

新規 non-factor 製剤

澤田暁宏*

New non-factor agents

Akihiro SAWADA

要約：血友病治療は、血友病性関節症を回避する為に、凝固因子製剤の定期補充療法が標準的治療となっている。しかし、凝固因子製剤の投与はインヒビター発生リスクを伴い、定期補充療法は頻回の静脈穿刺を必要とすることがQOL低下の要因となる。こうした問題を解消する為に、凝固因子製剤ではない新規の血友病治療製剤が開発され non-factor 製剤と呼ばれている。non-factor 製剤は現在2つのアプローチで開発されている。一つは、凝固第VIII因子機能代替二重特異性抗体製剤で、もう一つは、生体内に存在する凝固制御因子を阻害もしくは低下させる事により、出血傾向に傾いた血液を血栓傾向に補正し出血傾向を抑制するもので、止血の“rebalancing therapy”とも言われている。本稿では、2018年に承認されたエミシズマブを含め、今後臨床に登場してくるであろう新規 non-factor 製剤に関して概説する。

Key words: hemophilia, non-factor agents, FVIIIa mimetic bispecific antibody, rebalancing therapy

1. 血友病治療における non-factor 製剤

血友病治療は、出血時に凝固因子を補充するオンデマンド治療から、出血頻度を低下させ、最大の合併症である血友病性関節症を回避する為の定期補充療法が主体へと変化してきた。凝固因子製剤の定期補充療法では、トラフ凝固因子活性1%以上を目標にして行うが、そのためには近年開発された半減期延長製剤を用いたとしても頻回の静脈穿刺による投与が必要であり、患者もしくは家族のQuality of life (QOL)を低下させる要因となる¹⁾。また、凝固因子製剤の投与は凝固因子に対するインヒビター発生リスクがある。インヒビター発生後はバイパス製剤による止血治療を行う事になるが、非インヒビター症例のような定期補充療法による出血抑制は困難である。また、出血時の止血効果も十分とは言えず、血友病治療の残された課題となっている²⁾。近年、こ

うした課題の解消を目的として、凝固因子製剤ではない血友病の治療薬が開発されており、血友病患者のQOL向上のために大きく期待されている。これらの製剤は、凝固因子製剤と対比して non-factor 製剤と呼ばれ、作用機序として主に2つのアプローチがある(図1)。一つは、凝固第VIII因子の構造を模倣し、その凝固活性を代替する二重特異性抗体で、2018年にエミシズマブが承認され、すでに多くの血友病A患者に対して使用されている。もう一つは、止血の“rebalancing therapy”とも言われ³⁾、生体内に存在する凝固制御因子(tissue factor pathway inhibitor: TFPI, アンチトロンビン: AT, プロテインC: PC, プロテインS: PS等)を阻害もしくは低下させる事により、出血傾向に傾いた血液を血栓傾向に補正し、結果的にトロンビン生成を増加させるものであるが、2020年10月現在承認されたものはまだ無い。いずれのrebalancing therapy製剤も、血友病AまたはB、インヒビターの有無を問わず出血を抑制する。

1) 凝固第VIII因子機能代替二重特異性抗体製剤 (エミシズマブ)

凝固第VIII因子機能代替二重特異性抗体は、活性型第IX因子と第X因子双方に結合する事により第

*責任者連絡先:

兵庫医科大学呼吸器・血液内科
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1
Tel: 0798-45-6886, Fax: 0798-45-6887
E-mail: a-zawa@hyo-med.ac.jp

