

# 血栓止血性疾患に対する抗体医薬品

小川孔幸\*

## Antibody pharmaceuticals for thrombo-hemostatic disease

Yoshiyuki OGAWA

**Key words:** antibody pharmaceuticals, rituximab, caplacizumab, emicizumab, concizumab

### 1. はじめに

近年の創薬研究の対象は、患者数の多い疾患を対象としたブロックバスター領域（高血圧、高脂血症など）から、病因病態がより難解で患者数も少ないアンメットメディカルニーズ領域（がん、中枢神経、難病など）へシフトし、それに伴い低分子医薬品からバイオ医薬品（特に抗体医薬品）へ新薬創出の対象が移ってきている。

抗体医薬品は、疾患関連分子に特異的に結合する抗体を遺伝子組み換え技術などを応用して作製し、医薬品としたものの総称である。1975年にKohlerとMilstein<sup>1)</sup>によって細胞融合技術を応用したマウスモノクローナル抗体作製技術が報告されて以来、キメラ化、ヒト化抗体、ヒト抗体作製技術、そして大量生産技術など、抗体医薬品は様々な技術革新に支えられて発展してきた<sup>2,3)</sup>。抗体医薬品の最大の特徴は、可変領域のアミノ酸配列の多様性により多様な標的分子に対して高い特異性と親和性をもって結合する典型的な分子標的医薬品であるという点である。また、元来が生体内分子であることから、高い安全性が期待されるとともに、Fc領域とその受容体を介したリサイクリング機構によって長い血中滞留性を有し、効果の持続性が長いこと、さらに多様な作用機序を付与できることも大きな特徴である<sup>4)</sup>。今日では多くの抗体医薬品が臨床応用されており、近年

は広義の抗体医薬品であるFc融合タンパク質も開発されている。

現在、世界中で100品目を超える抗体医薬品が承認され、2021年の抗体医薬品の市場規模は20兆円を超え、適応疾患は当初がんと免疫炎症疾患であったが、近年は感染症や高脂血症などへも広がってきている。血栓止血領域においても新規に開発された国内未承認薬や他疾患の国内承認薬に対して、適応拡大を目的とした企業治験や医師主導治験が実施され、治療選択肢が増えている。本稿では、血栓止血性疾患に対する抗体療法について概説する。表1に以下の各論で解説する抗体医薬品の一覧を示す。

### 2. 抗CD20抗体：Rituximab

リツキシマブ（Rituximab）は、Bリンパ球の表面抗原CD20に対するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体製剤である。本邦で2001年に低悪性度B細胞性リンパ腫に承認されて以来、B細胞性リンパ腫の治療薬として長年にわたり多くの使用実績がある。また、B細胞除去（B cell depletion）効果により自己免疫性疾患や炎症性疾患に対する治療効果が期待され、世界中で臨床応用が試みられてきた。本邦でも2013年に公知申請によりリンパ増殖性疾患、ウェゲナー肉芽腫、顕微鏡的多発血管炎に追加承認された。

血栓止血領域においても自己抗体産生が病因である自己免疫性の病態が存在し、それらの疾患に対するリツキシマブの有用性が報告されていた。具体的には、抗血小板抗体により発症する免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia: ITP）や von Willebrand 因子（VWF）切断酵素である ADAMTS13

\*責任者連絡先：

群馬大学医学部附属病院血液内科  
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22  
Tel: 027-220-8166  
E-mail: yo-ogawa@gunma-u.ac.jp

表1 抗体医薬品一覧

疾患名	抗体医薬品名	抗体医薬品の種類	承認年	コメント
免疫性血小板減少症 (ITP)	リツキシマブ	抗 CD20 抗体	2017 年	医師主導治験により適用拡大
	ロミプロスチム	Fc 融合タンパク質	2011 年	
血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	リツキシマブ	抗 CD20 抗体	2019 年	医師主導治験により適用拡大 本邦で治験実施済
	カプラシズマブ	抗 VWF 単鎖抗体	承認申請中	
先天性血友病	Eloctate	Fc 融合タンパク質	2015 年	
	Alprolix	Fc 融合タンパク質	2014 年	
	エミシズマブ	バイスペシフィック抗体	2018 年	
	Concizumab	抗 TFPI 抗体	未承認	
自己免疫性凝固因子欠乏症	リツキシマブ	抗 CD20 抗体	未承認	保険外使用での有用性の報告多数
後天性血友病 A	エミシズマブ	バイスペシフィック抗体	承認申請中	本邦で治験実施済

\* グレー網掛け：国内未承認および承認申請中の薬剤

に対する自己抗体による後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP), 単一の凝固因子に対する自己抗体による自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (Auto-immune coagulation factor Deficiencies: AiCFDs) などである。

