

Emicizumab のモニタリングについて

中島由翔*, 野上恵嗣

Hemostatic monitoring under Emicizumab treatment

Yuto NAKAJIMA, Keiji NOGAMI

Key words: hemophilia A, rotational thromboelastometry, thrombin generation assay, clot waveform analysis, fibrinolysis, Emicizumab

1. はじめに

血友病 A は血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) の質的・量的異常により生じる最も頻度が高い先天性凝固障害症であり、乳幼児期から関節内や筋肉内などの深部出血をきたす。関節内出血を反復すると慢性滑膜炎を発症し、さらに進行すると非可逆的な血友病性関節症に至る。血友病治療製剤の開発と治療の進歩により、出血予防を図る目的の FVIII 製剤の定期補充療法が乳幼児期から行われることにより、関節症発症が著しく抑制され、QOL の向上に大きく貢献した¹⁾。一方、FVIII 製剤の血中半減期が短いために頻回の静脈投与が必要であること、血管アクセスの問題（特に乳幼児期）、抗 FVIII 同種抗体（インヒビター）等が、血友病治療の大きな課題であった。これらの課題を克服するために、非凝固因子製剤である活性化 FVIII (FVIIIa) 代替ヒト化モノクローナル bispecific 抗体の Emicizumab が創薬された²⁾。本製剤はインヒビターの有無に関係なく長期間作用し、皮下投与により著明な出血抑制効果を示し^{3,4)}、インヒビター非保有・保有先天性血友病 A 患者の出血予防の定期投与として使用されている。Emicizumab の出現により、血友病医療はまさにパラダイムシフトが起きている。しかし、Emicizumab の作用機序の特性から従来の血友病の止血モニタリングとして行われ

てきた活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: aPTT) を著しく短縮するため、Emicizumab の凝固機能の評価が困難である。近年、動的ならびに包括的な血液凝固機能評価の測定法が血友病診療にも応用されている。本稿では包括的凝固機能検査の基本的な測定原理と、Emicizumab の凝固機能の評価における有用性について概説する。

2. Emicizumab の作用機序

血液凝固過程の内因系凝固機序において、FVIII は FIXa が FX を活性化する tenase 複合体 (FIXa/FVIIIa/FX-リン脂質/Ca²⁺) における必須の補因子である。トロンビンにより活性化された FVIII (FVIIIa) は活性化血小板リン脂質膜上において、一方の FIXa 分子を、もう一方で FX 分子と結合することにより FIXa による FXa 生成効率を 2×10^5 倍以上に増加させる。ゆえに FVIII が欠乏する血友病 A は tenase 機能活性が障害されてトロンビン生成が著しく減弱するために重篤な出血症状を呈する。Emicizumab は、一方の抗原結合部位に FIXa 分子を、もう一方の抗原結合部位に FX 分子を結合させることにより、FVIIIa 補因子機能をまさに代替し、血液凝固反応を促進させる作用機序を有する二重特異性 (bispecific) 抗体である²⁾。

*責任者連絡先:

奈良県立医科大学小児科

〒634-0004 奈良県橿原市四条町 840

Tel: 0744-22-3051 (代表), Fax: 0744-29-8882

E-mail: nakajima-yamanashi@naramed-u.ac.jp

3. Emicizumab の凝固機能の評価について

1) 合成基質法を用いた Emicizumab の凝固能の評価

Emicizumab は、臨床的な投与量以下の血漿中濃度でも aPTT が正常化される為に、aPTT に基づく検査結果は Emicizumab の臨床的な止血機能を反映しないことが問題点の 1 つである。そこで、Emicizumab に感受性がないウシ凝固因子 (FIXa, FX) を用いた合成基質法による FVIII 活性およびインヒビター力価の測定が開発された⁵⁾。最近、Yamaguchi らは標準血漿を用いた基礎実験において、ヒト合成基質法と TGA のいずれにおいても、Emicizumab 血中濃度と FVIII 活性が、高い精度をもって線形に相関することを報告しており、ヒト合成基質法においても Emicizumab の凝固能を評価できることを報告した⁶⁾。現在、Emicizumab 投与下の止血モニタリングをヒト合成基質法で有効に行うためのエビデンス創出のために、CANADE study が実施されている。一方、Emicizumab 存在下で aPTT が延長している場合は、抗 Emicizumab 抗体の出現を考慮しなければならない。抗 Emicizumab 抗体の出現を強く疑った場合は、Emicizumab の血中濃度 (ELISA で測定) についてメーカーを通じて測定することは可能である。また、Emicizumab の血中濃度の測定が可能なキットが海外で販売されている。最近我々は、aPTT にもとづく凝固一段法を用いて Emicizumab の検量線を作成し、簡便に Emicizumab の血中濃度を測定する方法を開発した⁷⁾。

