

# 小児科診療 UP-to-DATE

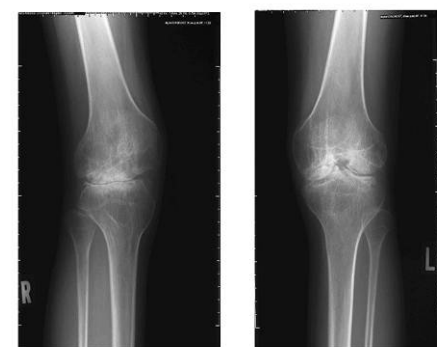
2017年6月7日放送

## 血友病の新しい治療の展望

奈良県立医科大学 小児科  
教授 嶋 緑倫

血友病は幼少期から出血症状を反復する最も代表的な先天性凝固障害症です。第VIII因子の欠乏症は血友病A、第IX因子の欠乏症は血友病Bとして知られています。両疾患の病態は、FVIII 遺伝子あるいは FIX 遺伝子異常に起因するそれぞれの因子の量的質的異常です。血友病は FVIII や FIX の凝固因子活性レベルにより、1%未満を重症、1から5%を中等症、5%を上回るものを軽症と3つのタイプに分類されています。一般に、血友病の出血症状は歩行を開始する乳児後半期から出現します。初めは紫斑が多いですが、年齢とともに関節、筋肉、口腔内出血や血尿などが見られるようになります。

生命の危険を伴うような重篤な出血としては頭蓋内出血が最も多いです。関節内出血を反復すると、滑膜の炎症や変性により、血友病性関節症を発症します。進行すると、関節軟骨や骨が変性・破壊されて、関節可動域が低下するため、日常生活に重大な支障をきたすことになります。血友病性関節症の発症や進行を如何に防ぐかは、現代の血友病の治療の大きな課題のひとつです。



## 1.血友病の止血治療の現状

血友病の治療の原則は、欠乏する FVIII あるいは FIX を補う補充療法です。補充療法は大きく、出血時に製剤を投与する、オンデマンド止血治療と、予防的投与に分かれます。予防的投与は、運動や校外学習など、高い活動性が予測されるときのみを実施する、オンデマンド予防的投与方法と、長期にわたって凝固因子製剤を定期的に投与する定期補充療法とがあります。

早期に、定期補充療法を開始することにより、出血回数を激減させるのみならず、血友病性関節症の発症を抑制できることが、2007年に Manco-Johnson らによる 2 重盲検・前向き臨床研究で、初めて明らかにされました。定期補充療法の基本的方針はトラフレベル、つまり、最低値レベルのことでありますが、1%以上に維持して、重症を中等症以上に変換することです。FVIII 製剤の血中半減期は、約 10 時間、FIX は 15 時間であり、一般に、血友病 A の定期補充療法では週 3 回から隔日投与、血友病 B では、週 2 回の投与が必要です。

## 2.血友病治療の課題

早期定期補充療法の普及により、出血症状は激減し、血友病患者の QOL は大きく向上していますが、まだまだ、未解決の課題があります。

第 1 に出血抑制に必要なトラフレベルを維持するために、頻回の経静脈的投与が必要ながあげられます。これは、特に、血管のアクセスが困難な幼少児の投与は、患者や両親に多大な身体的・精神的苦痛をもたらします。中心静脈カテーテルの設置も考慮されますが、感染や血栓症発症のリスクがあります。

第 2 の課題はトラフレベルの問題です。

現在の定期補充療法の、一般的な目標トラフは、1~3 %とされています。この血中レベルを維持することにより、年間の出血回数は激減しますが、完全に抑制することは困難です。さらに、最近、無症状の潜在的関節内出血があることも、報告されています。年間関節内出血回数をゼロにするためには、トラフレベルが 12 %以上必要と報告されており、関節内出血をゼロにして、関節症の発症を完全に予防するためには、現在の定期補充療法の方法では不十分です。

第 3 はインヒビターの発生と、陽性例の治療に関する問題です。インヒビターの発生要因として重症度、遺伝子異常、初期のピーク治療の有無などが報告されていますが、現状では、インヒビターの発生を予防する直接的な手段はありません。さらにインヒビターが出現すると、止血管理はきわめて困難になり、重篤な関節症を発症して、患者の QOL は著しく低下することになります。

