



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

血友病治療の新展開

嶋 緑倫*

New era in hemophilia treatment

Midori SHIMA

要約：血友病治療の未解決の課題として経静脈的投与の必要性、低いトラフレベル、インヒビターの発生リスクやインヒビター陽性例の治療などが挙げられる。これらの課題を解決するために、3種の新規治療剤の開発が進んでいる。第1は活性型第IX因子および第X因子を認識するヒト型遺伝子組み換えバイスペシフィック抗体(ACE910: emicizumab)で活性型第VIII因子機能を代替する。第1/2相臨床試験が実施され、半減期は4~5週であること、週1回の皮下投与によりインヒビターの有無に関係なく年間出血回数は激減することが報告されている。第2は肝臓でのアンチトロンビン(AT)の産生を特異的に抑制してトロンビン生成を亢進することによって止血をはかるsiRNA製剤(ALN-AT3)で、第1/2相臨床試験の中間報告ではsiRNAの投与によりトロンビン生成が亢進し、年間出血回数が減少したことが報告されている。第3は抗TFPI抗体製剤(concizumab)で第1相臨床試験において抗TFPI抗体の血中濃度とTFPI濃度が相関していること、低TFPI濃度では出血がほとんどみられなかったことが報告されている。いずれの製剤も皮下投与が可能でインヒビターの有無に関係なく有効である。今後の臨床試験の進展が待たれる。

Key words: hemophilia A, hemophilia B, FVIII mimetic bispecific antibody, siRNA, anti-TFPI antibody

1. はじめに

血友病治療剤に期待されることはさらに作用時間が長いこと、投与が平易なこと、インヒビター陽性例でも有効なことである。これらの条件を満たす目的で現在、3種の新たな治療剤が開発され、いずれも臨床試験が実施されている。

2. 抗FIXa/FX バイスペシフィック抗体 (ACE910: emicizumab)

1) Emicizumab の作用機序と特性

筆者らはFVIIIaの本態はFIXaがFXに反応しやすいように酵素-基質に至適な空間的位置関係に支持するものとの仮説のもとに、一方がFIXa、もう一方がFXを認識する完全ヒト型遺伝子組み換えバイ

スペシフィック抗体(図1)を作製した¹⁾。Ex vivo 添加実験により、重症血友病A患者血漿のAPTTをFVIII製剤と同等に短縮すること、カニクイザル後天性血友病Aモデルを用いて皮下出血抑制効果を有することを証明した。その後、多面的に至適化され現在臨床試験で使用されているACE910(emicizumab)が作製された²⁾。さらに、Emicizumabの止血作用や関節内出血の予防効果がサルモデルで明らかにされた^{3,4)}。

2) Emicizumab (emi) の特性

EmiはFVIIIaを代替するためにトロンビン等による活性化を必要としない。さらに、VWFによる安定化作用も不要でAPCにて不活化されない。また、抗体製剤であるために皮下投与が可能で半減期が長い。さらにFVIIIインヒビターの発生リスクはなく、Emiの止血作用はインヒビターの有無に左右されないなどの特性を有する。

3) 第1相臨床試験におけるEmiの薬物動態と安全性

非血友病A日本成人40名、白人24名を対象に第1相臨床試験がわが国で実施された⁵⁾。本試験は単回皮下投与によるプラシボ、ランダム化、二重盲検、

*責任者連絡先：
奈良県立医科大学小児科
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
Tel: 0744-29-8881, Fax: 0744-24-9222
E-mail: mshima@naramed-u.ac.jp