2) 抗 Emicizumab 抗体での aPTT 法を用いた FVIII 活性やインヒビター測定

我々は、Emicizumab の anti-FIX(a) 領域と anti-FX 領域に対する抗 Emicizumab 抗体を作製し、Emicizumab 機能活性を完全に中和する事により FVIII 活性およびインヒビター力価を評価できる方法を世界で初めて確立した⁸⁾。また、Ogiwara らは抗 Emicizumab 抗体を用いて、FVIII 活性およびインヒビター力価だけでなく FIX や FXI などの凝固因子活性及び PC や PS などの抗凝固因子活性の測定も可能であることを報告した⁹⁾。これらの簡便な検査が、今後さらに活用されることを期待している。

4. 包括的凝固機能検査について

1) 包括的凝固機能検査の必要性

PT, aPTT は、組織因子、シリカやエラグ酸などの接触因子活性化剤、活性化血小板膜を代替した陰性荷電リン脂質などが高濃度に含まれる試薬をトリガーとし、フィブリン形成までの時間を測定することにより凝固能を評価しようとする検査である。血友病では aPTT 測定原理を用いた凝固一段法による FVIII や FIX の凝固因子活性を元に重症度を評価するが、凝固因子活性と臨床的重症度の乖離をしばしば経験する。また、インヒビター保有血友病症例においてバイパス止血製剤で止血治療を行った場合には、凝固因子活性値による凝固学的評価は困難となる。このような様々な臨床上の問題点を解決するため、包括的凝固機能検査が発展してきた。トロンボエラストメトリー、凝固波形解析、トロンビン生成試験が代表的な評価法であり、これら 3 つの検査について紹介する。

2) トロンボエラストメトリー (rotational thromboelastometry: ROTEM)

トロンボエラストグラフィとは、凝固過程における血栓の粘性や弾性の変化をモニタリングし、経時的に波形として描出することにより凝固能を評価する検査である。古くから凝固、線溶機能の評価法として用いられてきた。クエン酸加全血に CaCl_2 を添加するという簡便な検査であるが、生理的範囲を超えたトリガー試薬を含まないため、より生理的な条件下で生体内の凝固反応を再現できることが一番の特徴である。近年その改良版である rotational thromboelastometry (ROTEM) が登場し、従来の TEG で問題とされていた再現性の悪さや複数検体の同時測定などの点が解決された。ROTEM では、clotting time (CT), clot formation time (CFT), maximum clot firmness (MCF), α angle 等のパラメータの算出・解析が可能である。CT は凝固活性化から初期フィブリン産生までの時間であり、PT や aPTT に相当する。CFT は CT から振幅が 20 mm に到達するまでの時間であり、短いほど血餅形成が速いことを示す。MCF は振幅の最大値であり、検体中のフィブリン濃度と血小板数で規定される。外因系凝固 (extrinsic

thromboelastometry: EXTEM) や内因系凝固 (intrinsic thromboelastometry: INTEM), あるいは線溶能などの評価も可能であり, 臨床の現場で幅広く使用されている。

3) トロンビン生成試験 (thrombin generation assay: TGA)

TGA は, フィブリン形成の前段階であるトロンビンの生成を, 合成発色基質を用いて高感度に検出することにより凝固機能を包括的に評価することができる。微量の組織因子 (tissue factor: TF) をトリガーとした細胞基盤型凝固¹⁰⁾に基づく評価法であり, トロンビン生成率をモニタリングして描出された波形から, Lag time, Peak thrombin (トロンビン生成頂値), Time to peak (ピークに達するまでの時間), Endogenous thrombin potential (ETP: 総トロンビン生成量) などのパラメータを算出することで凝固の過程を定量的に評価できる。近年登場した calibrated automated thrombogram (CAT) システムでは, 蛍光発色基質を用いることで脱フィブリン処理が不要で, 多検体の測定や自動化が実現した¹¹⁾。また乏血小板血漿 (platelet poor plasma: PPP) だけでなく多血小板血漿 (platelet rich plasma: PRP) でも測定することができ, さらに生理的な条件下での凝固を評価することも可能である。本測定法は, 患者個々の凝固機能特性を評価できるため, 止血治療製剤や抗凝固療法などのモニタリングにも有用である。