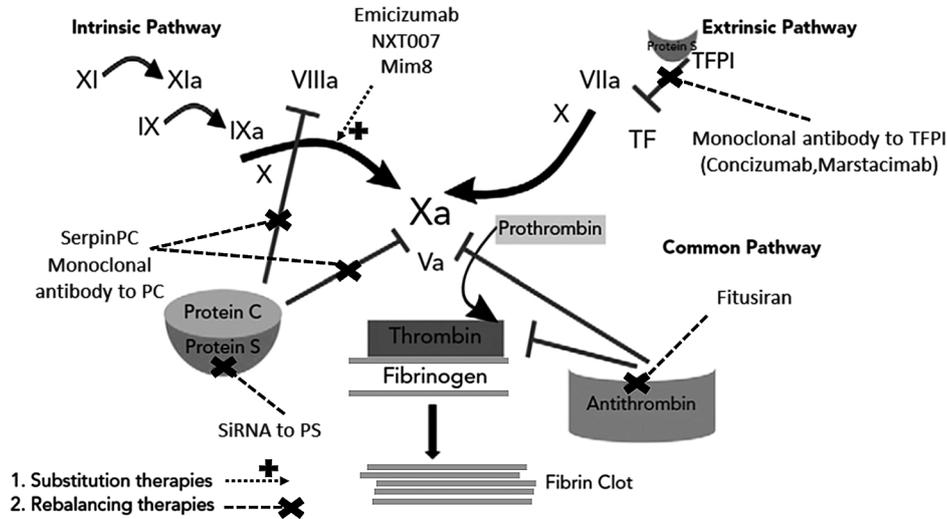


図1 Mechanisms of action of novel non-factor therapeutics for hemophilia (文献3より一部改変)

VIII因子の凝固活性を代替するモノクローナル抗体で、凝固第VIII因子が欠乏している血友病Aにおいて、インヒビターの有無を問わず止血効果を発揮できるが、血友病Bには全く効果が無い。エミシズマブは、現時点で唯一承認されている non-factor 製剤で、半減期が30日程度と長いため投与頻度を減らす事が可能である。投与は皮下注射で行い、凝固因子製剤のように静脈穿刺をする必要はない。エミシズマブの臨床第III相試験は、12歳以上のインヒビター保有血友病Aに対する週1回投与、12歳未満のインヒビター保有血友病Aに対する週1回投与、12歳以上のインヒビター非保有重症血友病Aに対する週1回もしくは2週に1回投与、12歳以上のインヒビター保有/非保有血友病Aに対する4週に1回投与 (HAVEN1~4試験)、12歳未満のインヒビター非保有重症血友病Aに対する2週に1回もしくは4週に1回投与 (HOHOEMI試験) で行われた。これらすべての試験で、年間出血率 (annual bleeding rate: ABR) は0.2~2.9に抑制され、凝固因子製剤による定期補充療法と同等の出血抑制効果が確認されている³⁻⁵⁾。現在、エミシズマブはインヒビターの有無を問わず、週1回、2週に1回、4週に1回の投与が可能となっている。エミシズマブの止血効果は、第VIII因子活性で15%程度に相当すると推定されており⁶⁾、全ての出血を抑制できるわけではない。エ

ミシズマブ投与下の血友病A患者で、どの程度の身体活動まで許容されるのかは不明であるため、現在、身体活動及び出血イベント、日常生活の質、安全性を評価する多施設共同前向き観察研究 (TSUBASA study) が行われている。一部の症例にエミシズマブの中和抗体が発生する可能性があり、その場合は効果が失われる恐れがあるが、その頻度は非常に低い。エミシズマブの使用方法については、血栓止血学会の血友病止血治療ガイドライン補遺版に詳細が記載されている⁷⁾。現在、より高い出血抑制効果を求めて、エミシズマブを改良して薬物動態や止血効果を高めた第二世代の二重特異性抗体製剤 (NXT007)⁸⁾ や、エミシズマブの約15倍の“potency”があるとされる新規二重特異性抗体製剤 (Min8)⁹⁾ などの臨床試験が進行中である。