## 3.半減期延長型製剤の開発

最近、従来製剤より作用時間の長い、半減期延長型 FVIII 製剤や FIX 製剤が、相次いで

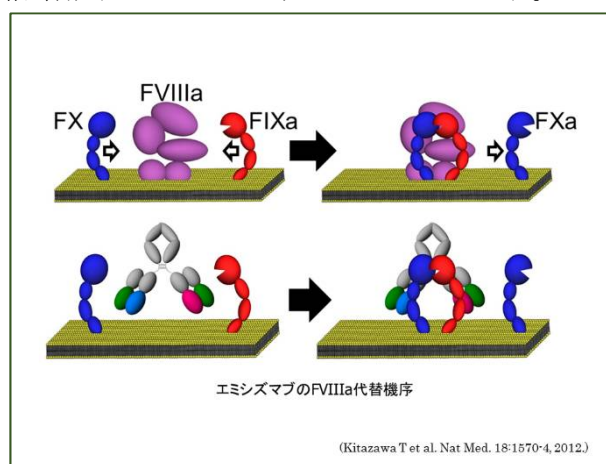
開発されました。いずれも Fc 蛋白融合、ペグ化、アルブミン融合などの蛋白修飾により、半減期の延長をはかるもので、従来製剤と比較して FVIII 製剤では 1.3 から 1.5 倍、FIX 製剤では 3~5 倍長持ちします。このために、血友病 A の患者では、定期補充療法の投与間隔が、週 2 回あるいは 3 日毎、血友病 B の患者では 7~14 日ごとに減少させることが可能です。半減期延長型製剤の導入により期待されることは、投与回数が減少するために、患者の QOL や遵守率が向上すること、午後の投与も可能になり、投与スケジュールが柔軟になること、トラフを上げて、より高い出血予防効果が期待できること、早期に定期補充療法が導入しやすくなること、などです。一方、実臨床における長期安全性や、インヒビター発生率、さらに止血治療や外科手術時の投与方法などの課題もあり、今後の臨床経験の蓄積が必要です。

#### 4.新規血友病治療製剤の開発

これからの血友病治療製剤に期待されるのは、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す。これらの条件を満たすべき新たな治療製剤として、FVIII 補因子機能代替バイスペシフィック抗体、抗アンチトロンビン RNAsi 製剤や抗 TFPI 抗体製剤などが開発され、いずれも臨床試験が始まっています。これらの中で、我が国で開発された、全く新しいコンセプトの血友病 A 治療製剤である、バイスペシフィック抗体製剤、エミシズマブ、について述べます。

##### 1) 第 VIII 因子補因子機能代替バイスペシフィック抗体 (エミシズマブ) の作用機序

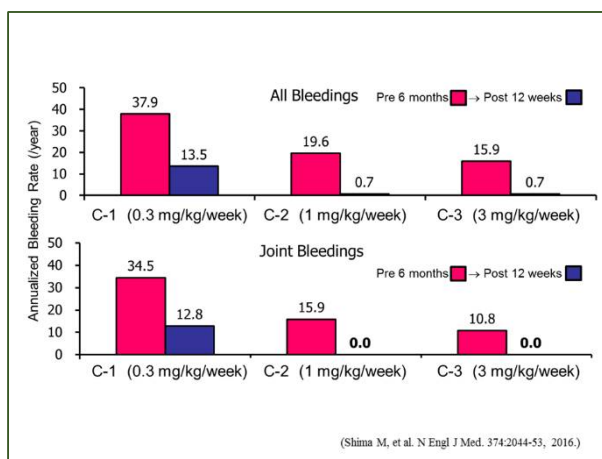
活性型第 VIII 因子は、活性型第 IX 因子が第 X 因子を活性化する、tenase 反応系における必須の補因子として機能しています。“補因子”と言っても、反応速度論的には、第 X 因子活性化反応における  $V_{max}$  を約 20 万倍増幅するポテンシャルを持っています。したがって、FVIII が欠乏すると、重大な凝固障害をおこすことは想像に難くありません。私たちは、活性型第 VIII 因子の機能は、活性型第 IX 因子が、その基質である、第 X 因子に作用しやすいように、両因子を適切な位置関係に支持するものとの仮説を立て、一方が、活性型第 IX 因子、もう一方が FX を認識する、完全ヒト型遺伝子組み換えバイスペシフィック抗体、エミシズマブ、を作製しました。



##### 2) 血友病 A 患者対象探索的研究の結果

わが国で実施されたエミシズマブの臨床試験では、インヒビター保有症例を含む血友病 A 患者を対象に、週 1 回の皮下投与により、12 週間にわたって、薬物動態、安全性、

さらに、出血予防効果について評価されました。投与量により 3 群に分けられ、参加症例数は各群 6 名の計 18 名でした。エミシズマブ投与後、全投与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ました。また、18 例中 13 例において出血はゼロでした。



### 3) バイスペシフィック抗体の導入による血友病 A 治療のパラダイムシフト

エミシズマブの長所は皮下投与が可能であること、半減期が 4～5 週と従来製剤よりはるかに長いために、投与間隔を週 1 回、あるいは、それ以上に伸ばせること、インヒビターを発生することもなく、インヒビターの有無にかかわらず有効であることです。さらに、従来の定期補充療法より、高いトラフレベルをコンスタントに維持できる利点があります。また、血管アクセスに起因する負担がなくなることから、診断後早期から開始して出血を予防することにより、重篤な出血症状を予防し、正常な関節を維持できることが期待されます。現在、第 3 相の国際臨床試験が実施されており、まだプレスリリースの段階ですが、出血の予防にエミシズマブが優れていたと報告されました。中間成績がこの 7 月に開催される国際血栓止血学会で発表されることになっています。

半減期延長製剤の導入に伴い、血友病の治療は一步前進することになりました。さらに第 VIII 因子代替バイスペシフィック抗体などの新規血友病治療製剤の開発により血友病医療は出血ゼロ、正常な関節機能と活動性を治療目標とする治療に、パラダイムシフトが起ころうとしています。安全性に関する臨床成績の蓄積が必要なことは言うまでもありませんが、血友病の治療はますます進化していくものと思われます。また、遺伝子治療の臨床研究も進んでおり、今後の治療の進歩にますます期待されます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>