4) 凝固波形解析 (clot waveform analysis: CWA)

一般的に PT や aPTT を測定する場合, CaCl_2 添加から凝固開始までの時間 (凝固前相) で評価することになる。しかしその後にも, 一定の速度でフィブリンを形成し (凝固相), 凝固反応が集結後に生じる凝固後相に至るまでの過程が存在している。凝固波形解析 (clot waveform analysis: CWA) は PT・aPTT の測定時に, フィブリン形成による透過光の変化を経時的に測定することにより, 凝固の全過程を凝固波形として描出し, その変化量に一次微分あるいは二次微分波形の演算処理を加えることにより, 凝固の全体像を定量的にモニタリングすることが可能である。代表的なパラメータとして, 凝固波形を一次微分して得られる凝固速度, 二次微分して得られる凝固加速度の他に, 最大凝固速度 ($|\text{min1}|$), 最大凝

固加速度 ($|\text{min2}|$) 等が得られる。なお現在, 国内でも CWA が搭載されている装置は増えてきており, 今後さらに活用されることが期待されている。

5. Emicizumab 定期投与下における包括的凝固検査の有用性

1) Emicizumab における包括的凝固モニタリングの確立

FVIIIa 代替抗体である Emicizumab の定期投与中は, その作用機序から aPTT が著しく短縮するため, 実際の凝固能を正確に評価することはできない。しかし包括的凝固機能検査では, そのトリガーをより生理的な条件に近づけて測定していることから, Emicizumab 単独の凝固能はもちろん, 止血治療時に他剤を併用した場合にも正しく評価できると考えられている。そこで現在, 臨床現場においても用いられている3つの包括的凝固検査 (CWA, ROTEM, TGA) での Emicizumab の止血モニタリングについて紹介する。

2) Emicizumab における CWA の有用性

我々は, 微量の TF にエラジン酸を添加し, 内因系・外因系の両者を反映させるトリガー試薬 (混合法) による CWA を確立した¹²⁾。混合法を用いることにより, activated prothrombin complex concentrate (aPCC) および rFVIIa 製剤の輸注効果をモニタリングすることが可能になった。また, 本法を用いて両者のパラメータ (CT と $|\text{min2}|$) をモニタリングすることにより, 周術期止血管理を行うことができた¹²⁾。この CWA を用いて, 我々は Emicizumab 存在下での凝固学的評価法を開発した¹³⁾。Emicizumab 存在下検体の測定の際, 従来の混合法に2つの modification がなされている。一つは, フィブリノゲン濃度は本来凝固波形の%透過度に影響を及ぼすため, 後凝固相の透過度を0%と調整し, フィブリノゲンの影響を極力少なくするように工夫された。もう一つは従来 aPTT 試薬を使用するが, Emicizumab は aPTT に影響を及ぼすため, 本測定には外因系反応 (PT 試薬) で凝固を惹起させ, 内因系 (aPTT 試薬) で凝固を増強させてフィブリンを生成させるという, 内因系と外因系を適切な比率に合わせた混合試薬を作製し

