

Steven Pipe: 私は Dr. Steven Pipe です。小児血液科医師であり、ミシガン大学で小児科と病理学の教授を務めています。本日は、非補充療法から遺伝子治療へと移行した血友病治療の歴史について発表します。

本日の学習目的は、非補充療法と遺伝子治療を含めた現在および新規の血友病の治療アプローチについて概要することです。

このスライドは、患者の内因系第 VIII 因子のレベルに左右される血友病の重症度と、関節出血リスクの相関性を示しています。このスライドが示しているのは、もっとも多く関節出血を経験する、第 VIII 因子が 1% 未満の重度の血友病を有する患者です。しかし、第 VIII 因子がわずかに 1% から残存第 VIII 因子 3% への変化であっても、症状を明らかに和らげることができ、年間の関節出血数の低下することが可能です。

患者のレベルが 5% を超える場合、関節出血は極めて稀となり、12~15% 前後では、多分関節出血のリスクはほとんど無くなります。この患者の内在性の凝固因子レベルと関節出血の相関から、現在の出血予防のアイデアが生まれました。出血予防では、定期的な凝固因子の補充療法によって、凝固因子のレベルをこれらの重要な閾値よりも高く保つことで、患者の症状を緩和することが期待されます。

このスライドでは、従来の凝固因子補充療法の課題を示しています。注入直後数分以内に、凝固因子レベルはピークに達します。しかし、注入後から時間が経過するにつれて凝固因子レベルは、それが第 VIII 因子であるか第 IX 因子であるかに関わらず、薬物動態に基づいて低下します。通常の予防レジメンである隔日投与の場合、患者はかなりの時間、特に次の投与までの数時間において、凝固因子が目標閾値レベル以下に低下するため破綻出血のリスクが継続します。

グラフの下半分は半減期延長型製剤の特徴を示しています。このような因子の薬理学的特徴の改良によっても、いつ次の投与を受けるかによって、いまだに患者はかなりの時間を目的となる閾値レベル以下の状態で過ごす可能性があり、破綻出血のリスクがあります。

これは、第 VIII 因子の予防療法について、いくつかの標準的製剤と半減期延長型製剤の第 III 相試験における前向きデータの結果をまとめたものです。標準半減期の第 VIII



因子の年間出血回数の範囲を見ると、これらは 1.6 から高いものでは 8.5 で、観察期間中に出血ゼロを達成することができた患者の頻度は、わずかに 25% から最大 60% を少し超える程度です。半減期延長型製剤でも、年間出血回数の範囲は 2.9 から 4.7 までで、出血ゼロを達成した患者のパーセントは 38% から 45% です。

予防治療中に、単発的であっても出血が続く患者は、何を意味しているのでしょうか？これはドイツのボンで開催された HTC で Dr. Oldenburg が発表した長期転帰の結果を略図にしたものです。過去 25～30 年における博士のクリニックでの観察結果です。一番下は患者コホートにおける数十年の進展で、グラフの左側の縦軸は関節のスコアです。見ている関節スコアには、臨床的なスコア付けの方法と放射線検査によるスコア付けの方法が含まれます。スコアが低いほど、関節損傷が少ないことを示します。

黄色の箱は、早期の一次予防を実施している幼児患者の経験を示しています。ここで示しているのは、臨床的に重要な関節損傷のマーカーとしての関節スコアが 2 未満という値が、これらの幼少男児の関節状態の重症度の悪化を必ずしも表していないことです。臨床的なスコア付けによるツールだけに頼る場合、20 年 から 30 年後には、これらの患者の関節疾患のエビデンスを識別することは困難になります。

しかし、より感度の高い放射線検査によるスコア付けツールを使えば、これらの関節における損傷のエビデンスを立証することができます。このデータ収集全期間を通して、一次予防を行っていた患者集団であることにご留意ください。これは、現在患者が受けているレベルの予防的治療では、関節損傷が進行するリスクが未だにあることを示唆しています。