### 1) ITP

欧米では、2000年代から慢性ITPのセカンドライン治療の脾臓摘出に代わる薬物治療としてリツキシマブが広く使用されてきた<sup>5)</sup>。本邦でも宮川義隆医師が実施した医師主導治験の成果により<sup>6)</sup>、2017年3月に慢性ITPに対して適用拡大された。日本のITP治療の参照ガイドにおいて、リツキシマブは副腎皮質ステロイド無効時のセカンドライン治療としてトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬や脾臓摘出と並び推奨されている (推奨度: 2B)<sup>7)</sup>。

### 2) 後天性 TTP

後天性 TTP の標準治療は血漿交換療法であるが、血漿交換とステロイド投与を行っても約 30% の症例で inhibitor boosting による病勢悪化や再発を認める<sup>8)</sup>。欧米では、そのような再発・難治例に対するセカンドライン治療としてリツキシマブが広く使用されていた<sup>9)</sup>。日本の TTP 診療ガイドにおいてもセカンドライン治療として推奨度 1B で推奨されている<sup>8)</sup>。再発・難治性の後天性 TTP に対してもリツキシマブの医師主導治験が実施され、その結果をもと

に 2019 年に後天性 TTP にも適用拡大となった<sup>10)</sup>。

### 3) 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

単一の凝固因子を標的とする自己抗体により発症する AiCFDs は、ほぼ全ての凝固因子と VWF において報告されており、その中で最多の代表疾患は凝固第 VIII 因子に対する自己抗体により発症する後天性血友病 A である。次いで比較的頻度の高い、自己免疫性凝固第 V 因子欠乏症、自己免疫性凝固第 XIII 因子欠乏症と自己免疫性 VWF 欠乏症を合わせた 4 疾患は AiCFDs として指定難病に認定されている<sup>11)</sup>。

後天性血友病 A 診療ガイドラインにおいて、リツキシマブは初回治療の保健適用外代替療法、セカンドライン治療として推奨されている<sup>12)</sup>。本疾患群に対するリツキシマブの有用性は多く報告されているが、保険適用外のため実臨床において非常に制限が多い。将来的に本疾患群に対するリツキシマブの保険適用追加が望まれる。

### 3. 単鎖抗体: Caplacizumab

単鎖抗体は、標的抗原に結合する重鎖のみから成る免疫グロブリンの可変領域のことで、nanobody, 単ドメイン抗体などと呼ばれることもある。

後天性 TTP に対して、標準治療である血漿交換療法と副腎皮質ステロイド、再発難治例に対するリツ

キシマブの組み合わせでも解決できない問題は、約10%の症例で生じる急性期の血栓性事象による死亡と臓器後遺障害である<sup>13)</sup>。この急性期死亡と臓器後遺障害の低減のために開発されたのが、抗VWF抗体であるカプラシズマブである。カプラシズマブは、VWFのA1ドメインを標的としたnanobodyであり、標準治療と併用することで血小板数正常化までの日数を短縮し、死亡の回避、重篤な血栓症の合併を予防する効果が示された<sup>14)</sup>。本邦でも後天性TTP患者を対象としたカプラシズマブの第2/3相試験が終了し、2022年2月に承認申請された。

#### 4. Fc融合タンパク質

Fc融合タンパク質は、血中半減期の延長を期待して人工的に設計された機能性蛋白質とIgGのFcドメインを融合させたタンパク質である。これまでに世界で10品目以上のFc融合タンパク質医薬品が承認されている。

##### 1) ロミプロスチム (Romiplostim)

ロミプロスチムは、2011年に本邦で承認された皮下注のTPO受容体作動薬(TPO-RA)であり、ヒト免疫グロブリンFc領域とTPO様ペプチドを融合させた遺伝子組み換え融合タンパクである。TPO-RAは、本邦のITP治療の参照ガイドでセカンドライン治療として推奨(推奨度:1A)されている<sup>7)</sup>。

##### 2) Fc融合遺伝子組み換え型半減期延長凝固因子製剤

ヒト免疫グロブリンG1のFc領域を融合した凝固因子製剤であり、Fc受容体を介したリサイクリング機構により半減期を延長させている。2014年に血友病Bに対して承認されたEftrenonacog alfa (Alprolix)は、標準型製剤の約3~5倍の半減期を有し、血友病Aに対して2015年に承認されたEfralocog alfa (Eloctate)は、標準型製剤の約1.5倍の半減期を有する<sup>15)</sup>。これら半減期延長製剤の登場により定期補充療法の利便性向上と多様性が得られた。