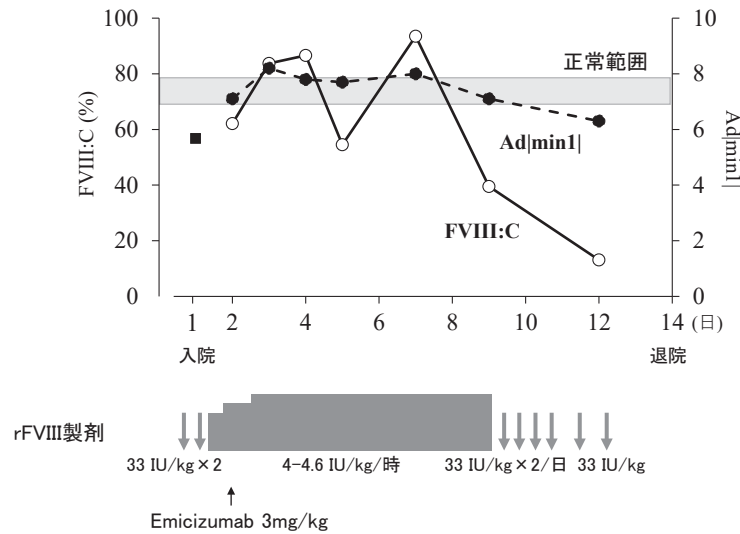


図1 Emicizumab 定期投与中の血友病 A 患者に第 VIII 因子製剤を投与したときの FVIII:C 及び CWA パラメータの変化（文献 15 より引用。一部改変）

rFVIII 製剤のボラス投与及び持続投与を受けた Emicizumab 定期投与中のインヒビター非保有血友病 A 患者の FVIII:C と Ad|min1| の変化。グラフ中のグレーは正常範囲を示す。入院期間中、Ad|min1| は正常範囲内で推移している。臨床上的止血効果も良好であった。

(PT:aPTT:buffer = 1:15:135), それをトリガーとして CWA を行った。波形から得られるパラメータである adjusted|min1| (Ad|min1|) が Emicizumab 機能活性を極めて反映していることを報告した。Furukawa らは、Emicizumab と FVIII 製剤またはバイパス止血製剤との併用下でのモニタリングに有用であったと報告した¹⁴⁾。Emicizumab と FVIII 製剤併用下でのモニタリングについて、Yamada らが治療中の Ad|min1| の経過 (図 1) を報告している¹⁵⁾。また、Nakajima らは Emicizumab 定期投与患者と軽症血友病 A 患者の両群を比較し、出血パターンや Ad|min1| などの凝固能が同等であり、Emicizumab の止血効果は軽症血友病 A と同等であると結論付けた⁷⁾。一方、shimonishi らは Emicizumab 存在下に形成されたフィブリン塊について走査型電子顕微鏡撮影と凝固波形解析で評価したところ、FVIII 欠乏血漿における FVIII 添加時と Emicizumab 添加時のフィブリン塊が質的に同等であることを示した¹⁶⁾。現在、Emicizumab が安全に臨床現場で使用できることのエビデンス創出のために、インヒビター保有血友病 A 患者を対象とした UNEBI study¹⁷⁾ とインヒビター非保有血友病 A 患者を対象とした Caguyama study¹⁸⁾ が実施されている。

3) Emicizumab における thromboelastography の有用性

我々は、ROTEM を用いて、Emicizumab 存在下での凝血的評価の有用性を報告してきた。NATEM モード (Ca^{2+} トリガー) を利用して、Emicizumab 投与下の患者の全血の凝固能を検討し、濃度依存的に CT+CFT の改善が認められた。ROTEM のパラメータからの評価にて Emicizumab の臨床血中濃度を $50 \mu\text{g/mL}$ として、FVIII 活性換算によると約 $10 \sim 30 \text{ IU/dL}$ 相当と推測されることを示した¹⁹⁾。Takeyama らは、後天性血友病 A 患者血漿に Emicizumab を添加した時の凝固能を ROTEM と CWA で測定し、Emicizumab が後天性血友病 A 患者にも有効であることを示した²⁰⁾。また、Nakajima らは Emicizumab 定期投与患者と軽症血友病 A 患者の両群を比較し、ROTEM の凝固能が同等である (表 1) と報告した⁷⁾。Furukawa と Nakajima らは、ROTEM も CWA と同様、Emicizumab とバイパス止血製剤との併用下でのモニタリングに有用であると報告した^{14, 21)}。一方、Ogiwara らは抗 FVIII 抗体添加健常全血を用いた ROTEM 測定時に tissue plasminogen activator (tPA) 同時添加を行い、Emicizumab 存在下