2) rebalancing therapy

a) 抗TFPI製剤

TFPIはKunitz型セリンプロテアーゼであり、活性化第VII因子を阻害するK1ドメイン、活性化第X因子を阻害するK2ドメイン、PSと結合するK3ドメインを介して、組織因子 (tissue factor: TF) による凝固開始経路を阻害する³⁾。TFPIの働きを阻害する事で、結果的にトロンビン生成が回復し出血傾向を抑制する事が期待される。抗TFPI製剤は、抗TFPIアプタマーおよび抗TFPI抗体の開発が開始された

が、抗 TFPI アプタマーは、臨床試験において予期せぬ出血性有害事象が発生した事により開発は中止となった⁵⁾。また、抗 TFPI モノクローナル抗体の BAY-1093884 も、血栓症の有害事象の為に第 II 相試験の途中で中止されている。現在、K2 ドメイン特異的モノクローナル抗体である Concizumab と Marstacimab の臨床試験は継続中である^{3,5)}。これらはいずれも血友病 A または B、インヒビターの有無を問わず効果が期待され、皮下注射で投与される。Concizumab はペン型デバイスを用いた皮下注射製剤であり、第 II 相試験での ABR の推定値は、インヒビターを有する血友病 A が 3.0、インヒビターを有する血友病 B が 5.9、インヒビターの無い血友病 A が 7.0 であった¹⁰⁾。さらに、上記以外の新規抗 TFPI 抗体 MG1113 の第 I 相試験も現在 ClinicalTrials.gov に登録されている。

b) AT 産生阻害製剤 (Fitusiran)

AT は生理的なトロンビンのインヒビターであり、AT 低下症を併発している血友病では出血傾向が軽度であると報告されている⁵⁾。Fitusiran は RNA 干渉により肝臓での AT 産生を阻害し、AT 活性を低下させることで出血傾向を抑制する small interfering RNA (siRNA) 製剤である³⁾。血友病 A や B、インヒビターの有無を問わず効果が期待され、皮下注射で投与される。第 II 相試験では AT 活性が約 80% 低下し、AT の低下と ABR の相関が認められ、全患者の ABR 中央値は 1 であった¹¹⁾。現在は第 III 相試験が進行中である。

c) 活性化プロテイン C (activated protein C: APC) 阻害製剤

PC は、トロンボモジュリンと結合したトロンビンにより活性化され、活性化第 V、VIII 因子を不活化し凝固を抑制する。APC が阻害されると血栓傾向となり、APC レジスタンスである Factor V Leiden 変異を有する血友病では出血頻度が少ない事から⁵⁾、APC の選択的阻害も血友病の出血抑制に対して有効と考えられている。現在、APC 特異的セリン (Serpinc1) が開発され¹²⁾、血友病マウスにおいて止血の改善が得られた結果を受けて、静脈投与と皮下投与両方での臨床試験が始まっている。また、APC を阻害する特異的モノクローナル抗体も研究が行われている¹³⁾。

d) プロテイン S 阻害製剤

PS は APC 及び TFPI の補酵素であり、活性低下により血栓傾向となる。血友病に対して出血抑制治療のターゲットとなり得ると考えられ、血友病マウスにおいて、PS 産生を阻害する siRNA 製剤の投与による出血抑制効果が認められている³⁾。ヒトへの応用が可能かどうかはまだ不明である。

2. Non-factor 製剤の課題

Non-factor 製剤は、インヒビターの有無を問わず出血を抑制し、皮下投与が可能のため注射の負担軽減が期待される。しかしながら、これらはすべて定期投与による出血予防薬としての位置づけであり、破綻出血を起こした場合や観血的処置時、外傷、高度の身体負荷時などに凝固因子製剤補充の必要性が生じる。いずれの製剤も、どの程度の身体負荷や観血的処置および外傷が許容できるかの客観的指標が無く、その評価は今後の課題である。

