

東京医大病院での診療経験を踏まえた emicizumab のリアルワールドデータ

近澤悠志*, 山口知子, 天野景裕

Current status of emicizumab using in clinical practice based on medical experience at Tokyo Medical University

Yushi CHIKASAWA, Tomoko YAMAGUCHI, Kagehiro AMANO

要約：2020年度の凝固異常症全国調査では、本邦の血友病A患者における emicizumab の使用率は約8%と推計され、その使用は増えている。そこで東京医大病院における42例の emicizumab 導入症例（インヒビター保有：4例、非保有：38例）を後方視的に解析した。インヒビター保有群、非保有群の両者で emicizumab 導入後の年間出血回数中央値は共に1であり、出血抑制効果が確認された。また、全例について大関節（肘・膝・足）のArnold分類 Stage IV以上の関節症を評価したところ、平均で2.3±2.0カ所の関節症を有しており、特に足関節の関節症は31例（73.8%）にみられた。関節症を有しても emicizumab 導入後に良好な出血抑制効果が得られる可能性が示唆された一方で、導入前に出血回数が多く導入後に十分な臨床効果がみられなかった症例も存在し、導入前に関節を含めた十分な評価が望ましいと思われた。ここではこれらの知見を含み、emicizumab のリアルワールドデータについて述べる。

Key words: hemophilia A, emicizumab, factor VIII, inhibitor, hemophilic arthropathy

1. はじめに

2018年に本邦で emicizumab が上市され、使用経験が増えてきている。令和2年度（2020年度）の血友病患者のQOLに関する研究¹⁾では、『注射の方法』、『注射の頻度』、『自宅生活での負担軽減効果』、『学校や職場など社会生活での負担軽減効果』などに関する満足度を調査したところ、血友病Aインヒビター保有患者の満足度が血友病Bインヒビターの満足度を大きく上回っていた。また同調査における血友病Aインヒビター保有症例の内93.8%は emicizumab を使用していたとされ、上記からは特に血友病Aインヒビター保有患者が実臨床において emicizumab の恩恵を大きく受けていることが伺える。

また、令和2年度（2020年度）の血液凝固異常症全国調査²⁾によると、本邦における血友病A患者は5,533人と報告されている。その中で、emicizumabの使用患者はインヒビター非保有例で383例、インヒビター保有例で73例の合計456例と報告されており、この調査時点で血友病A患者の emicizumab 使用率は8.2%にも上ると推定され、血友病A治療の様相は急激に変化してきている。

このように、実臨床で emicizumab が広く用いられるようになった状況を鑑み、ここでは、2021年7月時点における emicizumab の使用状況に関して、既報告の文献情報および東京医大病院の診療状況を踏まえて述べて行きたい。

2. エミシズマブの出血抑制効果

1) 血友病Aインヒビター保有症例

第3相試験では、インヒビター保有の血友病A患者の中で12歳以上の症例を対象としたHAVEN1 (n

*責任者連絡先：

東京医科大学臨床検査医学分野
〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1
Tel: 03-3342-6111, Fax: 03-3340-5448
E-mail: yushi_c@tokyo-med.ac.jp

= 109)³⁾ 及び2歳～12歳未満の症例を対象とした HAVEN 2 (n = 88)⁴⁾ が行われた。HAVEN 1では治療を要した年間出血回数 (annualized bleeding rate: ABR) の中央値は2.9であり、出血0は63%の症例で達成された。更に、健康関連 QoL への影響を質問紙法で評価したところ、emicizumab の定期投与による有意な QoL の改善が確認されており⁵⁾、出血を抑制する効果だけでなく、患者の実質的な日常生活の好転が見込まれる可能性が示されている。

また、HAVEN 2では治療を要した ABR の中央値は0.2であり、これは治験前のバイパス止血製剤投与時と比較して99%の減少を示した。そして、出血0は64.9%の症例で達成された。更に、対象症例及びそのケアギバーの健康関連 QoL を評価したところ、その両者において健康関連 QoL が改善したことが示されており⁶⁾、emicizumab は患者家族を含めた生活の向上に寄与する可能性が示唆されている。

2) 血友病 A インヒビター非保有症例

第3相試験ではインヒビター非保有の血友病 A 患者の中で12歳以上の症例を対象とした HAVEN 3 (n = 152)⁷⁾ と、12歳未満の症例を対象とした HOHOEMI (n = 13)⁸⁾ が行われた。HAVEN 3では週1回もしくは2週に1回の emicizumab 投与が選択され、治療を要した ABR の中央値はそれぞれ1.5と1.3であった。また、対象症例に質問紙法を用いた満足度調査が行われ、emicizumab 導入後から21週のフォローアップ期間を経て満足度の上昇傾向が確認されており⁹⁾、患者の視点からも臨床効果が実感されていることが示されている。

