

血友病Aの注射薬あれこれ

先日、米国のラスカー・ドゥベギー臨床医学研究賞(通称ラスカー賞)を血友病Aに対するバイスベシフィック抗体医薬品「**エミシズマブ(ヘムライブラ®皮下注射)**」の開発に貢献した中外製薬の研究者3名が受賞しました。私の薬剤師歴の後半は保険薬局関連でしたので病院関連の注射薬には疎くなっていましたが、改めてそのような薬が開発されていたのかと驚いた次第です。販売開始時期が2018年5月なので既に8年は経過していました。今回は遅れた**夏休みの自由研究発表の感じ**になります。

1) ラスカー賞とは

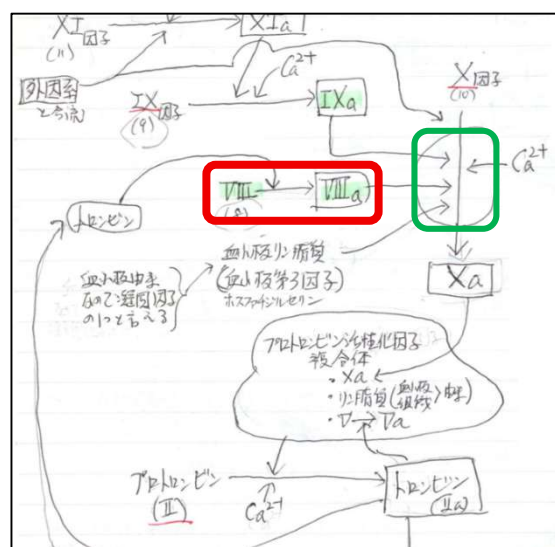
医学研究賞としてはアメリカで最も権威ある医学賞で、受賞者が後にノーベル賞を受賞することが多いのでノーベル賞の登竜門とも言われています。ノーベル賞受賞率としては基礎医学研究賞では約45～50%、臨床医学研究賞では10～15%と言われ中外製薬の研究者は臨床医学研究賞なのでノーベル賞の対象になるのか微妙なところでしょうか？ただ血友病A患者さんにとってはノーベル賞を取れるか取れないかは関係なく非常に恩恵を与えてくれる画期的な薬と言えるでしょう。

2) 血友病Aとは

血液凝固カスケードの中の**第Ⅷ因子**が生まれつき**欠損**しているため、傷口からの出血が止まりにくいばかりでなく自然出血が起こりやすい病態になります。**性染色体のX遺伝子上の第Ⅷ因子遺伝子の変異**によるため患者の多くは男性で出生男子の五千人～一万人に一人の割合で発症します。女性では性染色体のXが2つあり第Ⅷ因子異常のX染色体は劣性遺伝なので2つのX染色体の第Ⅷ因子遺伝子部分で同時に異常が起こらない限り発症しないため女性の血友病A患者は非常に少ないとされています。

3) 第Ⅷ因子の血液凝固カスケードの中での位置づけ

右図は私が手書きで作成している資料集の一部から凝固カスケードの一部を抜いたものです。第Ⅷ因子はトロンビンによって活性化し第Ⅷa因子(右図赤枠)となりさらに第Ⅸ因子、血小板リン脂質、 Ca^{2+} などと複合体(緑枠)を形成し第Ⅹ因子を第Ⅹa因子へと活性化します。さらに第Ⅹa因子は複合体を形成しトロンビンを生成してフィブリノゲンをフィブリンに変化させ血液を凝固させていきます(図には無い)。ここで第Ⅷ因子が欠損していると血液が凝固せず一旦出血すると出血がなかなか止まらないという状況になります。今回はとりあげませんが右図の**第Ⅸ因子**の欠損病は**血友病B**になります。