Non-factor 製剤を使用中の血友病患者では、血液が血栓傾向に補正されているため、凝固因子製剤を追加投与する際には血栓症の発生が懸念される。実際エミシズマブでは、インヒビター保有患者を対象とした HAVEN1 試験において、出血症状に対して活性化プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrate: APCC) を投与された患者で、3 例の血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) と 2 例の血栓性イベント (類洞血栓症、血栓性静脈炎) を認めた^{4,5,7)}。これらの症例は比較的高用量の APCC が投与されており、遺伝子組み換え活性型第 VII 因子製剤 (rFVIIa) を使用した場合には血栓症の有害事象が無かったことから、バイパス製剤による止血治療には最低用量の rFVIIa の使用が推奨されている^{5,7)}。Concizumab も 3 名で致死的ではない血栓症が発生し臨床試験が一時中断されたが、安全対策のガイドラインを整備したうえで試験を再開した事が 2020 年 8 月にプレスリリースされた。また、Fitusiran では、第 II 相試験の延長試験中に、インヒビターの無い血友病 A 患者において、1 名で第 VIII 因子製剤を併用した際に副鼻腔静脈血栓症が発症し、これが起因となり死亡している。

このため、この臨床試験も一時中断されたが、*in vitro*でのトロンビン生成試験に基づき、出血時の凝固因子製剤使用に関するガイドラインが作成され試験が再開された⁵⁾。それぞれの製剤において血栓症予防のガイドラインが作成されているが、血栓症発症の懸念が完全に払拭されているわけではないため、投与においては常に注意が必要である。

また、non-factor 製剤を使用する際にはモニタリングの問題も生じる¹⁴⁾。non-factor 製剤の止血能がどの程度の凝固因子活性に相当するのかを評価するために、トロンビン生成、凝固波形、トロンボエラストグラムなどの包括的な止血機能検査が検討されているが、これらの検査で一般的に利用できるものはない。凝固第 VIII 因子機能代替二重特異性抗体は、臨床的な投与量以下の血漿中濃度でも凝固一段法による APTT が正常化される為、それをを用いた止血系の検査は実際の臨床的な止血機能を反映しない。エミシズマブでは、ウシ凝固因子を用いた合成基質法による第 VIII 因子活性およびインヒビター力価の測定は可能であるが⁷⁾、日本で保険収載されている合成基質法では使われていない。抗エミシズマブ抗体で中和する事により第 VIII 因子活性およびインヒビター力価の測定が可能ではあるが⁷⁾、迅速な結果は得られない。TFPI の血中濃度測定は不可能ではないが、抗 TFPI 抗体製剤がこのアッセイにどのように影響するのかはまだ不明である。また TFPI の血中濃度と止血効果との関連も明らかではない。Fitusiran では、AT 値を測定する事で AT 産生抑制効果の確認は可能であるが、実際の止血効果や血栓症リスクを判断する事は難しい。モニタリングに関しては、このような解決すべき課題が数多く残されている。

さらに、インヒビター保有例においては non-factor 製剤が優先して適用されると考えられるが、インヒビターを消失させるための免疫寛容導入療法を、どのような位置づけで行っていくかも未解決の問題である。

3. 結語

Non-factor 製剤は、皮下投与が可能で、凝固因子製剤の投与に必要な血管確保の問題から解放され

る。また、止血効果が凝固因子製剤のように急激に上下する事も無く、持続的に一定して効果を発揮する。このため non-factor 製剤は、血管確保の難しい乳幼児期の早期から導入する事を可能とし、頭蓋内出血などの重篤な出血をより予防できる可能性がある。また、凝固因子製剤による定期補充療法をすでに行われている患者でも、頻回の静脈注射による QOL 低下を改善できる。インヒビター患者においては、劇的に ABR を低下させる可能性も高く、QOL の大きな改善につながるかもしれない。非臨床では新規の non-factor 製剤もいくつか研究されており、今後さらに選択肢が増えていくものと思われる。Non-factor 製剤は血友病患者の QOL を改善する為の治療選択肢の一つであるが、多くの未解決である課題の解決が発展には重要であると思われる。今後の展開に期待したい。