#### 5. バイスペシフィック抗体: Emicizumab

血友病の止血治療は長らく欠損する血液凝固因子

の静脈注射での補充療法が原則であったが、近年non-Factor製剤と呼ばれる治療薬が開発されてきている。Non-Factor製剤は主に抗体医薬であり、皮下注射による投与が可能であることや、薬物動態的にフラットな薬効が特徴として挙げられる。

エミシズマブ(Emicizumab)は、活性化第IX因子(FIXa)および第X因子(FX)に対するヒト化二重特異(バイスペシフィック)抗体であり、活性化FVIII(FVIIIa)の補因子機能を代替するnon-Factor製剤である<sup>16)</sup>。

##### 1) 先天性血友病A

エミシズマブは、2018年5月にインヒビター保有の先天性血友病Aの出血抑制に対して承認され、同年12月にインヒビター非保有の先天性血友病Aの出血抑制に追加承認となった。現在はインヒビターの有無を問わず、定期的な出血抑制が必要な血友病A患者に数多く使用されている。

##### 2) 後天性血友病A

エミシズマブの薬効から後天性血友病A患者における出血抑制効果も期待され、本邦において適応拡大のための第3相試験(AGEHA試験)が実施され<sup>17)</sup>、その結果をもとに2021年11月に後天性血友病Aに対して承認申請された。

#### 6. 抗TFPI抗体: Concizumab

抗Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)抗体は、TFPIによる活性型血液凝固第X因子(FXa)と組織因子(TF)/活性化凝固第VII因子(FVIIa)複合体の不活性化を阻害し、血液凝固のバランスを変化させることにより止血能を高める。このように凝固と抗凝固の不均衡を是正することによって治療効果を得る治療法は、rebalancing therapyと呼ばれ、血友病A、Bいずれにも有効であるという特徴を有する<sup>18)</sup>。

コンシズマブ(Concizumab)は、TFPIのK2ドメインをターゲットにしたモノクローナル抗体である。血友病Aおよびインヒビター保有血友病A/B患者に対するコンシズマブの第2相試験において既存の治療薬と遜色のない出血抑制効果が示された<sup>19)</sup>。

## 7. おわりに

上述のように様々な抗体医薬品の登場によって、難治性の血栓止血性疾患の治療選択肢が広がってきている。今後も新規抗体医薬品の開発と既存抗体医薬品の保険適用の拡大によって、血栓止血領域の患者さんの治療利便性が更に向上することを期待したい。

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) Kohler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* **256**: 495–497, 1975.
- 2) Lonberg N, Taylor LD, Harding FA, et al.: Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications. *Nature* **368**: 856–859, 1994.
- 3) Green LL, Hardy MC, Maynard-Currie CE, et al.: Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs. *Nat Genet* **7**: 13–21, 1994.
- 4) 齊藤幹良：抗体医薬の現状と新たな潮流。 *日薬理誌* **147**: 168–174, 2016.
- 5) Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR: Splenectomy for immune thrombocytopenia: Down but not out. *Blood* **131**: 1172–1182, 2018.
- 6) Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, et al.: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* **102**: 654–661, 2015.
- 7) 柏木浩和, 桑名正隆, 羽藤高明, 他：成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版。 *臨床血液* **60**: 877–896, 2019.
- 8) 松本雅則, 藤村吉博, 和田英夫, 他：難治性疾患等政策研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」TTP グループ。 *血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2017*。 *臨床血液* **58**: 271–281, 2017.
- 9) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al.: A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **118**: 1746–1753, 2011.
- 10) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, et al.: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* **104**: 228–235, 2016.
- 11) 一瀬白帝：わが国における自己免疫性凝固因子欠乏症の実態と診療ガイド。 *血栓止血誌* **29**: 251–261, 2018.
- 12) 酒井道生, 天野景裕, 小川孔幸, 他：後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版。 *血栓止血誌* **28**: 715–747, 2017.
- 13) Mazepa MA, Masias C, Chaturvedi S: How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: The risks, benefits and unknowns. *Blood* **134**: 415–420, 2019.
- 14) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al.: Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **380**: 335–346, 2019.
- 15) 藤井輝久：半減期延長型血友病製剤について。 *血栓止血誌* **28**: 472–479, 2017.
- 16) 徳川多津子, 石黒精, 大平勝美, 他：血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会。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.
- 17) Shima M, Nagami S, Yoneyama K, et al.: An investigational dosing algorithm of emicizumab for prophylaxis in acquired hemophilia a. poster presented at: 62<sup>nd</sup> ASH Annual Meeting and Exposition; DEC 6, 2020; San Diego, California.
- 18) 鈴木伸明：抗 Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) 薬の基礎と臨床。 *血栓止血誌* **33**: 23–30, 2022.
- 19) Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al.: Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results. *Blood* **134**: 1973–1982, 2019.