

報道関係各位

2020年12月25日

公立大学法人奈良県立医科大学

第4回日本医療研究開発大賞 厚生労働大臣賞受賞 「血液凝固第VIII因子機能を代替する バイスペシフィック抗体医薬の創製」

この度、公立大学法人奈良県立医科大学医学部長 嶋 緑倫は中外製薬株式会社とともに第4回日本医療研究開発大賞において厚生労働大臣賞を受賞したことをお知らせいたします。研究業績名は「血液凝固第VIII因子機能を代替するバイスペシフィック抗体医薬の創製」で、社会福祉、社会保障及び公衆衛生の向上及び増進の観点から顕著な功績であるとして受賞したものであります。

日本医療研究開発大賞とは…

内閣官房 健康・医療戦略室が主催する表彰制度で、医療分野の研究開発の推進に多大な貢献をした事例に関して、功績を称えることにより、国民の関心と理解を深めるとともに、研究者等のインセンティブを高めるためのものです。過去の受賞者には著名な研究者等が名前を連ねています。

【過去の受賞者】

- 第1回：東芝メディカルシステムズ株式会社、片田和広 名誉教授(藤田保健衛生大学医学部) 遠藤真広 氏(公益財団法人医用原子力技術研究振興財団常務理事)
- 第2回：石原一彦 教授(東京大学大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻)
- 第3回：オリンパス株式会社、安福和弘 教授(トロント大学附属トロント総合病院 呼吸器外科)

【成果の概要】

・本製剤（一般名エミシズマブ emicizumab、商品名ヘムライブラ皮下注）は血液凝固の活性型第IX因子および第X因子を認識するバイスペシフィック抗体製剤で、活性型第VIII因子の凝固活性機能を有するという全く新たな概念に基づく血友病A治療製剤です。

・エミシズマブは中外製薬株式会社と奈良県立医科大学小児科学教室との間で行われた、開発段階から前臨床、臨床各段階にわたる15年余の産学共同プロジェクトの成果として生み出され、その第1/2相臨床試験が奈良県立医科大学の主導の下に世界に先駆けて我が国で実施されました。

・エミシズマブは従来の血友病A治療に関する克服すべき様々な問題点を一気に解決し、世界中の血友病A患者さんのQOLを劇的に改善～正常化しうるポテンシャルを持っています。

【研究の背景】

血友病Aは血液凝固第VIII因子の欠乏に基づく先天性凝固障害症で、出血症状はきわめて重篤で、幼少期から生涯にわたって様々な出血症状を反復します。最も代表的な出血症状は関節内出血で、激しい痛みを伴う共に、反復することによって血友病性関節症を発症しま

す。進行すると、関節の可動域は著しく低下することから日常生活に重大な支障をきたします。さらに、頭蓋内出血や消化管出血など生命の危険を伴う出血もしばしば見られます。血友病 A の止血治療は欠乏する第 VIII 因子の補充が基本ですが、現在の標準的治療は定期的に第 VIII 因子を補充して出血を予防する定期補充療法です。しかしながら、出血予防効果を得るためには頻回の経静脈的投与が必要で、特に、乳幼児、高齢患者やその家族の身体的、精神的負担がきわめて大きいこと、定期補充を実施しても関節症の発症を着実に食い止めることが困難なこと、さらに約 3 割の患者においては製剤中の第 VIII 因子活性を中和するインヒビター（同種抗体）が出現すると、以後の止血管理が極端に困難になることなど、様々な未解決の問題が残っています。