ここで示されているのは、血友病の治療において、私たちが経験してきた歴史の概要です。ほぼ 1960 年代までの補充療法の前の時代には、本当に患者には何も利用できる治療がありませんでした。補充療法の時代では、血漿由来の凝固因子製剤が使用可能になったことに始まり、ついには遺伝子組み換え製剤が 1990 年代に使用可能になりました。製剤入手が困難な時には、患者をオンデマンドで治療する傾向がありました。これは患者の臨床的転帰に影響を及ぼしました。患者は家庭で治療することができ、出血をかなり素早く抑制することができたからです。



しかし、予防することで関節出血をほぼ完全に防ぐことができるようになったのです。初期にはこれは標準的な製剤で行われましたが、遺伝子組換えの生物工学的技術により半減期延長組換え凝固因子が使用できるようになりました。

非補充療法の時代は始まったばかりです。これはタンパク質の補充に頼る必要はなく、第 VIII 因子や第 IX 因子いずれの補充によらない治療製剤です。これには、第 VIII 因子の凝固因子活性を代替する模倣化合物や、生体の血液凝固抑制物質を抑制して止血系のバランスをとる製剤などがあります。

そして、非補充療法の一環として異なるいくつかの方法があります。代替療法として機能する二重特異性抗体のほか、生体の血液凝固抑制物質を抑制する能力のある小さな RNA 干渉分子、生体の血液凝固抑制物質を阻害するモノクローナル抗体、さらには生物学で修飾されたセルピンなどは止血バランスの是正することができます。現在これらすべてが臨床開発の段階にあります。

私たちは、画期的な遺伝子治療を目前にしています。これは確かにタンパク質の補充になりますが、タンパク質の注入ではなく、むしろ生体での生成を利用した方法です。さらには細胞療法技術を用いて遺伝子の良いコピーを提供して補充することにより正常凝固因子を発現させる、または遺伝子を編集するなどの可能性があります。

このスライドが示しているのは、現在議論している、凝固因子や非凝固因子製剤、または遺伝子治療の特徴を示したものです。一番下は、患者が定期補充療法実施中に達成した因子レベルです。このプレゼンテーションの始めの部分で示したように、典型的なピークとトラフが見られます。半減期延長型製剤により薬物動態特性を変化させることで、同じ症例で定期補充療法中におけるトラフレベルを上昇させることができます。

非凝固因子療法では、得られる測定可能な因子がありません。なぜなら、凝固因子を補充していないからです。それでも治療によって止血機能を維持する利点があります。そして最後に、遺伝子治療では、これらの技術の両方の融合を実現し、患者に安定した状態の凝固因子レベルを提供し、さらに安定した止血効果も発揮します。

いくつかの非補充療法の理解に役立つ他の説明としては、バランスにたとえることです。正常な止血バランスでは、一方に凝固を促進する凝固因子があり、他方に生体内には鈞



り合いをとる抗凝固物質があります。安定した状態では、過剰な凝固も過剰な出血もない、正常なバランスです。しかし、凝固因子欠乏症で見られるような一部の凝固因子の欠乏状態では、抗凝固物質が正常に存在するため、このバランス荷重がより出血方向に移動します。これが血友病で見られる表現型です。

我々が、過去数十年間に行ってきたことは、止血を可能にするために失われている凝固因子を補充することでした。血友病 A または B に関しては、第 VIII 因子や第 IX 因子のタンパク質を補充することができます。しかし、それらの補充療法を使えない、例えば患者が阻害物質（インヒビター）を発生した場合、バイパス止血製剤に頼らざるをえません。これには活性化プロトロンビン複合体製剤と遺伝子組換え活性型第 VII 因子が含まれます。