表1 Emicizumab 定期投与患者と軽症血友病 A 患者の包括的凝固能の比較（文献 7 より引用．一部改変）

	Emicizumab 投与患者 (n = 63)	軽症血友病 A 患者 (n = 15)	P values
FVIII:C (IU/dL)	—	13.0 [8.5, 17.0]	
ROTEM			
CT (秒)	1,310 [1,166, 1,570]	1,476 [1,280, 1,630.5]	0.21
CFT (秒)	501 [412, 619]	490 [422, 650.5]	0.99
CT+CFT (秒)	1,798 [1,657.5, 2,151.5]	2,077 [1,627.5, 2,297]	0.42
MCF (mm)	52 [47, 55]	47 [42, 55]	0.07
α (°)	31 [27, 35]	29 [24, 33]	0.37

63 名の Emicizumab 定期投与患者と 15 名の軽症血友病 A 患者の包括的凝固能について、ROTEM を用いて比較検討したところ、両群の包括的凝固能が同等であることが示された。

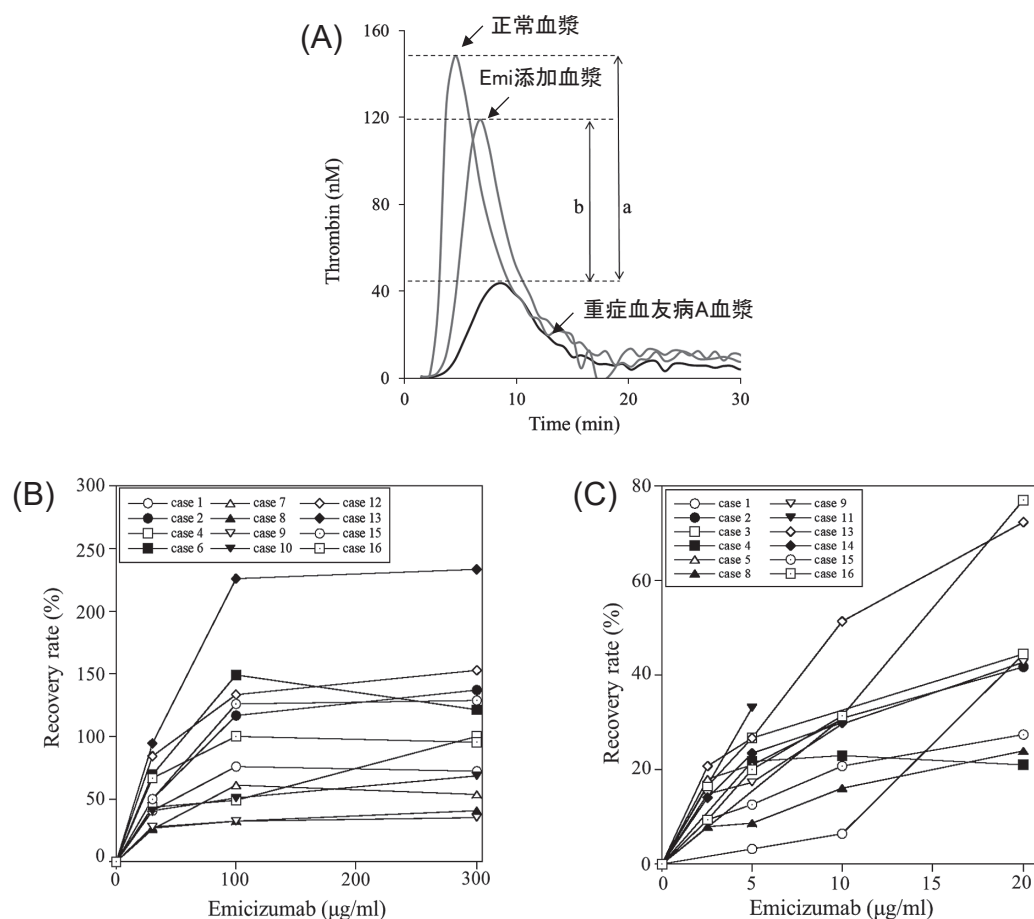


図2 後天性血友病 A 患者血漿に Emicizumab を添加したときの TGA パラメータの変化（文献 24 より引用．一部改変）
 (A) a は正常血漿の Peak thrombin 値から市販重症血友病 A 血漿の Peak thrombin 値を引いた値、b は市販重症血友病 A 血漿に Emicizumab (20 μg/mL) を添加した時の Peak thrombin 値から市販重症血友病 A 血漿の Peak thrombin 値を引いた値を示し、b/a を Recovery rate と定義する．(B) 16 名の後天性血友病 A 患者血漿に Emicizumab (30, 100, 300 μg/mL) を添加した時の Peak thrombin 値の Recovery rate を示す．(C) 16 名の後天性血友病 A 患者血漿に Emicizumab (2.5, 5, 10, 20 μg/mL) を添加した時の Peak thrombin 値の Recovery rate を示す．(B) (C) の結果から、Emicizumab は TGA において後天性血友病 A 患者血漿の凝固能を増強させることが分かった。