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) 瀧 正志：「血液凝固異常症の QOL に関する研究」平成 22 年度調査報告書。2011。
- 2) Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Zupančić-Šalek S, Santagostino E: Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol* **102**: 111-122, 2019.
- 3) Weyand A, Pipe S: New therapies for hemophilia. *Blood* **133**: 389-398, 2019.
- 4) Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, Suzuki T, Taki M: 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.
- 5) Spadarella G, Di Minno A, Milan G, Franco N, Polimeno M, Castaldo F, Di Minno G: Paradigm shift for the treatment of hereditary haemophilia: Towards precision medicine. *Blood Rev* **39**: 100618, 2020.
- 6) Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsusita T, Sato T, Fukutake K, Fukuzawa 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) 徳川多津子, 石黒精, 大平勝美, 岡本好司, 酒井道生, 鈴木隆史, 竹谷英之, 長江千愛, 野上恵嗣, 藤井輝久: 血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2019 年補遺版 エミシズマブ® (エミシズマブ) 使用について. 血栓

- 止血誌 **31**: 93–104, 2020.
- 8) Teranishi Y, Soeda T, Koga H, Yamaguchi K, Kato K, Muto A, Esaki K, Okuda M, Sato M, Shibahara N, Yamaguchi K, Wakabayashi T, Shiraiwa H, Konishi H, Kitamura H, Kitazawa T, Igawa T: New Factor VIII Function-mimetic Bispecific Antibodies Engineered from Emicizumab for Further Improving the Treatment of Hemophilia A [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* **4** (Suppl 1): 2020. <https://abstracts.isth.org/abstract/new-factor-viii-function-mimetic-bispecific-antibodies-engineered-from-emicizumab-for-further-improving-the-treatment-of-hemophilia-a/>. Accessed October 14, 2020.
 - 9) Lund J, Østergaard H, Greisen PJ, Bonde AC, Gandhi PS, Lorenzen N, Johansson E, Andersen LM, Rasch MG, Lund S, Zhou R, Bjelke JR, Røder G, Johnsen LB, Stavenuiter F, Egebjerg T, Henriksen A, Hansen BG, Thorn K, Hilden I: A Novel FVIIIa-Mimetic Bispecific Antibody, Mim8, Enhances FIXa Proteolytic Activity While Allowing for Efficient, Lipid-Dependent Assembly with FX [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* **4** (Suppl 1): 2020. <https://abstracts.isth.org/abstract/a-novel-fviii-a-mimetic-bispecific-antibody-mim8-enhances-fix-a-proteolytic-activity-while-allowing-for-efficient-lipid-dependent-assembly-with-fx/>. Accessed October 14, 2020.
 - 10) Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, Matsushita T, Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupancic-Salek S, Oldenburg J: Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results. *Blood* **134**: 1973–1982, 2019.
 - 11) Machin N, Ragni MV: An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B. *J Blood Med* **9**: 135–140, 2018.
 - 12) olderdijk SG, Adams TE, Ivanciu L, Camire RM, Baglin TP, Huntington JA: Design and characterization of an APC-specific serpin for the treatment of hemophilia. *Blood* **129**: 105–113, 2017.
 - 13) Zhao XY, Wilmen A, Wang D, Wang X, Bauzon M, Kim JY, Linden L, Li L, Egner U, Marquardt T, Moosmayer D, Tebbe J, Glück JM, Ellinger P, McLean K, Yuan S, Yegneswaran S, Jiang X, Evans V, Gu JM, Schneider D, Zhu Y, Xu Y, Mallari C, Hesslein A, Wang Y, Schmidt N, Gutberlet K, Ruehl-Fehlert C, Freyberger A, Hermiston T, Patel C, Sim D, Mosnier LO, Laux V: Targeted inhibition of activated protein C by a non-active-site inhibitory antibody to treat hemophilia. *Nat Commun* **11**: 2992, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16720-9>.
 - 14) Lemtong PJ: Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv* **4**: 2111–2118, 2020.