代替療法であるエミズマブは、最近、臨床導入されたもので、凝固を促進させることによって止血機能を改善します。このスライドはエミズマブの作用機序を示しています。左側には、プロテアーゼとしての活性型第 IX 因子（IXa）がリン脂質表面上で第 X 因子（X）に近接している自然な状態が見えます。この複合体において両因子が接触することを可能にするのは、補因子である活性型第 VIII 因子（VIIIa）です。第 VIIIa 因子は、第 IXa 因子を正しく配向し、第 X 因子分子の近くに来ることを助ける足場として機能します。その結果、この酵素反応がより効率的に進みます。

二重特異性抗体は一つの腕は第 IXa 因子に結合し、他方の腕は第 X 因子に結合します。その二重特異性抗体の存在により、第 IXa 因子と第 X 因子を十分近接させ、凝固反応が確実に高率に前進することができます。

エミズマブはヒト化二重特異性モノクローナル抗体で、第 IXa 因子、第 X 因子の橋渡しを行い、欠失している第 VIIIa 因子の機能を代替します。エミズマブは第 VIII 因子の構造的相同性がありません。そのため、第 VIII 因子インヒビターを誘発したり、第 VIII 因子インヒビターの存在によって効果が影響を受けません。これは抗体ですので、効果が約 30 日まで継続するという半減期が非常に長い利点を持ち、また、非常に高い生物学的利用能を持つため、皮下投与が可能です。この製剤は、インヒビターの有無に関わらず、



全年齢の血友病 A 罹患者が対象で、週 1 回、2 週間毎、または 4 週間毎の投与による予防的治療が可能で、現在いくつかの国で承認済みです。

この表は、エミシズマブの HAVEN 臨床試験プログラムからのデータです。初めは HAVEN 1 試験で、第 VIII 因子インヒビターを有する青年期男性を対象に試験され、このデータはエミシズマブによる予防を受けた患者に、定期補充なしの患者と比較して 87% の出血減少があったことを示しています。観察期間中に出血ゼロを達成した患者の比率を見ますと、予防療法なしの患者はわずか 6% に対して、週一回の予防的エミシズマブ投与では 63% でした。非介入試験試験で、エミシズマブ予防で出血を治療した患者をバイパス製剤による予防を以前受けていた患者と比較したところ、バイパス製剤による予防を受けた患者と比べてエミシズマブの週 1 回投与を受けた患者では 79% の減少が立証されました。

このスライドは HAVEN 1 の試験デザインを示します。この試験に参加した患者は、バイパス製剤の出血時補充中またはバイパス製剤による予防中のいずれかでした。出血時補充であった場合、患者はエミシズマブの週 1 回投与、または予防なしの継続に 2:1 で無作為化されました。予防中に本試験に参加した患者については、直接エミシズマブの群に含まれましたが、非介入試験の一環としてバイパス製剤による予防中の患者群がいました。それらの患者が本試験に参加してエミシズマブに切り替えた時の比較が可能で、これがこの試験の D 群でした。全患者は週 1 回 3mg/kg を 4 週間の導入用量で開始し、次に週 1 回 1.5mg/kg の維持用量に移りました。

このスライドはこれらの試験群全体の転帰を示しています。エミシズマブ予防に割り当てられた A 群患者において、出血事象は青で、バイパス製剤で治療された出血事象は黄色、自然出血を治療した事象は赤、そして関節出血を治療した事象はオレンジ色です。エミシズマブ定期投与を受けなかった B 群と比較しますと、エミシズマブ予防群で顕著な改善が見られます。C 群には、すでにバイパス製剤の予防を実施中で試験に参加した患者が含まれ、それらの患者は、バイパス製剤のオンデマンド使用から、エミシズマブ予防に取り替えた患者と同様に、継続的に良い出血の制御が見られました。



このスライドは健康関連の転帰を測定する Haem-A-QoL を使って観察した改善度を示したものです。エミシズマブ予防を維持した患者は、有意な改善があり、これは右側の表に詳述していますが、全般的な身体的健康および他の多くのパラメータにおいて顕著でした。