の線溶反応を評価したところ、tPA に対する止血栓安定性は FVIII 存在下と同等であったことを示した²²⁾。今後も臨床及び研究面で活用されることが期待される。

4) Emicizumab における TGA の有用性

Tissue factor (TF) トリガーまたは FXIa トリガーによる TGA は、Emicizumab のモニタリングとして、臨床試験から用いられてきた。Mizumachi らは、Emicizumab 定期投与中のインヒビター保有血友病 A 患者の周術期止血管理について後方視的に CWA と TGA を使用し、両方の assay がモニタリングに有用であることを報告した²³⁾。また、Takeyama らは、後天性血友病 A 患者血漿に Emicizumab を添加した時の凝固能を TGA で測定し (図 2)、Emicizumab が後天性血友病 A 患者にも有効であることを報告した²⁴⁾。最近 Ogiwara らは、TF とエラジン酸を合わせた混合法による TGA が Emicizumab の凝固能を反映することも報告している²⁵⁾。Takeyama らは混合法の TGA と CWA を用いて、Emicizumab が乳児や新生児の血漿に抗 FVIII 抗体を添加して FVIII を中和させた血友病 A 血漿モデルを作成し、Emicizumab がそれらの血漿の凝固能を改善することを報告した^{26, 27)}。

6. おわりに

2018 年に本邦で Emicizumab が上市され、使用患者が増えてきている。現在の血友病医療は Emicizumab 出現により、まさにパラダイムシフトが起きている。止血モニタリング法の確立は当初から課題として挙げられていたが、これらの包括的凝固機能検査を用いることにより、その問題点を解決できてきていると思われる。今後、これらの検査が止血モニタリングとして臨床現場で簡便に利用可能となり、エビデンスが蓄積されることを期待している。

著者全員の利益相反 (COI) の開示：

野上恵嗣：講演料・原稿料など (ノボノルディスクファーマ, サノフィ, CSL ベーリング, 中外製薬, 武田薬品工業), 臨床研究・治験 (ファイザー, ノボノルディスクファーマ, サノフィ, CSL ベーリング, 中外製薬, 武田薬品工業, KM バイオリジクス),

研究費 (受託研究, 共同研究, 寄付金等) (中外製薬, サノフィ, 積水メディカル, 藤本製薬, 武田薬品工業, ノボノルディスクファーマ, KM バイオリジクス)

中島由翔：本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 1) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* **357**: 535–544, 2007.
- 2) Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al.: A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* **18**: 1570–1574, 2012.
- 3) Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al.: Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med* **374**: 2044–2053, 2016.
- 4) Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al.: Long-term safety and efficacy of Emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. *Blood Adv* **1**: 1891–1899, 2017.
- 5) Bowyer AE, Lowe AE, Tiefenbacher S: Laboratory issues in gene therapy and Emicizumab. *Haemophilia* **27**: 142–147, 2021.
- 6) Yamaguchi T, Shinozawa K, Nagatoishi S, et al.: In vitro validation of chromogenic substrate assay for evaluation of surrogate FVIII-activity of Emicizumab. *Thromb Res* **222**: 131–139, 2023.
- 7) Nakajima Y, Mizumachi K, Shimonishi N, et al.: Comparisons of global coagulation potential and bleeding episodes in Emicizumab-treated hemophilia A patients and mild hemophilia A patients. *Int J Hematol* **115**: 489–498, 2022.
- 8) Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, et al.: Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of Emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost* **16**: 1383–1390, 2018.
- 9) Ogiwara K, Furukawa S, Shinohara S, et al.: Anti-idiotypic monoclonal antibodies against Emicizumab enable accurate procoagulant and anticoagulant assays, irrespective of the test base, in the presence of Emicizumab. *Haemophilia* **29**: 329–335, 2023.
- 10) Hoffmann M: A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* **17**: 1–5, 2003.
- 11) Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et al.: Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* **33**: 4–15, 2003.
- 12) Haku J, Nogami K, Matsumoto T, et al.: Optimal monitoring of bypass therapy in hemophilia A patients with inhibitors by the use of clot waveform analysis. *J Thromb Haemost* **12**: 355–362, 2014.
- 13) Nogami K, Matsumoto T, Tabuchi Y, et al.: Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody Emicizumab. *J Thromb Haemost* **6**: 1078–1088, 2018.
- 14) Furukawa S, Nogami K, Shimonishi N, et al.: Prediction of the haemostatic effects of bypassing therapy using compre-