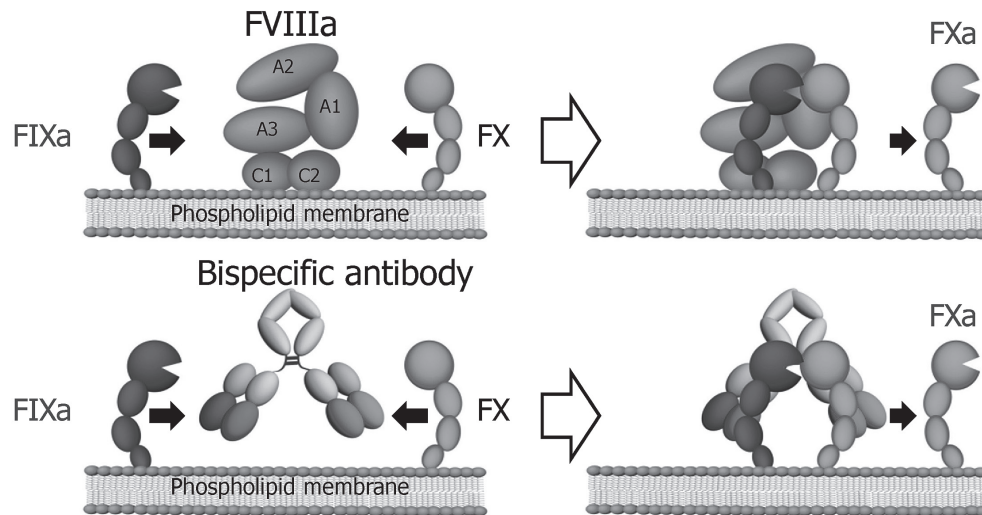


図1 Mechanism of FVIIIa mimicking bispecific antibody

The bispecific antibody recognizing FIXa and FX can support suitable interaction between FIXa and FX like native FVIIIa on the phospholipid membrane.

用量増量試験で 0.1, 1.0 および 3.0 mg/kg の 3 投与量で検討された。単回皮下投与により本抗体は直線的薬物動態を示し、血液中半減期は 4~5 週であった。血中濃度はピーク値および総濃度ともに用量依存性に増加した。さらに、本抗体は APTT を短縮し、トロンビン生成を増加した。安全性の評価においても製剤に起因する有害事象はみられず、FDP、D ダイマー、TAT 等の凝固亢進を示す検査学的異常もみられなかった。

4) 血友病 A インヒビター保有、非保有例における出血抑制効果

第 1 相臨床試験では emi 定期投与による出血予防効果の評価を目的にインヒビター保有および非保有重症血友病 A 患者を対象とした探索的研究も実施された⁶⁾。本研究は週 1 回の皮下投与による非盲検試験で、PK、PD および安全性の評価に加えて出血予防効果が初回投与後 12 週間にわたって評価された。投与量により 3 群、C-1 (0.3 mg/kg)、C-2 (1.0 mg/kg) および C-3 (3 mg/kg) に分けられ、症例数は各群 6 名の計 18 名であった。Emi 投与後、全 3 群でインヒビターの有無にかかわらず、年間出血回数は激減した (図 2)。また、C1 で 3 例、C2 で 5 例、C3 で 5 例において出血はゼロであった。現在、第 3 相国際試験が実施中である。

3. “Rebalancing coagulation” コンセプトによる新規治療製剤

生体では凝固因子と抗凝固因子とが平衡関係にある。血友病 A では FVIII、血友病 B では FIX が欠乏するために凝固／抗凝固のバランスは出血に傾く。この場合、FVIII あるいは FIX を補充することにより再度均衡状態になる。しかしながら、この出血に傾いた不均衡は抗凝固因子を低下することによっても平衡化できる。このコンセプト (Rebalancing coagulation) に基づき抗 AT 療法や抗 TFPI 療法が開発されている (図 3)。両製剤ともに皮下投与が可能であるが、血友病 A のみならず血友病 B にも有効である利点を有する。

1) 抗アンチトロンビン siRNA 治療製剤

Sehgal らは肝でのアンチトロンビンの産生を遺伝子サイレンシングにより特異的に抑制する小型抑制性 RNA (small interfering RNAs: siRNA) を開発した。さらに、本製剤 (ALN-AT3: Fitusiran) の皮下投与により、血友病 A マウス、サルモデルにおいて濃度依存性にアンチトロンビンの血中レベルを減少し aPTT を短縮することが明らかにされた⁷⁾。最近、健常者および血友病 A および B 患者 9 症例を対象とした多施設第 1/2 相臨床試験が実施された。投与量により 3 群 (225 mg/kg, 450 mg/kg, 900 mg/kg) に分けら