【共同研究の概要】

本製剤は中外製薬株式会社の独自かつ高水準の抗体産生技術と奈良県立医科大学小児科学教室の長年にわたる血友病に関する診療経験と研究基盤とが融合した産学共同プロジェクトにより開発されました。2003 年に本共同研究が開始され、本学小児科学教室では、まず、プロトタイプのバイスペシフィック抗体の *in vitro* および *ex vivo* 凝固機能プロファイル解析を、次いで、止血効果判定のためのバイオマーカーの開発などを担当しました。その後、10 年間にわたる共同研究による試行錯誤の結果、2012 年によくカニクイザルの血友病モデルを用いた *in vivo* 投与試験で凝固機能が改善し出血を予防することが明らかになりました（文献 1）。これらの前臨床試験の結果をもとに、奈良県立医科大学小児科学教室が 70 年余に渡って蓄積してきた診療実績や基礎的・臨床的研究の成果をもとに、2013 年には本学の主導で第 1/2 相臨床試験が実施されました。その結果、安全性はもとより従来の標準的治療法をはるかに上回る出血予防効果が明らかになりました（文献 2：Shima M、Nogami K et al. *N Engl J Med*, 2016）。その結果を受けて、2015 年～2018 年には本学も参加した第 3 相国際臨床試験（文献 4、5、6、7：HAVEN1～4 試験）が実施されました。いずれの臨床試験においても優れた成績が得られ、現在、世界 100 か国で承認され、6,500 名以上の患者さんに使用されています。我が国では、2018 年にインヒビター保有血友病 A 患者、2019 年にはインヒビター非保有血友病 A 患者への適応が承認され、現在、すでに 1,000 名以上の患者さんで使用され著明な効果を示しています。

【本研究の意義と医学への貢献】

本抗体医薬は、血友病 A の未解決の課題を一挙に解決するポテンシャルを持っています。つまり、皮下投与が可能で、わずか 1～4 週に 1 回の投与で従来の第 VIII 因子製剤による定期補充療法（週 2～3 回）を上回る出血予防効果が確保できます。これは、頻回の静脈注射が困難な小児患者や医療ケアが必要な高齢者の患者さんにとっては大きな恩恵となり、高い治療コンプライアンスを維持し得ることになります。さらに、従来の治療よりも安定して高い凝固機能水準を維持できることから、年間出血頻度ゼロ～激減のみならず、関節症の発症を軽減し、身体的精神的活動力が大きく高まることが期待されます。すなわち、通学や通勤が普通にできることになります。また、本製剤は第 VIII 因子とは異なる IgG 製剤であることから現在の血友病治療で最も重要な課題であるインヒビター発生の危惧はなくなり、インヒビター陽性であっても治療効果は良好、着実という大きな利点があります。本学ではすでに 60 名以上の患者さんが使用していますが、出血回数は激減し、患者さんやご家族の QOL が飛躍的に向上しています。

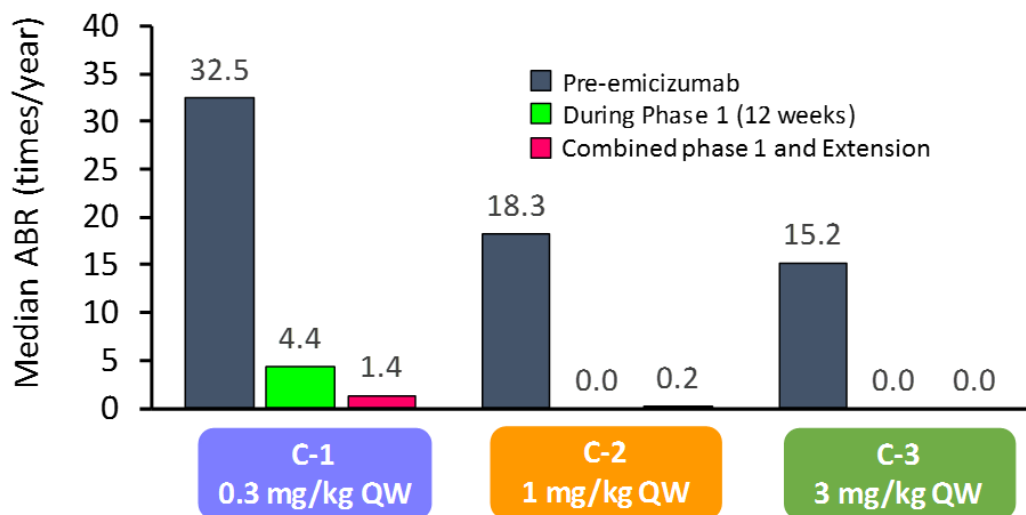


図1 エミズマブ投与前後の年間出血回数の変化（第1/2相臨床試験）

本臨床試験ではエミズマブが3投与群に分けて週1回皮下投与されました。第1相試験（12週間）からその延長試験（C1:2.7年、C2:2.3年、C3:1.8年）においても年間出血回数はいずれの投与群でも激減しました。（文献2、3）

