



奈良県立医科大学

## バイスペシフィック抗体 ACE910 (emicizumab) 第 I 相臨床試験の血友病 A 患者パートの結果が The New England Journal of Medicine 電子版に掲載

奈良県立医科大学小児科教室（教授：嶋 緑倫）は、血液凝固第 VIII 因子の機能を代替する作用を有するバイスペシフィック抗体 emicizumab について、中外製薬株式会社と共同研究を進めており、また現在、血友病 A を対象とした本剤の多施設共同臨床試験に参加しています。このたび、国内第 I 相試験（血友病 A の患者さんを対象としたパート）の結果が、2016 年 5 月 25 日付（現地時間）で The New England Journal of Medicine (NEJM) 電子版に日本人の研究者による原著論文としては約 1 年ぶり、日本人のみによる原著論文としては約 4 年ぶりに掲載されましたので、お知らせいたします。

NEJM は、200 年以上にわたる歴史を有し、世界でもっとも権威ある総合医学雑誌の一つ（マサチューセッツ内科外科学会発行）であり、掲載されるオリジナル論文の 40%以上がアメリカ国外から寄せられ、投稿原稿の年間総数は約 3,600 件にのぼり、そのうち掲載が認められるものは 6%程度です。また、雑誌の影響度、引用された頻度を測るインパクトファクターで 1 位にランクされています（1 位 NEJM 55.87、2 位 LANCET 45.22、3 位 JAMA 35.29）。

本試験は、emicizumab を血友病 A 患者さんに投与した最初の臨床試験であり、週 1 回の皮下投与で抗第 VIII 因子インヒビターの有無に関わらず、臨床上許容可能な安全性プロファイルと出血抑制効果が認められました。

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1511769>

### **Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A**

*Midori Shima, M.D., Ph.D., Hideji Hanabusa, M.D, Ph.D. , Masashi Taki, M.D., Ph.D. , Tadashi Matsushita, M.D., Ph.D. , Tetsuji Sato, M.D. , Katsuyuki Fukutake, M.D., Ph.D. , Naoki Fukazawa, B.Sc. , Koichiro Yoneyama, M.Sc. , Hiroki Yoshida, M.Sc. , Keiji Nogami, M.D., Ph.D.*

血友病 A は凝固第 VIII 因子の欠乏に起因する最も発生頻度の高い先天性凝固障害症で、幼少期から紫斑、関節内、筋肉内、口腔内出血など様々な出血症状を反復します。生命の危険を伴う代表的な重篤な出血症状としては頭蓋内出血が挙げられます。関節内出血を反復すると関節の変性や炎症を伴う血友病性関節症を発症します。進行すると軟骨や骨が破壊されるために関節が変形し関節の運動障害をきたすために日常生活の活動性は著しく低

下します。治療の原則は欠乏する第 VIII 因子を補う補充療法です。従来は出血時に製剤を投与するオンデマンド止血療法が主体でしたが、現在は、第 VIII 因子製剤の純度や安全性が向上したこともあり、幼少期から定期的に投与する定期補充療法が主体になりつつあります。定期補充療法の普及により血友病の患者さんの出血頻度は激減し QOL は大きく向上しつつあります。しかしながら、血友病の治療には克服すべき大きな課題があります。第 1 に頻回の経静脈注射の必要性が挙げられます。血友病 A では出血を抑制するためには週 3 回もしくは隔日投与が必要です。このような頻回の注射の継続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。第 2 は第 VIII 因子製剤の反復投与に起因する抗第 VIII 因子抗体（インヒビター）の発生の問題です。インヒビターが出現すると製剤中の第 VIII 因子が中和されて作用を発揮できなくなり第 VIII 因子製剤の止血・出血予防効果は激減～消失いたします。インヒビター陽性の場合にはバイパス止血療法製剤を使用しますが、止血効果は不確実です。インヒビターは将来の遺伝子治療においても重要な問題となります。したがって、長時間作用が持続し、投与しやすく、インヒビター陽性の患者さんにも有効な治療が望まれてきました。