また、HOHOEMIでは、2週もしくは4週に1回の emicizumab 投与が選択され、治療を要した ABR の中央値はそれぞれ1.4と0.0であった。更に、Bargらにより0～18歳のインヒビター非保有症例22例に対して emicizumab が導入され、中央値で27週間の経過観察をしたところ、治療を要した ABR の中央値が1であったことが示され¹⁰⁾、HOHOEMIの結果に矛盾しないリアルワールドデータが報告されている。

3. Emicizumab の使用方法に関する提言について

1) 血友病 A インヒビター保有症例

血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2019年補遺版 ヘムライブラ® (エミシズマブ) 使用について (以下血栓止血学会エミシズマブガイドライン)¹¹⁾ を参照すると、出血時の第一選択薬は遺伝子組み換え型活性化第 VII 因子製剤 (rFVIIa) であり、一回投与量は90 µg/kg とされている。海外のガイドラインを参照すると、2020年に German, Austrian, Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Reserch (GTH) の発出したガイドライン (以下 GTH ガイドライン)¹²⁾ 及び2018年に The United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation により発出されたガイドライン (以下 UKHCDO ガイドライン)¹³⁾ でも emicizumab を導入した血友病 A インヒビター保有症例では rFVIIa が第一選択とされており、いずれのガイドラインもほぼ見解は一致している。

尚、複数回の rFVIIa 投与での止血困難例に対して、血栓止血学会エミシズマブガイドラインでは活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) を用いる場合には、1回投与量を50 IU/kg かつ24時間以内の総投与量が100 IU/kg を超えずに使用すること、及び血漿由来第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤 (FVIIa/FX) を用いる場合には1回投与量を FVIIa 換算で60 µg/kg とすることが推奨されている。FVIIa/FX に関しては本邦のみで入手可能な製剤であり、GTH ガイドラインや UKHCDO ガイドラインに記載はないが、aPCC に関してはいずれのガイドラインにも記載があり、GTH ガイドラインでは aPCC 15～25 IU/kg から UKHCDO ガイドラインでは aPCC 25 IU/kg からの少量投与の有効性についても明記され、使用の際には血栓症の発症に十分注意しながら過剰投与を回避することが促されている。

2) 血友病 A インヒビター非保有症例

血栓止血学会エミシズマブガイドラインには、emicizumab と第 VIII 因子 (FVIII) 製剤の併用は相加効果があると記されており、出血時の補充は、日本血栓止血学会より発出されている『インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン:2013改訂』¹⁴⁾ の出血時補充療法に準じた施行が勧められ

ている。また、GTHガイドラインにも同様に出血時には通常のFVIII製剤の使用が推奨されている。

FVIII製剤の補充量に関する一例として、インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013改訂版では大手術の際のFVIII活性ピーク目標を100%以上とすることを定めている。この数値目標は2020年に世界血友病連盟(WFH)から発出されているWFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition¹⁵⁾でもほぼ同じ推奨である。しかしながら、イタリアのAICE (Italian Association of Haemophilia Centres) というグループから発出されている、emicizumab投与下での血友病Aインヒビター非保有症例に対する周術期止血管理に関する推奨¹⁶⁾では、大手術における初期のFVIII製剤投与量は50~100 IU/kgとされているが、一般的なFVIIIの生体内回収率は約2 [(IU/dL)/(IU/kg)]程度と考えられる¹⁷⁾ため、この推奨に則ると、emicizumabの投与に追加するFVIII製剤投与量はFVIII活性上昇が100~200%相当となる可能性がある。従って、各ガイドラインにおける推奨はあくまで目安と捉え、生体内回収率は症例によって異なることを鑑み、emicizumab投与導入前に各症例でFVIII製剤を用いた薬物動態試験を行い、個人の生体内回収率を把握しておくことが安全であろう。特に半減期延長型製剤はその活性測定に大きな試薬間格差が存在すること¹⁸⁾も知られており、より適切な事前評価が求められる。