- hensive coagulation assays in Emicizumab prophylaxis-treated haemophilia A patients with inhibitors. *Br J Haematol* **190**: 727–735, 2020.
- 15) Yamada Y, Nakajima Y, Ohara A, et al.: Two pediatric cases of severe hemophilia A in which Emicizumab prophylaxis failed to prevent traumatic extra-articular hemorrhage. *Int J Hematol* **117**: 607–612, 2023.
 - 16) Shimonishi N, Nogami K, Ogiwara K, et al.: Emicizumab improves the stability and structure of fibrin clot derived from factor VIII-deficient plasma, similar to the addition of factor VIII. *Haemophilia* **26**: e97–e105, 2020.
 - 17) Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, et al.: Assessment of global coagulation function under treatment with Emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): Multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open* **12**: e056922, 2022.
 - 18) Takeyama M, Ozu N, Kasama S, et al.: Study protocol for assessment of the coagulation potential of concomitantly used factor VIII concentrates in patients with haemophilia A with Emicizumab prophylaxis (CAGUYAMA Study): A multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open* **13**: e072565, 2023.
 - 19) Yada K, Nogami K, Ogiwara K, et al.: Global coagulation function assessed by rotational thromboelastometry predicts coagulation-steady state in individual hemophilia A patients receiving Emicizumab prophylaxis. *Int J Hematol* **110**: 419–430, 2019.
 - 20) Takeyama M, Furukawa S, Yada K, et al.: Ex vivo prediction of comprehensive coagulation potential using simulated blood concentrations of Emicizumab in patients with acquired hemophilia A. *Thromb Haemost* **121**: 1289–1298, 2021.
 - 21) Nakajima Y, Takami E, Nakano H, et al.: In vitro evaluation of global coagulation potentials in the co-presence of plasma-derived factors VIIa/X products (Byclot®) and Emicizumab in patients with haemophilia A and inhibitors and acquired haemophilia A: A pilot study. *Haemophilia* **28**: e149–e152, 2022.
 - 22) Ogiwara K, Horiuchi H, Nogami K, et al.: Assessment of Emicizumab-driven clot stability in hemophilia a model. *Blood* **132** (suppl 1): 2478, 2018.
 - 23) Mizumachi K, Tsumura Y, Nakajima Y, et al.: Clot waveform analysis for perioperative hemostatic monitoring of arthroscopic synovectomy in a pediatric patient with hemophilia A and inhibitor receiving Emicizumab prophylaxis. *Int J Hematol* **113**: 930–935, 2021.
 - 24) Takeyama M, Nogami K, Matsumoto T, et al.: An anti-factor IXa/factor X bispecific antibody, Emicizumab, improves ex vivo coagulant potentials in plasma from patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* **18**: 825–833, 2020.
 - 25) Ogiwara K, Nogami K, Matsumoto N, et al.: A modified thrombin generation assay to evaluate the plasma coagulation potential in the presence of Emicizumab, the bispecific antibody to factors IXa/X. *Int J Hematol* **112**: 621–630, 2020.
 - 26) Takeyama M, Furukawa S, Onishi T, et al.: Heterogeneous coagulant potential of Emicizumab in neonatal factor VIII-deficient plasma. *Pediatr Blood Cancer* **69**: e29731, 2022.
 - 27) Takeyama M, Matsumoto N, Abe H, et al.: Coagulant potentials of Emicizumab in the plasmas from infant and toddler patients with hemophilia A. *Pediatr Blood Cancer* **70**: e30590, 2023.