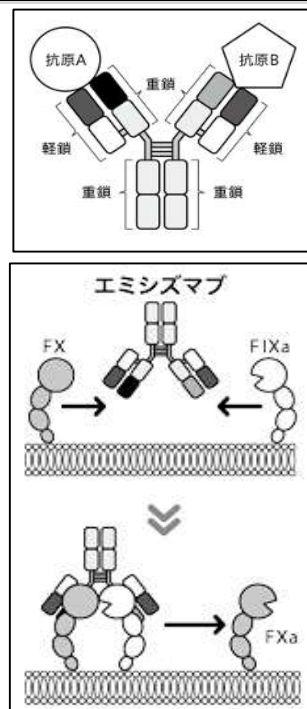
4) 薬害としての血友病の血液製剤

話はそれますが、血友病患者の治療薬には欠乏する凝固因子の第Ⅷや第Ⅸ因子を直接投与する方法があります。私が大学病院に勤務していた1980年代はまさに第Ⅷ因子製剤や第Ⅸ因子製剤を直接投与していた時代でした。ただし原料が主にアメリカ人の血液由来製剤でそのまま各因子を精製していたた

め各種ウイルスも混入していました。特に問題となったのがエイズウイルスでした。血液製剤の原料は売血による血液で、売血は特にアメリカの貧民層にとって収入源になりアメリカの儲け主義的製薬企業（日本の受入れ製薬会社はミドリ十字社で薬害問題発生と共に解散）が積極的に製剤化し日本に売り込んできたために起こった不幸な薬害と言えます。血友病患者の多くが意図せずにエイズ患者になってしまったわけです。1996年4月末時点では日本の血液製剤由来のHIV患者数は1,806人で全体の約50%になっていました。その後加熱処理をしてウイルスを不活化した製剤**コンコエイト-HT**等が発売され、さらにいくつかの**遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤**や今回話題となった抗体製剤**エミシズマブ**（**ヘムライブラ®皮下注射：2018年発売**）により献血由来製剤そのものの利用度は少なくなっているようです。エイズウイルス感染症の治療薬は抗HIV薬と言われ「処方わかる医療薬理学 2026▶2027」には配合薬も含めて約23成分が記載されています。2024年5月末時点でのHIV患者数は37,261人で血液製剤由来患者は増加していないと考えると現在いかにHIV患者が増加しているかが分かります。

5) 話を戻して、バイスペシフィック抗体医薬品エミシズマブとは

抗体は抗原と結合する部分が2カ所あり通常は同じ抗原と結合します。右図でいうと抗原Aと抗原Bが同じ物質なのが通常の抗体になります。一方**バイスペシフィック (Bispecific)** 抗体は抗原結合部位に異なる抗原が結合できるように遺伝子操作で可能にさせた抗体になります。右図のように抗原Aと抗原Bは異なる物質になります。バイスペシフィックをあえて日本語に訳すならば二重特異性となり2つの異なる抗原に同時に結合できる性質という意味になります。繰り返しになりますが前図緑枠の複合体の中で活性型第Ⅷ因子は第X因子と活性型第Ⅸ因子(IXa)の反応の仲介役となり第X因子を活性型第X因子(Xa)にして血液凝固を進めます。血友病Aの患者さんは仲介役になる第Ⅷ因子が欠乏していますからX因子とIXa因子を結合させることができないわけです。そこで**エミシズマブ**という一方の抗原結合領域にはX因子、もう一方の抗原結合領域にはIXa因子が結合可能な抗体製剤を投与することでX因子とIXa因子を隣接させます。その結果、X因子を活性型X因子(Xa)に変化させることが可能になり、見事に**第Ⅷa 因子の代役**を務められるようにしたわけです(右図：インタビューフォームより)。



6) 現在利用されている血友病Aの治療薬のまとめ(以下、商品名)

1. 血漿由来第Ⅷ因子製剤(加熱処理もしくはウイルス除去膜処理)：静脈注射

コンコエイトHT、クロスエイトMC、コンファクトF

2. 遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤：静脈注射

標準型：アドベイド、コバルトリイ、ノボエイト、エイフスチラ、ヌーイック

半減期延長型：アディノベイト、イロクテイト、ジビイ、オルツビーオ

3. その他(後天性血友病A患者用：急に第Ⅷ因子への自己抗体を産生する難病)：静脈注射

オビザー(人第Ⅷ因子抗体反応をしにくい**豚由来第Ⅷ因子**利用)。一時的な止血に利用し基本的には免疫抑制薬(リツキシマブ)、抗がん剤(シクロホスファミド)、副腎皮質ステロイド等を使用。