4. 東京医大病院における emicizumab 使用患者のリアルワールドデータ

1) Emicizumab 使用患者のプロファイル

2021年6月までの時点で、東京医大病院では47例の血友病A症例にemicizumabの導入を経験している。この47例のうち、emicizumab導入後に2021年6月時点で3ヵ月以上の経過観察期間が得られていない導入直後の症例が3例存在し、その他emicizumab導入直後に転院となった1例、導入後に悪性腫瘍悪化のため死亡の転機を辿った1例も存在するため、それらを除いた42例をここでは解析の対象とする。

重症度の内訳は、重症が34例、中等症が7例、軽症が1例であり、インヒビター陽性は4例(重症で2例、中等症で1例、軽症で1例)であった。年齢、体重、身長、Body mass index (BMI)をいずれも平均値で示す(表1)。年齢は39.7±12.4歳、体重は67.7±14.9 kg、身長は168.4±6.2 cm、BMIは23.9±5.0 kg/m²であった。また、human immunodeficiency virus (HIV)陽性で抗HIV療法を行っている症例は5例でいずれもウイルスコントロール良好、hepatitis C virus (HCV)陽性例は20例であるが、血中のHCV-RNAは全ての症例において陰性化しており、非代償性肝硬変の症例は1例も含まれなかった。

また、この解析集団において、emicizumab導入時の両足関節、両膝関節、両肘関節の合計6関節の関節X線検査をArnold分類で評価し、Stage IV以上の関節症を有するものを集計した(図1A)。関節症が0の症例は42例中5例に止まり、2関節以上に関節症を有する症例が23例、4関節以上に関節症を有する症例が11例存在した。更に、関節症の部位に関しては、全42症例中、足関節に関節症を有するものが31例(73.8%)、膝関節に関節症を有するものが14例(33.3%)、肘関節に関節症を有するものが18例(42.9%)でみられた。

2) 血友病Aインヒビター保有症例のABR

解析対象の42例のうち、インヒビター保有症例が4例含まれており、emicizumab導入時の年齢は平均で48.0±8.2歳、導入直前のインヒビター力価の平均は20.1±19.8 BU/mLであり、4例ともにハイレスポンダーの症例であった。HIV感染症は4例ともに陰性であった(表1)。両足関節、両膝関節、両肘関節のArnold分類stage IV以上の関節症は、重症血友病Aの2例ではそれぞれ6ヵ所及び4ヵ所、中等症血友病Aの1例で1ヵ所、軽症血友病Aの1例で2ヵ所であった。導入前にはいずれの症例もバイパス止血製剤の出血時投与もしくは予備的投与を行っており、治療を要するABRは中央値で18 (IQR: 17~21.5)であった。導入後のemicizumabの投与頻度は、週1回が3例、2週に1回が1例であった。また、導入後の治療を要するABRは中央値で1 (IQR: 0.5~9.5)であった(図1B)。1例、40代の男性でemicizumabを週1回投与している方が痔出血に対して頻回に

表1 東京医大病院における emicizumab 導入例 (n = 42) のプロフィール

	インヒビター保有 (n = 4)	インヒビター非保有 (n = 38)		P 値 【定期投与 (-) vs (+)】	総計 (n = 42)
		Emicizumab 前に FVIII 定期投与 (-) (n = 11)	Emicizumab 前に 定期投与 (+) (n = 27)		
年齢 (歳) : 平均値 (SD)	48.0±8.2	43.0±10.5	36.5±12.3	0.13	39.7±12.4
体重 (kg) : 平均値 (SD)	68.1±13.7	71±13.6	66.2±15.8	0.382	67.7±14.9
身長 (cm) : 平均値 (SD)	161.8±6.4	168.5±5.7	169.3±5.9	0.676	168.4±6.2
Body mass index (BMI) : 平均値 (SD)	26.0±4.6	25.0±4.0	23.1±5.3	0.32	23.9±5.0
重症 (割合)	2 (50%)	8 (72.7%)	24 (88.9%)	0.221	34 (80.9%)
中等症 (割合)	1 (25%)	3 (27.3%)	3 (11.1%)	0.221	7 (16.7%)
軽症 (割合)	1 (25%)	0	0	—	1 (2.4%)
Emicizumab 週 1 回 (割合)	3 (75%)	3 (27.3%)	10 (37.0%)	0.429	16 (38.1%)
Emicizumab 2 週に 1 回 (割合)	1 (25%)	8 (72.7%)	16 (59.2%)	0.346	25 (59.5%)
Emicizumab 4 週に 1 回 (割合)	0	0	1 (3.7%)	0.711	1 (2.4%)
HIV 陽性の症例数 (割合)	0	2 (18.9%)	3 (11.1%)	0.455	5 (11.9%)
HCV 罹患歴ありの症例数 (割合)	2 (50%)	7 (63.6%)	11 (40.7%)	0.178	20 (47.6%)
HCV-IFN で SVR の症例数	2	3	9	0.516	14
HCV-DAA で SVR の症例数	0	2	1	0.196	3
HCV-自然治癒の症例数	0	2	1	0.196	3