血友病 A で欠乏する第 VIII 因子は凝固反応系において活性型第 IX 因子による第 X 因子活性化反応における必須の補因子として機能しています。第 VIII 因子が存在するとこの反応系の速度は約 2 万倍増幅されます。emicizumab (ACE910) は一方が活性型第 IX 因子、もう一方が第 X 因子を認識するバイスペシフィック抗体（2 重特異性抗体）（図 1）で、第 VIII 因子の機能を代替する作用を有します（図 2）。さらに本抗体は、遺伝子工学技術によりヒト化した遺伝子組み換え抗体製剤であることから、半減期が長く、また皮下投与が可能になっています。

ACE001JP 試験の患者パートでは、血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビター保有／非保有の日本人の血友病 A 患者さん 18 例を対象に、emicizumab の安全性および、出血抑制を目的とした定期投与の有効性について探索的な検討が行われました。本臨床試験は 3 用量（C-1；0.3mg/kg, C-2:1mg/kg, C-3: 3mg/kg）について、12 週間、週 1 回の皮下投与を継続したオープンラベル試験です。3 群の年間換算出血回数はそれぞれ 32.5 回から 4.4 回、18.3 回から 0.0 回、15.2 回から 0.0 回に減少しました。特筆すべきことはインヒビターを有する 11 症例中 8 例（73%）、インヒビター非保有 7 症例中 5 例（71%）において出血回数がゼロになったことです。本臨床試験の結果から emicizumab が週 1 回の皮下投与でインヒビターの有無に関係なく血友病 A 患者の出血回数を激減することが判明しました。本製剤は血友病 A 治療の未解決の課題を克服し、患者さんやご家族に大きな恩恵をもたらすのみならず血友病 A の治療概念を根本的に変革するポテンシャルを有する新しい治療選択肢となることが期待できます。

本試験の成績は、2014 年 12 月 8 日に、米国・サンフランシスコにて開催された第 56 回米国血液学会総会（The American Society of Hematology; ASH）において発表しております。