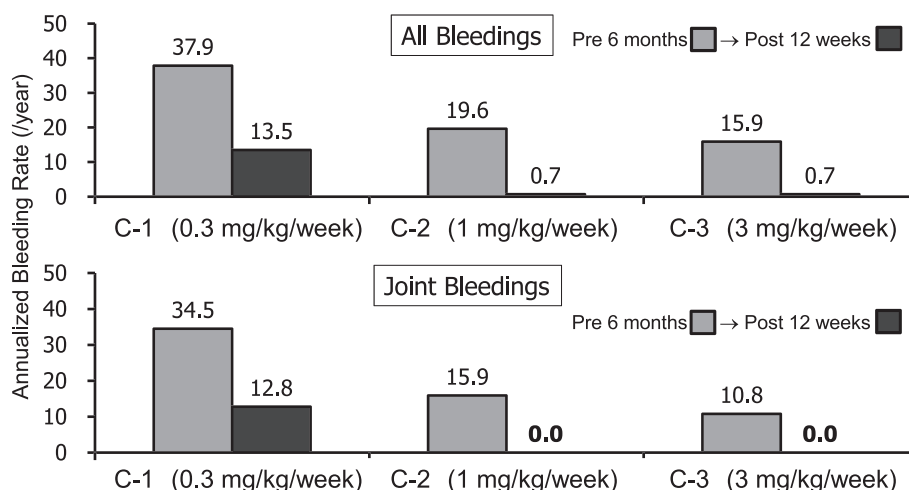


図2 The mean ABR by week 12

The mean ABRs in each dose cohort before and 12 weeks after the subcutaneous administration of emicizumab are presented. Upper figure represents the ABR for all bleedings. The lower figure shows the ABR for joint bleeding.

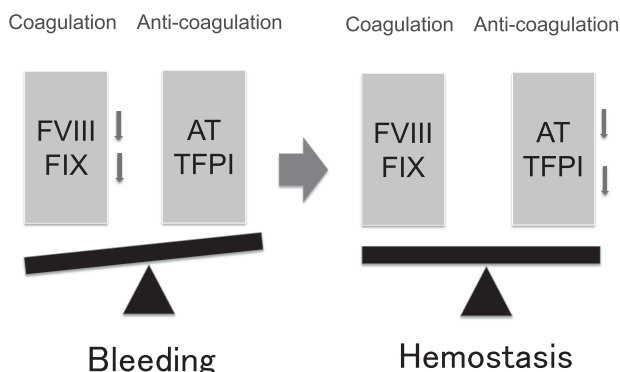


図3 Rebalancing coagulation

Coagulation factors and anti-coagulation factors are well balanced in normal hemostatic circumstance. This balance shifts to bleeding in hemophilia A with defect in FVIII or hemophilia B with defect in FIX. The shift to bleeding can be rebalanced toward hemostasis by reduction of anti-coagulation factors such as AT and TFPI.

それぞれ3例ずつが登録され、ATレベル、安全性、年間出血回数(ABR)について評価された。中間報告によると血栓症状はみられずDダイマーの有意な上昇もみられなかった。血中ATレベルとピークトロンビンレベルは有意に相関した。さらに、全投与群においてABRは85%、中間投与量群と最高投与量群にしまると92%減少した⁸⁾。

2) 抗TFPI抗体製剤

TFPIは血液凝固外因系の初期反応である活性型第VII因子／組織因子複合体による第X因子活性化反応を抑制する自然のインヒビターである。TFPIを抑制することにより第X因子活性化反応を亢進させて止血効果をはかる目的で抗TFPIモノクローナル抗体製剤(concizumab)が開発された⁹⁾。Concizumabはヒト化遺伝子組み換えモノクローナル抗体でTFPIのKunitz-2ドメインに高い親和性を有する(KD=25 pM)。初期にはTFPI-Kunitz-2ドメインとFXa結合を抑制し、その後、間接的にKunitz-1ドメイン-FVIIa結合を抑制する。現在、第1相臨床試験が開始されており、28例の健常者、24例の血友病患者が登録された。本抗体の血中濃度に相関してフリーTFPIの濃度が減少していること、TFPIが最大に抑制された血友病患者では出血がほとんどみられていないことが報告されている¹⁰⁾。