HIV: Human immunodeficiency virus, HCV: Hepatitis C virus, IFN: Interferon, DAA: Direct acting antivirals, SVR: Sustained virological response

rFVIIa 製剤の投与を要している症例が存在したが、同症例において関節内出血は年間 1 回に止まっていた。尚、全 4 例の出血はいずれも rFVIIa 約 90 µg/kg の投与で止血されており、痔出血で最大 2 回の投与を要した他は単回投与での止血が得られていた。

3) 血友病 A インヒビター非保有症例の ABR

解析対象の 42 例のうち、38 例がインヒビター非保有症例であり、重症度の内訳は重症が 32 例、中等症が 6 例であった。導入時の年齢は 10 代から 60 代まで幅があるが、年齢は平均で 38.4±12.1 歳であり、5 例の HIV 感染症が含まれていた (表 1)。両足関節、両膝関節、両肘関節の Arnold 分類 stage IV 以上の関節症が 0 であった症例が 38 例中 5 例含まれていた一方で、4 ヶ所以上に関節症を認める症例が 9 例含まれていた。

またこの 38 例を、emicizumab を導入する前に FVIII 製剤の定期補充療法をしていなかった群としていた群の 2 群に分け、導入前後の治療を要した ABR

に関して評価した。定期補充療法をしていなかった群は 11 例、していた群は 27 例がそれぞれ該当した。表 1 に示すように、年齢、身長、体重、BMI、足関節・膝関節・肘関節に有する関節症数に関して両群で統計学的有意差はみられなかった。定期補充療法をしていなかった群における、emicizumab 導入前の、治療を要した ABR は中央値で 10 (IQR: 3~13) であったが、導入後には 1 (IQR: 0~4) となり明らかな低下がみられた。また、定期補充療法をしていた群は emicizumab 導入前後で ABR が両者ともに 1 (IQR: 0~4) となり、不変であった (図 1B)。

4) Emicizumab の中止症例について

3) の解析に含んでいるが、38 例のインヒビター非保有症例のうち、4 例が emicizumab を 6 ヶ月以上使用した上で中止している。いずれの症例も emicizumab 投与開始後に APTT の短縮を速やかに認めており、経過中に抗 emicizumab 抗体の出現を疑うような APTT の再延長¹⁹⁾ もみられなかった。

Arnold分類 Stage IV以上の関節症数別内訳
(両足・両膝・両肘関節の6関節について)

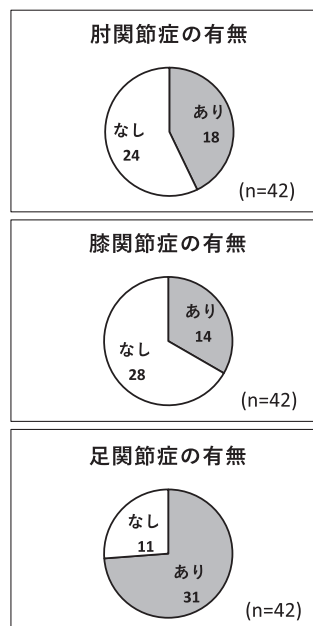
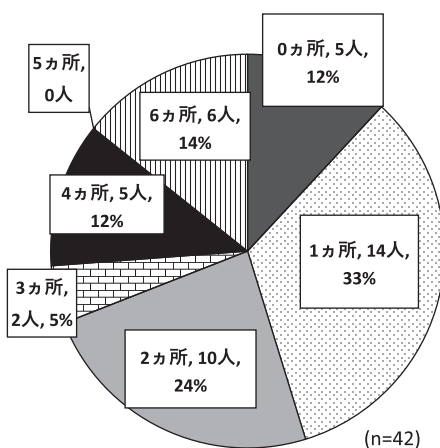


図 1A 東京医大病院の emicizumab 導入症例における Arnold 分類 Stage IV 以上の関節症 (n = 42)
6カ所の大関節(両足関節, 両膝関節, 両肘関節)の関節X検査のArnold分類を行い, Stage IV以上の関節症を有する症例を集計した。