HAVEN 1 治験の成功を見たことから、これに基づいた、12 歳未満の小児患者を対象として、エミシズマブ予防を試験する HAVEN 2 治験が実施されました。予防中の患者全体の年間出血回数はほぼゼロです。この治験には比較対象群がありませんでした。全患者が治療の定期投与に割り当てられたからです。しかし、出血ゼロを達成した患者の比率を見ますと、週 1 回投与では 87% でした。一部の患者は、治験参加前にバイパス製剤の予防を受けていたので、これと比較すると、エミシズマブ治療群では出血治療が 99% 減少しました。

HAVEN 3 試験では、第 VIII 因子インヒビターのない青年期男性を対象としたエミシズマブの効果を見ています。このスライドはこの治験のデザインを示しています。出血時治療中、または予防的な第 VIII 因子補充中の患者がこの治験に参加できました。出血時補充中でこの治験に参加した患者については、エミシズマブの週 1 回投与、2 週間毎に 1 回投与、または定期投与なしの継続に 2:2:1 で無作為化されました。予防療法からこの治験に参加した患者は、エミシズマブを週 1 回投与する維持レジメンに変更しました。

一番上のデータは、年間出血回数（ABR）が低いことを示し、週 1 回投与または、2 週間毎に 1 回投与で、それぞれ中央値は 1.5 または 1.3 でした。以前第 VIII 因子補充による定期投与をしていない患者と比較しますと、週 1 回と 2 週間毎に 1 回のエミシズマブによる予防では、治療した出血数はそれぞれ、96% と 97% 減少しました。治療した出血数がゼロを達成した患者の比率をみますと、予防を受けていなかった群でのゼロと比較して、週 1 回と 2 週間毎に 1 回ではそれぞれ 56% と 60% でした。第 VIII 因子の定期投与から本治験に参加した患者でも、エミシズマブの週 1 回投与への切り替えにより 68% の減少がありました。

安全性では、最も頻度の高かった副作用は注射部位の反応、頭痛、関節痛でした。いくつかの重度の血栓性合併症があり、それらは血栓塞栓症と血栓性微小血管症の両



方でした。これは HAVEN 1 試験でのみ観察されました。血栓性微小血管症は、患者の 0.8% と、活性化プロトロンビン複合体濃縮物を少なくとも一回受けた患者の 8% に報告されました。血栓性事象は、患者の 0.5% と、活性化プロトロンビン複合体濃縮物を少なくとも一回受けた患者の 5.4% に報告されました。

これらの患者について詳しく調べてみますと、血栓性合併症のあった全員が、24 時間を超えて活性化プロトロンビン複合体製剤を使用しており、投与量は体重 1 kg あたり、1 日に 100 単位を超えていました。この観察に基づいて、活性化プロトロンビン複合体製剤の使用を避けるか、またはこれらのリスクを引き起こす閾値以下の用量と時間で使用するリスク緩和方針がすべての HAVEN 試験で実施されました。そのリスク緩和方針が設定されて以来、さらなる事象は発生しませんでした。患者が確実にこの相互作用に注意を払うように、ラベル表示にも組み込まれました。

バランスのたとえに戻りますと、血友病関連凝固促進因子の減少があり、生体の抗凝固物質の機能が完全に存在するために、向出血にシフトするのが、血友病の状態です。ここで考えられる他の方法は凝固因子を補充する代わりに、なんとかしてバランスの反対側にある抗凝固因子を除去するか、または阻害して、止血機能を取り戻すことです。

このスライドは、トロンビン生成に結びつく外因系経路、そしてトロンビン生成を増幅する内因系を介した増幅回路によって完全にフィブリン血栓が形成される凝固過程を示したものです。この経路の各成分は内因性の抗凝固物質を持ち、それが止血を制御しています。組織因子経路インヒビター (TFPI) は外因系経路を抑制し、アンチトロンピンは第 Xa 因子と通常経路にあるトロンピンを抑制し、活性化プロテイン C は、補因子である活性化第 VIII 因子と活性化第 V 因子を制御して内因系経路を抑制します。