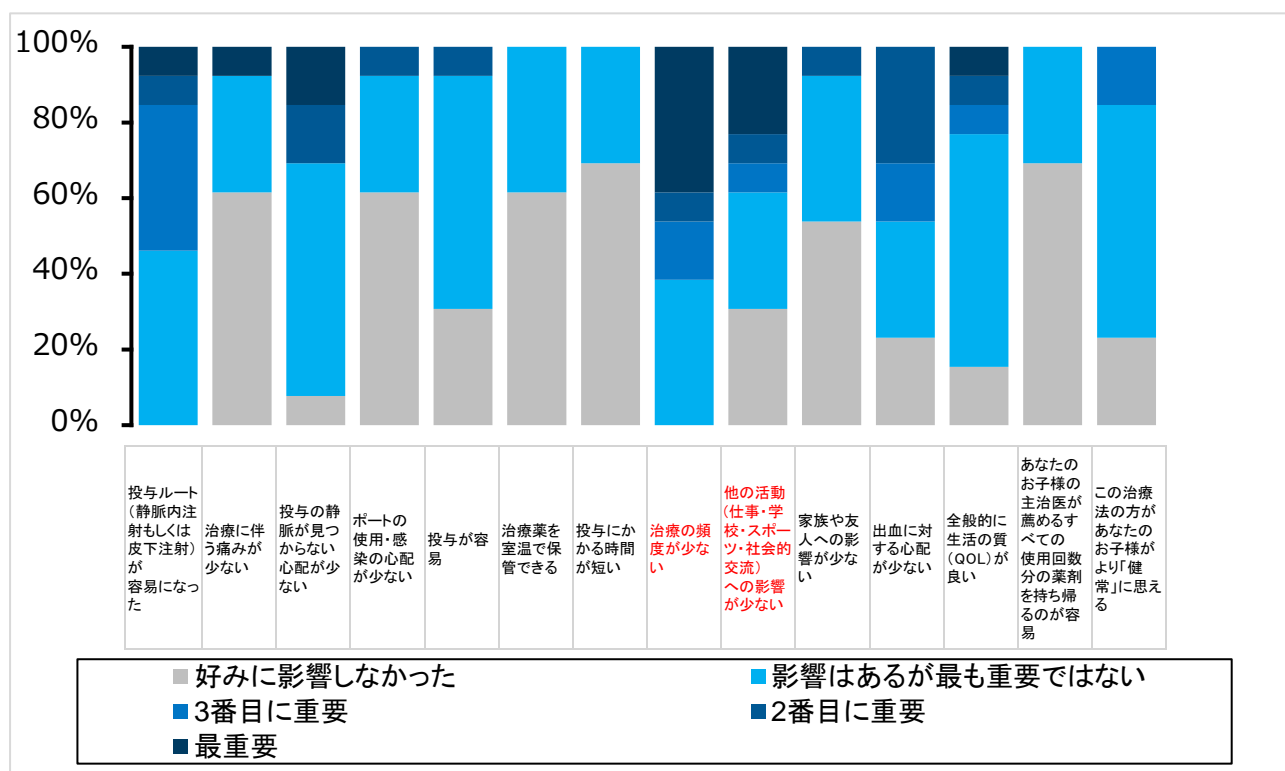


図2 薬剤選好度調査

介護者に対し治療開始後16週目に本剤投与レジメンに対する選好度調査を実施し、全ての介護者が以前の治療より望ましいと報告しました。エミズマブを選択したもっとも重要な理由は、「治療（止血剤投与）の頻度が少ない（38.5%）」と「他の活動（仕事・学校・スポーツ・社会的交流）への影響が少ない（23.1%）」でした。（瀧、嶋、野上ら、第41回日本血栓止血学会学術集会、2019年。文献8）

【主要関連文献】

1. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med.* 2012;18:1570-1574.
2. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374:2044-2053.
3. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. *Blood Adv.* 2017; 1(22):1891-1899.
4. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9): 809-818.
5. Young G, Liesner R, Chang TYC, Sidonio RF, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label, phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134 (24): 2127–2138.
6. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822.
7. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019 ;6(6):e295-e305.
8. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia.* 2019;25(6):979-987.

【研究内容に関するお問い合わせ】

奈良県立医科大学 医学部長 嶋 緑倫 Tel : 0744-22-3051

【取材に関するお問い合わせ】

奈良県立医科大学 研究推進課 阪田 Tel : 0744-22-3051 (内線 : 2552)