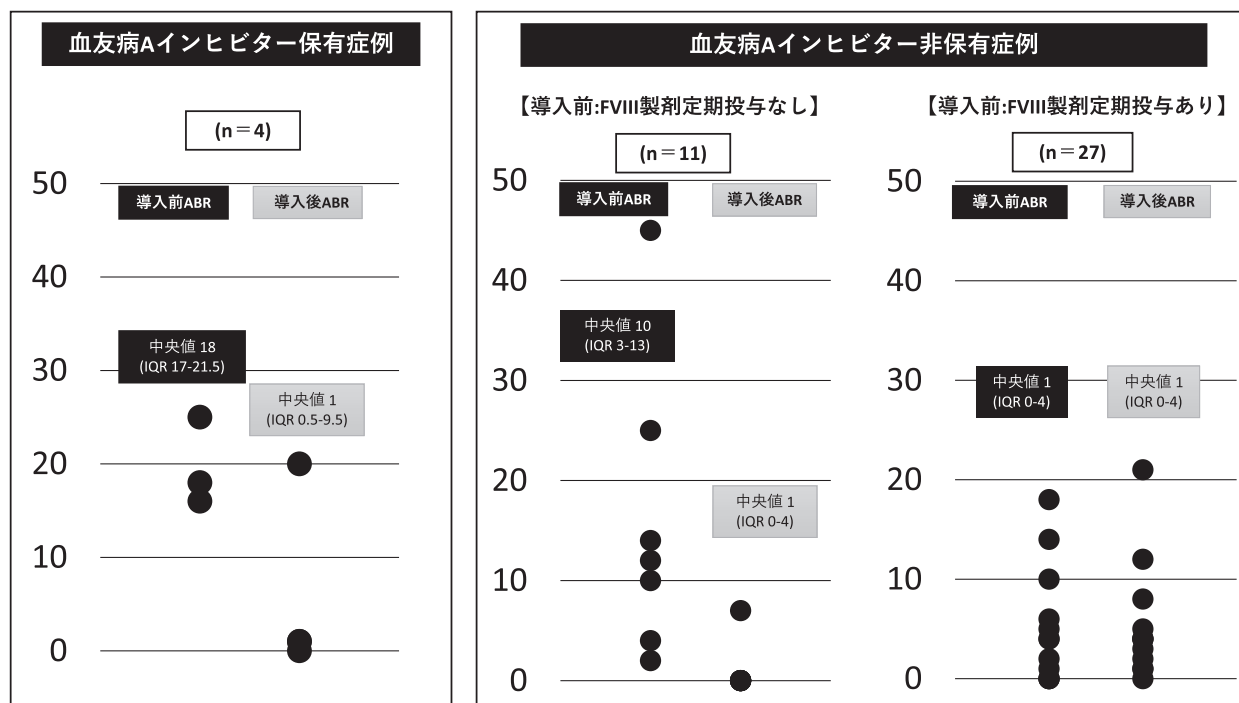


図 1B Emicizumab 導入前後における治療を要した年間出血回数 (インヒビター保有症例: n = 4, インヒビター非保有症例: n = 38)

Emicizumab 導入前後における年間出血回数 (annual bleeding rate: ABR) を, インヒビター保有の有無別に評価した. 尚, 血友病 A インヒビター保有症例に関しては, Emicizumab 導入前に FVIII の定期投与を行っていた群 (n = 11) と行っていない群 (n = 27) に分けて解析した.

Emicizumab の中止理由は、FVIII 因子製剤の定期投与時よりも出血頻度が増えた症例（症例 A）が 1 例、足関節の疼痛があり emicizumab に切り替え後も FVIII 製剤の定期補充にほぼ準じた投与を自ら併用した症例（症例 B）が 1 例あり、その他は COVID-19 の流行により在宅勤務となり出血機会が減ったため本人の強い希望で FVIII 製剤のオンデマンド投与に戻した症例が 1 例と治験薬導入のために治療薬を切り替えた 1 例であった。

症例 A は 50 代のインヒビター歴のない重症血友病 A の男性であり、右肘関節、右足関節に血友病性関節症を有していた。Emicizumab 導入前は半減期標準型の FVIII 製剤を 36 IU/kg で週 2 回の定期投与としていたが、ABR は 14 程度で経過しており、emicizumab に変更したところ ABR が 21 程度に増加したため導入から 11 ヶ月で FVIII 製剤の投与に戻した。仕事が忙しく、経過中にご本人の関節エコー検査や MRI 検査の希望がなく関節の詳細評価ができなかったが、出血のほとんどが右足関節に集中して生じており、emicizumab 切り替え前に適切な画像評価などで滑膜炎の有無や関節の状態を評価しておくことが望ましかったと思われた。