4. バイスペシフィック抗体製剤：皮下注射：今回話題のヘムライブラ® (エミシズマブ)

以上のように現在でも血友病薬に経口薬はありません。私は当時その研究班の一員ではありませんでしたが1980年代に大学病院薬剤部と検査部が共同研究していたリボソームを利用した第Ⅷ因子と第Ⅸ因子の経口化の研究がいかに無謀な研究だったかが今になると分かります。(終わり)

【附録：第Ⅷ因子製剤の比較表】

あくまでも私が個人的にまとめたもので詳細は各製品のインタビューフォームをご覧ください。

1. 血漿由来第Ⅷ因子製剤(加熱処理もしくはウイルス除去膜処理)：静脈注射

第Ⅷ因子の半減期が約 1 2 時間であることや患者の病状により投与間隔、投与量が決められます。

商品名	処理及び特徴	投与方法など	投与間隔など
コンコエイトHT*	加熱処理、化学処理、除去膜処理	自己注射可能	週 2 ～ 3 回
クロスエイトMC	加熱処理、除去膜処理、第Ⅷ因子へのモノクローナル抗体を用いた精製。	自己注射可能	週 2 ～ 3 回
コンファクトF*	加熱処理、除去膜処理	自己注射可能	週 2 ～ 3 回

*：von Willebrand 病患者への適応もあり。von Willebrand 病は von Willebrand (フォンビレブランド) 又はフォンビルブランド) 因子(VWF)が欠乏する病気で先天性の出血性疾患です。VWFは損傷した血管組織のコラーゲンと結合し血小板との橋渡しをして血小板による止血を助け、また第Ⅷ因子と結合し第Ⅷ因子を安定化して血液凝固に関与します。上記*の血漿由来第Ⅷ因子製剤の中にはVWFも一定量含まれているためVWF病患者への適応症をもっています。クロスエイトMCは高度な第Ⅷ因子精製法を利用するためVWFをほぼ含まずVWF患者への適応症がありません。

2. 遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤：静脈注射

1. の血漿由来より更に異物混入を排除した遺伝子組換え製剤になります。

a. 標準型：半減期は成分自体が血漿由来第Ⅷ因子とほぼ同じなため投与間隔は週 2 ～ 3 回になります。

商品名	遺伝子組換え細胞、一般名	自己注射	半減期と投与間隔など
アドベイト	遺伝子組換え型(チャイニーズハムスター卵巣関与)。ルオクトコグ アルファ	自己注射可能	半減期 9.9～13 時間、週 2 ～ 3 回
コバールトリイ	遺伝子組換え型(ベビーハムスター腎関与)。オクトコグ ベータ	自己注射可能	半減期 12～14 時間、週 2 ～ 3 回
ノボエイト	遺伝子組換え型(チャイニーズハムスター卵巣関与)。ツロクトコグ アルファ	自己注射可能	半減期 11～13 時間、週 2 ～ 3 回
エイフスチラ	遺伝子組換え型(チャイニーズハムスター卵巣関与)。ロノクトコグ アルファ	自己注射可能	半減期 14 時間、週 2 ～ 3 回
ヌーイック	遺伝子組換え型(ヒト胎児細胞関与)。シメクトコグ アルファ	自己注射可能	半減期 15～17 時間、週 2 ～ 3 回

【命名の由来】：WHOが決めている第Ⅷ因子製剤の国際一般名(INN)のルールに従います。**-オクト-**：8を意味し、ここでは第Ⅷ因子を意味します。**-コグ-**：凝固(Coagulation)で血液凝固因子を意味します。**-アルファ**は最初の成分として命名された基本型で、**-ベータ**は先行するアルファの成分とアミノ酸配列の一部や糖鎖の様式や位置が異なる製剤を意味します。

b. 半減期延長型：遺伝子組換え型に工夫を加えてより長時間作用型にした製剤。

商品名	遺伝子組換え細胞、一般名	自己注射	半減期と投与間隔など
アディノベイト	遺伝子組換え型(チャイニーズハムスター卵巣関与)。ルオクトコグ アルファ ペコル。前出アドベイトのPEG化	自己注射可能	半減期 14～21 時間、週 2 回
イロクテイト	遺伝子組換え型(ヒト胎児細胞関与)。エフロクトコグ アルファ	自己注射可能	半減期 19 時間、週 2 回