これまで明らかにされたことは、エミシズマブは第 VIIIa 因子の代わりとして機能できるということです。一方、止血の再バランスを目的とする別の方法として、いくつかの生体の抗凝固因子の経路を標的とした臨床試験があります。前述のお話した Fitusiran は小さな RNA 干渉物質で、正常な止血を取り戻す試みで血中のアンチトロンピンを低下させる作用があります。さらに、組織因子経路インヒビター (TFPI) を抑制するモノクローナル抗



体、活性化プロテイン C を標的とした生物工学的に作られたセリンプロテアーゼがあります。

これから、私達を遺伝子治療の時代に導く可能性があります。この概念は、前述の課題のあるタンパク質補充の代わり、つまりタンパク質の定期的な投与ではなく、標的臓器、この場合は肝臓に、完全な治療遺伝子を導入するものです。この導入遺伝子は、ある種の運び屋に詰め込む必要があります。今日までこの役割を担っているのはウイルスベクターで、治療用の導入遺伝子を入れることができます。これが患者に注射されます。これらのウイルスベクターは、肝臓などの標的臓器に到達することができ、肝細胞に取り込まれます。ベクターが脱外被して導入遺伝子が核に到達し、そこで導入遺伝子が残り、細胞の正常な機構を利用し、細胞は第 VIII 因子または第 IX 因子を合成して止血機能が改善します。

さらに、*ex vivo* の細胞療法が血友病の治療として使われる可能性もあります。これらは、一部の革新的な治験によって調査が進行中です。

これらの代替療法、また止血の再バランス療法の新しいパラダイムについて考えてみましょう。現在調査中の遺伝子治療とどのように比較できますか？現在提供されている代替療法と止血再バランス療法の長所を見ますと、皮下注射、患者への投与に負担が非常に少ない、患者が安定した止血状態を達成できる、小児と成人両方に適用できる、インヒビターと非インヒビター患者の両方に良い有効性がある、などが挙げられます。

ただし、いくつかの問題点もあります。まず、これらの治療は正常な止血機能を達成していないことです。それでも、反復性の関節出血のリスクのある方に関しては、治癒の可能性があります。これらの一部には血栓性のリスクがあることをすでに述べました。しかし、これらの製剤を安全に使用するためのリスクを緩和する方法が複数あります。これについては今日はお話しする時間がありませんでしたが、これらの新規の療法は、止血効果をどのように評価するかについての課題があります。これらの患者は破綻性出血の事象を起こす可能性があり、そのため、いまだに破綻性出血を治療するために、従来の治療法を用いる必要があります。予防的な定期投与に加え、従来療法の必要性があることで、患者に負担が強いられます。



調査中の遺伝子治療では、利点のいくつかは「一回で終了」の治療の可能性です。定期的に実施が必要な予防療法と異なり、いったん肝細胞に遺伝子が決定的に導入されれば、長年にわたってその治療用タンパク質を発現し続けます。これにより恒常的な安定状態が達成され、遺伝子治療で治癒レベルを達成できるばかりでなく、患者の状態を正常範囲に維持できる可能性があります。一回で終了の治療であるため、年間負担額削減の機会をもたらす初の療法です。

ただし、多くの潜在的な問題があります。それらは遺伝子治療の臨床試験で調査中です。適格性について一部課題があります。小児患者、またはインヒビターのある患者に提供できる治療方法はまだ確立されていません。また、既存のウイルスベクターに対する免疫性のため、かなりの数の患者が遺伝子治療の適応となりません。この療法には多くの既知また不明のリスクがあります。まずは、免疫原性の課題があります。さらに、これらのタンパク質の細胞内における過剰発現による細胞ストレスに関連した問題があります。そして、潜在的な染色体挿入イベントと遺伝毒性に関連した、いくつかの未知のリスクがあります。これらの療法の持続期間や、長年の間に発現を失った場合に再投与できるかどうかは不確かです。そして、この治療方法は将来的なコストを節約するとしても、初期コストが高くなることはほぼ確かです。