症例 B は 60 代のインヒビター歴のない中等症血友病 A の男性であり、両肘関節、左膝関節、右足関節に血友病性関節症を有し、常に右足関節の疼痛を自覚していた。Emicizumab 導入前は半減期標準型製剤を 35 IU/kg で週 3 回の定期投与としており、平素は農作業なども行っているものの ABR は 0 で経過していた。Emicizumab 導入後も右足関節痛に対する不安があり、予備的補充を含めて FVIII 製剤の週 3 回投与が続いたため、ABR は 0 で経過したものの、導入後 6 ヶ月でご本人と相談の上 emicizumab は中止とした。自宅が遠方であるため、頻回の来院は難しく、経過中に関節の精査は希望されなかった。

5) インヒビター非保有症例の出血時対応

治療を要した出血に関して、出血部位及び止血時の対応の詳細について情報取得が可能であった 14 症例を抽出し、表 2 に示す。14 症例で延べ 79 イベントの出血がみられたが、出血の内訳は主に 70 イベントの関節内出血と 9 イベントの外傷性出血に大別され、多くは関節内出血として治療されていた。止血に用

いられた FVIII 製剤は全例で emicizumab 導入前に用いられていた製剤を使用しており、半減期標準型製剤が 8 例で、半減期延長型製剤が 6 例で使用されていた。生体内回収率は半減期延長型製剤使用例の全例で emicizumab 導入前に確認されていた。ABR の最大値は 21 であり、その症例は 4-4) で示した症例 A に相当し後に emicizumab が中止された（尚、症例 B は出血としては認識されていない FVIII 製剤投与が全てであり、製剤投与数を出血回数としてカウントしなかった。）。それ以外の表 2 に示した症例は 2021 年 9 月現在も emicizumab を継続している。

また、延べ 79 回の出血イベントのうち、FVIII 製剤の単回投与で止血できたのが 71 イベント（89.9%）、2 回投与で止血できたのが 6 イベント（7.6%）、3 回投与で止血できたのが 2 イベント（2.2%）であり、出血イベントの 9 割程度は FVIII 製剤の単回投与で、95%程度は 2 回投与で止血されていた。

6) 東京医大における自験例についての総括

本報告で解析した emicizumab 導入の 42 例のうち、両足・両膝・両肘の関節 X 線検査で明らかな血友病性関節症を有していない症例は 5 例のみであり、全体の 7 割を超える 31 例で足関節の関節症を有していた。概ね emicizumab 導入後もインヒビター保有症例では従来のバイパス止血療法よりも良好なアウトカムが得られ、インヒビター非保有症例でも FVIII 製剤の定期補充療法に匹敵する出血抑制効果が得られており、ある程度複数個所の血友病性関節症を有する状況でも emicizumab は治療選択肢となり得ることが示唆された。また、インヒビター非保有症例において、これまで FVIII 製剤の定期補充療法を行っていなかった群では有意な ABR の低下がみられた。

更に、emicizumab を導入するとインヒビター保有症例では出血時には 90 µg/kg を超えない rFVIIa の投与が推奨されているが、これまでの東京医大の経験では、早期の関節出血や痔出血は単回の rFVIIa 投与でほぼ十分に止血されていた。また、インヒビター非保有症例においても 9 割程度の出血が FVIII 製剤の単回投与で止血できており、95%程度の出血は 2 回投与で止血できていることが示唆され、リアルワールドにおける emicizumab の出血抑制効果は大きく、

表2 東京医大病院において emicizumab を導入したインヒビター非保有血友病 A 症例の出血時止血管理の実際 (n = 14)