4. 終わりに

従来の血友病治療製剤とは全く異なる3つの新規治療製剤の作用機序と開発状況について解説した。いずれの製剤も臨床試験の段階であるが、出血予防効果は従来製剤と比較してきわめて高い。より高い凝固機能をインヒビターの有無にかかわらずコンス

タントに維持できる利点を持っている。したがって、出血ゼロのみならず正常な関節機能を目指とするより進化した血友病治療が期待される。しかしながら、血栓傾向などの安全性に関する評価がきわめて重要であり、今後の臨床成績の蓄積が必須である。さらに、日常診療で実施できるモニタリング法の確立も重要な課題である。

著者の利益相反(COI)の開示：

臨床研究(治験)(中外製薬株式会社, ノボ ノルディスクファーマ株式会社, オクタファーマパレクセル・インターナショナル株式会社),
研究費(受託研究, 共同研究, 寄附金等)(中外製薬株式会社, バイエル薬品株式会社, バクスアルタ株式会社, ノボ ノルディスクファーマ株式会社, バイオジェン株式会社)

文献

- 1) Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, Yoshihashi K, Okuyama-Nishida Y, Saito H, Tsunoda H, Suzuki T, Adachi H, Miyazaki T, Ishii S, Kamata-Sakurai M, Iida T, Harada A, Esaki K, Funaki M, Moriyama C, Tanaka E, Kikuchi Y, Wakabayashi T, Wada M, Goto M, Toyoda T, Ueyama A, Suzuki S, Haraya K, Tachibana T, Kawabe Y, Shima M, Yoshioka A, Hattori K: A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* **18**: 1570–1574, 2012.
- 2) Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi T, Tanaka E, Muto A, Kojima T, Kitazawa T, Yoshihashi K, Harada A, Funaki M, Haraya K, Tachibana T, Suzuki S, Esaki K, Nabuchi Y, Hattori K: Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS ONE* **8**: e57479, 2013.
- 3) Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, Sakamoto Y, Haraya K, Kawabe Y, Shima M, Yoshioka A, Hattori K: 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.
- 4) Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, Sampei Z, Kuramochi T, Sakamoto A, Haraya K, Adachi K, Kawabe Y, Nogami K, Shima M, Hattori K: Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood* **124**: 3165–3171, 2014.
- 5) Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, Shima M: A first-in-human phase I study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* **127**: 1633–1641, 2016.
- 6) Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Fukazawa N, Yoneyama K, Yoshida H, Nogami K: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med* **374**: 2044–2053, 2016.
- 7) Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, Cooley B, Qin J, Racie T, Hettinger J, Carioto M, Jiang Y, Brodsky J, Prabhala H, Zhang X, Attarwala H, Hutabarat R, Foster D, Milstein S, Charisse K, Kuchimanchi S, Maier MA, Nechev L, Kandasamy P, Kel'in AV, Nair JK, Rajeev KG, Manoharan M, Meyers R, Sorensen B, Simon AR, Dargaud Y, Negrier C, Camire RM, Akinc A: An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med* **21**: 492–497, 2015.
- 8) Pasi KJ, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, Bevan D, Austin S, Hay CR, Brand B, Kazmi R, Chowdary P, Ragni MV, Chen J, Akinc A, Sorensen B, Rangarajan S: A subcutaneously administered investigational RNAi therapeutic (ALN-AT3) targeting antithrombin for treatment of hemophilia: Interim weekly and monthly dosing results in patients with hemophilia A or B. *Blood* **126**: 551, 2015.
- 9) Hilden I, Lauritzen B, Sørensen BB, Clausen JT, Jespersgaard C, Krogh BO, Bowler AN, Breinholt J, Gruhler A, Svensson LA, Petersen HH, Petersen LC, Balling KW, Hansen L, Hermit MB, Egebjerg T, Friederichsen B, Ezban M, Bjørn SE: Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. *Blood* **119**: 5871–5878, 2012.
- 10) Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, Hay C, Abdul Karim F, Klamroth R, Knoebl P, Laffan M, Mahlangu J, Miesbach W, Dalsgaard Nielsen J, Martín-Salces M, Angchaisuksiri P: Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost* **13**: 743–754, 2015.