による血小板とコラーゲンの粘着はより強固となり、pdVWF/FVIII 製剤と比較してより予測可能な治療効果が期待される。また、ボニコグ　アルファはヒト血漿から同時精製されるアルブミンなどのタンパク質を含まないため、pdVWF と比較してより特異的な活性を持つことが示されている。さらに、成人におけるボニコグ　アルファ投与時の VWF:RCo の消失半減期は、pdVWF/FVIII 製剤投与時より長く、ボニコグ　アルファは内因性 FVIII を持続的に安定化させる傾向が認められ、少なくとも一定の患者層において、投与頻度及び全体的な投与量が減少し、患者ケアの改善が期待される。

小児患者では粘膜皮膚出血や手術時の出血など様々な症状がみられ、生活の質（QOL）に大きな影響を及ぼすため、適時の介入が必要となるが、上記のような特性により、ボニコグ

アルファは患者の QOL を大きく改善し、小児 VWD 患者におけるアンメット・メディカルニーズにこたえる、有益な治療選択肢となることが期待される。

今般、小児 VWD 患者を対象とした海外第 3 相試験（071102 試験）及び海外第 3b 相継続投与試験（SHP677-304 試験）の結果が得られ、18 歳未満の小児 VWD 患者の出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理におけるボニコグ　アルファの有効性及び安全性が確認されたことから、以下に示す効能又は効果等で製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

販売名	ボンベンディ静注用 1300
原薬の一般名	ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）
企業名	武田薬品工業株式会社
剤形	凍結乾燥注射剤（溶解液付）
含量	1 バイアル中にボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）1300 国際単位（IU）
投与経路	静脈内注射
申請区分	医療用医薬品（6）新用量医薬品
効能又は効果	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制