年齢	関節内出血	その他の出血	血液製剤	生体内回収率 [(IU/dL)/(IU/kg)]	投与製剤単位 (IU/kg)	年間出血回数 (止血時投与回数： 対応回数)	Emicizumab 投与
20代	右足関節出血 右膝関節出血	(-)	EHL	1.79	22.7	ABR 2 (単回：2)	継続
20代	左足関節出血	(-)	SHL	N.D.	39.2	ABR 1 (単回：1)	継続
20代	(-)	顔面打撲 (外傷)	EHL	3.19	28.6	ABR 1 (2回：1)	継続
20代	右足関節出血	(-)	EHL	1.83	40	ABR 1 (単回：1)	継続
30代	左膝関節出血	(-)	EHL	1.94	33.3	ABR 1 (3回：1)	継続
30代	右足関節出血 右膝関節出血	(-)	SHL	N.D.	37	ABR 21 (単回：21)	後に中止
30代	右足関節出血 左足関節出血	右足出血 (外傷)	SHL	N.D.	16.1	ABR 4 (単回：4)	継続
30代	右膝関節内出血	左上腕筋肉内 (外傷) 頭部 (外傷) 右顎関節 (外傷)	EHL	2.84	25.4	ABR 4 (単回：4)	継続
30代	両足関節	(-)	SHL	4.2	20.4	ABR 3 (単回：3)	継続
30代	(-)	手指切創 (外傷)	SHL	N.D.	14.7	ABR 1 (単回：1)	継続
40代	右股関節出血 (人工関節置換術後)	(-)	SHL	N.D.	45.5	ABR 12 (単回：10, 2回：1, 3回：1)	継続
40代	左肘関節出血 左足関節出血	(-)	SHL	N.D.	15.4	ABR 9 (単回：7, 2回：2)	継続
40代	左膝関節出血	(-)	SHL	N.D.	43.5	ABR 10 (単回：9, 2回：1)	継続
60代	左膝関節出血 6回 歯肉出血 2回	右足深爪 (外傷)	EHL	2.13	25.3	ABR 9 (単回：8, 2回：1)	継続

診療記録から、出血の部位、及び止血管理の詳細が後方視的に十分確認できた14症例を対象として集計を行った。出血に関しては、関節内出血及びその他の出血に分類して集計した。いずれの症例も症例毎に出血時に同種類のFVIII製剤が用いられ、投与量も一定していた。また、年間出血回数を症例毎に集計し、更に出血時のFVIII製剤投与回数が単回、2回、3回であった出血イベント数を集計し、記載した。EHL：半減期延長型製剤、SHL：半減期標準型製剤

出血時にも血栓止血学会エミシズマブガイドラインに則った治療が有効であると考えられた。

しかし、一方で emicizumab の実力価は FVIII 換算で 15~20% 程度と考えられている²⁰⁾ ため、出血の止血目的にはやや不十分であることも考慮する必要

がある。実際に本報告でも、4-4) の症例 A のように関節の出血回数が多く、滑膜炎の存在も否定できないような状況では emicizumab 導入後に出血を繰り返す場合もあり得るため、導入前には十分な関節評価が望ましいと思われた。また、症例 B のように疼痛

に対してFVIIIを過剰に併用してしまう症例も経験され、画像検査による客観的評価及び血友病性関節症に対する疼痛へのアプローチに関しても適切に行っていく必要があると考えられた。

5. まとめ

上述のように、インヒビター保有の血友病A症例はemicizumabの導入で明らかな出血抑制効果があることが示されている。また、インヒビター非保有の血友病A症例に関して、令和2年度の凝固異常症全国調査²⁾によると、重症血友病Aの約9割が何らかの定期補充療法を受けている時代になってきているが、裏を返せば残り1割の定期補充療法を行っていない症例では未だに治療が不十分な可能性がある。このような定期補充療法の未導入例において、従来のFVIII製剤による定期補充療法に並んで、emicizumabも治療選択肢として十分に提示しうると考えられる。しかしながら、emicizumab導入前に頻回の関節内出血を来したまま導入したところ十分な止血効果が得られなかった症例も存在するため、導入前に関節を含めた十分な評価を行うことが望ましい。

また、治療の進歩により血友病の生命予後は飛躍的に上昇しており²¹⁾、血友病治療は様々なライフイベントと並行して行う必要が出てきている。例えば、近年は筋力や持久力の上昇、QoLを上昇される観点からある程度の運動負荷は推奨されてきている²²⁾が、今後はemicizumab使用患者の運動負荷許容度を検証していく必要性があろう。更に、高齢化が進み、様々な合併症を生じる中で、血友病でありながらも併存疾患によっては抗血小板療法や抗凝固療法を導入する必要のあるシチュエーションでemicizumabを使用した報告もみられてきている²³⁻²⁵⁾ ことなども、新たなdiscussionポイントである。

Emicizumabは利便性の高い選択肢であるが、ただ出血が少なくなって安心するだけでなく、症例毎に適切な治療効果評価を行い、一つ一つのリアルワールドデータを大切にしながら、有用かつ安全にその使用経験を重ねていくことが今後も望まれる。

