緒言

マルスタシマブは、外因系凝固経路を阻害する組織因子経路インヒビター（TFPI）に対するヒトモノクローナル抗体である。TFPI は、活性型血液凝固第 X 因子と活性型血液凝固第 VII 因子を不活化する因子であり、マルスタシマブはこの TFPI を阻害することで、下流でのトロンビン産生を増加させ、出血を防止する。

12 歳以上のインヒビター非保有の血友病 A 及び血友病 B 患者において、マルスタシマブ定期投与は、凝固因子製剤による出血時補充療法に対して優越性を示し、定期補充療法に対して非劣性を示した。また、安全で忍容性は良好であった。この結果を踏まえ、本邦では 2024 年 12 月に「血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制」を効能又は効果として、「通常、12 歳以上かつ体重 35kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。なお、体重 50kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300mg に増量して皮下投与できる。」の用法及び用量で承認された。

重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B を有する 12 歳以上 75 歳未満の患者を対象とした B7841005 試験のインヒビター保有コホートの結果から、マルスタシマブ定期投与は 12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者に対して優れた出血コントロールを示し、安全で忍容性が良好であることが示された。マルスタシマブの定期投与は、治療を要した出血の年間出血率（ABR）を指標として、観察期のバイパス製剤による出血時補充治療に対する優越性を示した。また、観察期にバイパス製剤による定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者の投与期の治療を要した出血の ABR は、観察期にバイパス製剤による出血時補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者の投与期の治療を要した出血の ABR と同様であり、観察期（バイパス製剤による定期補充療法）の治療を要した出血の ABR より低下した。インヒビター保有患者に対する週 1 回のマルスタシマブ定期投与はおおむね良好な忍容性を示し、特筆すべき安全性上の懸念は認められず、観察期での治療と同等の安全性プロファイルを有していた。マルスタシマブのインヒビター非保有の血友病 A 及び血友病 B 患者に対する既知の安全性プロファイルやインヒビター保有の血友病患者に対する既存治療（バイパス製剤及び非凝固因子療法）と比較して、予期できないリスクは認められなかった。

また、現在インヒビター非保有の先天性血友病患者において承認されている用法及び用量の体重下限は 35 kg であるが、安全性が確認されている体重換算の用量 6 mg/kg を考慮した体重の下限は 25 kg であり、臨床試験で体重 25 kg 以上 35 kg 未満の青年治験参加者 4 例（インヒビター保有患者 2 例、インヒビター非保有患者 2 例）にマルスタシマブ 150 mg を週 1 回投与した際の有効性は全体集団と同様で、安全性上の懸念は認められなかった。

マルスタシマブはプレフィルドペンを用いた週 1 回の自己投与可能な固定用量の皮下投与製剤であり、体重に基づく用量の換算や調節、PK 及び PD のモニタリングを必要としない。そのため、インヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者における治療負担を軽減し、アドヒアランスの向上及び最終的な臨床アウトカムの改善が期待される。

以上から、本邦において、インヒビターを保有する 12 歳以上かつ体重 25 kg 以上の血友病 A 及び血友病 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、本一変申請を行うこととした。また、既に承認されているインヒビター非保有の先天性血友病患者に対する用法及び用量についても、体重下限を 25 kg 以上とする一変申請を行うこととする。

本一変申請における効能又は効果（案）及び用法及び用量（案）を以下に示す（既承認内容から下線部追加、取り消し線削除）。

効能又は効果（案）

~~血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有しない~~先天性血友病患者における出血傾向の抑制

用法及び用量（案）

通常、12 歳以上かつ体重 ~~35kg~~25kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。なお、体重 50kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300mg に増量して皮下投与できる。