

Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial

インヒビター非保有血友病 A または B 患者へのコンシズマブ予防投与(explorer8):

前向き多施設非盲検無作為化第 3a 相試験

Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, et al. Lancet Haematol.2024;11(12):891-904

コンシズマブ (concizumab) は抗組織因子経路インヒビター (tissue factor pathway inhibitor; TFPI) モノクローナル抗体であり、インヒビターの有無にかかわらず血友病 A または B 患者に対する 1 日 1 回の皮下投与で出血を予防する薬剤として開発された。Explorer 8 試験は現在進行しているコンシズマブの Explorer 臨床試験プログラムの一部で、インヒビター非保有血友病 A または B の患者に対する有効性と安全性を評価することを目的とした第 3 相臨床試験である。この論文では Explorer 8 試験における検証的解析による検討結果を報告した。

Explorer 8 試験は 31 개국 69 施設で実施され、12 歳以上のインヒビター非保有血友病 A の 96 例と血友病 B の 77 例 (計 173 例) が参加した。コンシズマブを投与していた 3 例に非致死的血栓塞栓イベントが発生したため、試験は一時中断されたが、1.0 mg/kg の初期投与後 2 日目以降の投与量を 0.25 mg/kg から 0.2 mg/kg へ変更するとともに、開始後 4 週のコンシズマブの血漿中濃度によって用量は調節可能とするなど、レジメンを修正し再開された。対象は出血の予防的治療を 24 週間以上行わない群 (Group 1) またはコンシズマブの予防投与を 32 週間以上行う群 (Group 2) に 1:2 の割合で無作為に割り付けた。また、無作為に割り付けられなかった 2 つの群として、Group 3 には、試験の一時停止前に試験に参加し、第 2 相試験でコンシズマブを投与されていた患者が含まれ、Group 4 には以前に凝固因子濃縮物の予防またはオンデマンド治療を受けた患者が含まれた。

主要評価項目は、検証的解析のカットオフまでに認められた治療を要する自然出血および外傷性出血のエピソード数により評価した。また、コンシズマブ投与全症例を対象に、有害事象の発生の有無や薬物動態などを検討した。173 人のうち 148 人 (86%) が登録され、Group 1: 血友病 A 9 例、血友病 B 12 例、Group 2: 血友病 A 18 例、血友病 B 24 例、Group 3: 血友病 A 9 例、Group 4: 血友病 A 46 例、血友病 B 30 例であった。

コンシズマブ予防投与中の自然出血および外傷性出血エピソードの推定平均年率比は、予防的治療なしと比較して (Group 1 vs. Group 2)、血友病 A で 0.14 (95%CI 0.07–0.29; $p < 0.0001$)、血友病 B で 0.21 (0.10–0.45; $p < 0.0001$) であった。コンシズマブ投与例における主な有害事象は、SARS-CoV-2 感染が 151 例中 19 例 (13%)、D ダイマーの増加が 2 例 (8%)、上気道感染が 10 例 (7%) であった。治療に関連すると思われる致死性有害事象は 1 例で、長期高血圧歴のある血友病 A (Group 4) の腹腔内出血例であった。試験再開後に血栓塞栓症イベントは報告されなかった。

この結果から、インヒビター非保有血友病 A または血友病 B では、コンシズマブは予防的治療を行わなかった場合と比較して出血率の減少に有効であり、安全に投与できると考えられた。

血友病保因者の妊娠・分娩ならびに新生児の管理は非常に重要であることから、2017 年に日本産婦人科・新生児血液学会 (本学会) から「エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針 2017 年版」が発行された。また、2024 年の第 34 回本学会学術集会では、「血友病の周産期・新生児管理の現状と

課題を再考する」とした学術委員会企画のシンポジウムも開催し、管理の重要性を強調している。

血友病治療は、従来の出血時補充療法から定期補充療法が標準治療となり、2014年に半減期延長製剤が登場した。さらに2018年に市販されたヒト化二重特異性モノクローナル抗体のエミシズマブは世界初の非凝固因子製剤であり、血友病Aではインヒビターの有無にかかわらず皮下注射で出血予防が可能となったことは血友病治療に大きな変革をもたらした。新生児や乳児に対する非凝固因子製剤の投与は、エミシズマブではHEVEN7研究の中間解析で、12か月未満の乳児に対する臨床的有効性が報告されている。さらに、新生児および乳児期からエミシズマブ導入例での凝血学的効果を評価する臨床研究が実施中である。

今回、著者らが報告したコンシズマブはRebalance therapyの一つであり、本邦では2023年9月に「インヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制」を対象疾患として12歳以上に承認された。その後Explorer 8試験の結果から、インヒビター非保有の血友病への有効性および安全性が確認されたことから、2024年6月に「先天性血友病患者における出血傾向の抑制」へ適応が拡大された。Explorer8試験には、本邦から名古屋大学医学部附属病院輸血部の松下正教授が参加されている。現在、コンシズマブはインヒビター保有または非保有の血友病AおよびBの小児患者においてもExplorer10試験で評価中であり、今後、小児への皮下注射での出血予防への適応拡大も期待されている。一方、2022年には米国FDAにより、世界初の血友病Bの成人患者に対する単回投与の遺伝子治療薬 etranacogene dezaparvovec の適応が承認された。

今後、血友病の周産期管理は治療薬の選択肢が増える可能性がある。母体および新生児の出血ゼロを目指し、本学会の管理指針を基に今後の症例の蓄積や新たなエビデンスの検証が必要と思われる。

(2024年12月 文責:幹事長・評議員 川口千晴)