著者の利益相反 (COI) の開示：

天野景裕：講演料・原稿料 (中外製薬, ノボノルディスクファーマ, 武田薬品工業), 臨床研究費 (ノボノルディスクファーマ, サノフィ, KMバイオロジクス, 中外製薬), 寄付講座 (CSLベーリング)

その他の著者の利益相反 (COI) の開示：

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) 「血友病患者のQOLに関する研究」令和2年度調査報告書 2021 [Available from: <https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/jointsurgery/pdf/R2.pdf>] 2021年10月23日参照。
- 2) 血液凝固異常症全国調査 令和2年度報告書 2021 [Available from: https://api-net.jfap.or.jp/image/data/blood/r02_research/r02_research.pdf] 2021年10月23日参照。
- 3) Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al.: Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* **377**: 809–818, 2017.
- 4) Young G, Liesner R, Chang T, et al.: A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* **134**: 2127–2138, 2019.
- 5) Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al.: The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia* **25**: 33–44, 2019.
- 6) Mancuso ME, Mahlangu J, Sidonio R, Jr., et al.: Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors—Results from the HAVEN 2 study. *Haemophilia* **26**: 1009–1018, 2020.
- 7) Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al.: Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* **379**: 811–822, 2018.
- 8) Shima M, Nogami K, Nagami S, et al.: A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* **25**: 979–987, 2019.
- 9) Kempton C, Trask P, Parnes A, et al.: Development and testing of the Satisfaction Questionnaire with Intravenous or Subcutaneous Hemophilia Injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors. *Haemophilia* **27**: 221–228, 2021.
- 10) Barg AA, Livnat T, Budnik I, et al.: Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: Real-world data. *Br J Haematol* **191**: 282–290, 2020.
- 11) 徳川多津子, 石黒精, 大平勝美, 他: 日本血栓止血学会 血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2019年補遺版 ヘムライブラ (エミシズマブ)使用について. *血栓止血誌* **31**: 93–104, 2020.
- 12) Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, et al.: Practical guidance of the GTH haemophilia board on the use of

- emicizumab in patients with haemophilia A. *Hamostaseologie* **40**: 561–571, 2020.
- 13) Collins PW, Liesner R, Makris M, et al.: Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia* **24**: 344–347, 2018.
 - 14) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 他: 日本血栓止血学会インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013年改訂版. *血栓止血誌* **24**: 619–639, 2013.
 - 15) Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al.: WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* **26**(Suppl 6): 1–158, 2020.
 - 16) Coppola A, Castaman G, Santoro RC, et al.: Management of patients with severe haemophilia a without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Haemophilia* **26**: 937–945, 2020.
 - 17) Björkman S, Folkesson A, Berntorp E: In vivo recovery of factor VIII and factor IX: Intra- and interindividual variance in a clinical setting. *Haemophilia* **13**: 2–8, 2007.
 - 18) Young GA, Perry DJ: Laboratory assay measurement of modified clotting factor concentrates: A review of the literature and recommendations for practice. *J Thromb Haemost* **17**: 567–573, 2019.
 - 19) Valsecchi C, Gobbi M, Beeg M, et al.: Characterization of the neutralizing anti-emicizumab antibody in a patient with hemophilia A and inhibitor. *J Thromb Haemost* **19**: 711–718, 2021.
 - 20) Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, et al.: Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): Hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. *J Thromb Haemost* **12**: 206–213, 2014.
 - 21) Hay CRM, Nissen F, Pipe SW: Mortality in congenital hemophilia A—A systematic literature review. *J Thromb Haemost* **19**(Suppl 1): 6–20, 2021.
 - 22) Zetterberg E, Ljungkvist M, Salim M: Impact of exercise on hemophilia. *Semin Thromb Hemost* **44**: 787–795, 2018.
 - 23) Nagao A, Koganei H, Yamaguchi T, et al.: Successful emicizumab prophylaxis during dual antiplatelet therapy for insertion of drug-eluting stents after acute coronary syndrome: A case report. *Haemophilia* **27**: e549–e50, 2021.
 - 24) Chen YW, Chen WJ, Tseng MS, et al.: Consecutive complex percutaneous coronary interventions using emicizumab and recombinant activated factor VII in a patient with severe haemophilia A and high-titre inhibitor. *Haemophilia* **27**: e385–e388, 2021.
 - 25) Misgav M, Brutman-Barazani T, Budnik I, et al.: Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data. *Haemophilia* **27**: 253–260, 2021.