商品名	遺伝子組換え細胞、一般名	自己注射	半減期と投与間隔など
ジビイ	遺伝子組換え型(ハビーマスター腎関与)。ダモクトコグ ^α アルファ ペゴル	自己注射可能	半減期 17 時間、週 1 ～ 2 回
オルツビーオ	遺伝子組換え型(ヒト胎児細胞関与)。エファネソクトコグ ^α アルファ	自己注射可能	半減期 52 時間、週 1 回

【命名の由来とその他】：ペゴル：WHOが命名するルールでポリエチレングリコール(PEG)鎖が共有結合した構造体(PEG化、ペグ化)を意味し、ペグ化して本体の分子量を大きくし安定性を増したり半減期を延長させたりできます(アディノベイトとジビイ)。イロクテイトはIgGと結合させて、一部リサイクルされるIgG(細胞内小胞にあるFcRnと結合したIgG)と共に長い半減期を保てるためPEG化していません。オルツビーオの場合は、標準型や従来の半減期延長型第Ⅷ因子製剤では血中でVWF(前出)と結合して存在するため第Ⅷ因子製剤の半減期はVWFの半減期15～19時間に依存して、それ以上の半減期を持てませんでした。本剤はVWFとの結合をさせない工夫をこらし、さらに体内での分解を避ける工夫をしたため半減期が他の製剤より著しく長くなり週1回投与を可能にしています。

3. その他(後天性血友病A患者用：静脈注射)

商品名	遺伝子組換え細胞、一般名	自己注射	半減期と投与間隔など
オビザー	遺伝子組換え型(ハビーマスター腎関与)豚第Ⅷ因子製剤。 スソクトコグ ^α アルファ	医療機関での緊急対応のため自己注射の対象外	半減期 6.6 時間、急性出血が止まるまで。2～12 時間毎、12～24 時間毎など臨機応変の対応。

後天性血友病Aは何らかの原因でヒト第Ⅷ因子に対する自己抗体を持ってしまったため起こる血友病で抗原性の異なる豚の第Ⅷ因子を利用して緊急の出血対応に用いるのが特徴になります。

4. バイスペシフィック抗体製剤：皮下注射

商品名	遺伝子組換え細胞、一般名	自己注射	半減期と投与間隔など
ヘムライブラ	抗IXa/X因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体(遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣関与)。エミズマブ	自己注射可能	半減期 28～30 時間、維持療法時は投与量別に 1 週に 1 回、2 週に 1 回、4 週に 1 回。後天性血友病Aにも適応あり。

今回ラスカー賞を受賞した製剤で他の製剤が第Ⅷ因子という分子量が巨大なタンパク質製剤(約33万ダルトン)なのに対して、この製剤は同じタンパク質製剤でも分子量の小さな抗体(約148ダルトン)なのが特徴です。従って従来の第Ⅷ因子製剤は皮下注射では血液移行性が悪く静脈注射という高度な技術を患者もしくは家族が取得する必要がありましたが、一方のヘムライブラは皮下注でも十分に血液中へ移行でき患者の自己注射の簡便性、利便性につながっています。

【命名の由来】-ズ- (zu)はヒト化で抗原結合部の一部がヒト以外。-マブ (mab)はモノクローナル抗体。

前述しましたが1980年代の富山医科薬科大学附属病院薬剤部と中央検査部は血友病関連の共同研究をしていました。私は「別班」で検査部とヘパリン関連の共同研究に関わっていました。

当時の検査部のバイタリティー溢れるS教授の口癖は「publish or perish」でした。当時はそうなのかと受入れていましたが、今になって思うとこれは研究者としての自己保身のフレイズであり患者に寄り添う立場の医療人であるならば「publish for patient」であるべきだと思うのです。(終わり)