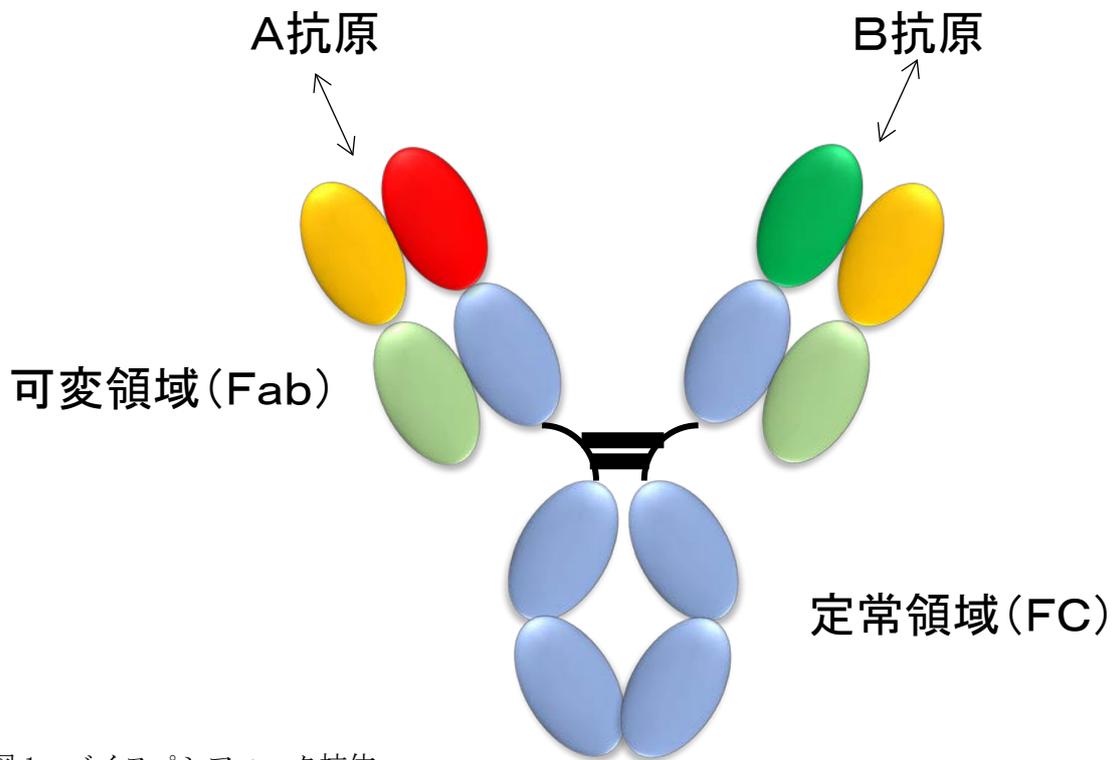


図1 バイスペシフィック抗体

バイスペシフィック抗体とは二つの異なる抗原を認識する遺伝子組み換え技術で作製された抗体である。

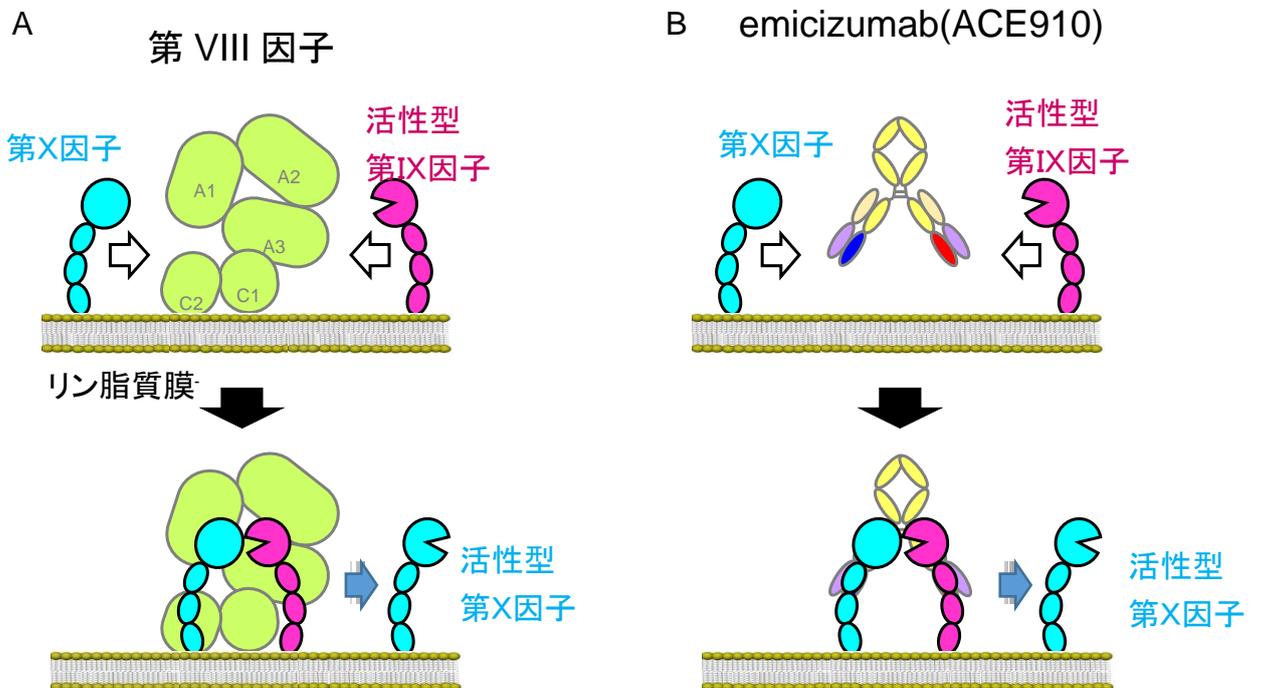


図2 emicizumab の作用機序

A 第 VIII 因子は活性型第 IX 因子が第 X 因子に作用しやすいような位置関係を維持することにより第 X 因子活性化反応を促進する。

B emicizumab(ACE910)も第 VIII 因子と同じように活性型第 IX 因子が第 X 因子に作用しやすいような位置関係を維持することにより 第 X 因子活性化反応が促進する。