

遺伝子組み換え型 Fc 融合第 VIII 因子製剤による免疫寛容導入療法を行った インヒビター保有先天性血友病 A の 3 小児例

奈良県立医科大学小児科

清水 一 貴, 古 川 晶 子, 大 砂 光 正, 下 西 成 人,
中 島 由 翔, 萩 原 建 一, 野 上 恵 嗣

THREE PEDIATRIC CASES OF CONGENITAL HEMOPHILIA A WITH INHIBITOR TREATED WITH RECOMBINANT FC-FUSION FACTOR VIII CONCENTRATES FOR IMMUNE TOLERANCE INDUCTION

KAZUKI SHIMIZU, SHOKO FURUKAWA, MITSUMASA OSUNA, NARUTO SHIMONISHI,
YUTO NAKAJIMA, KENICHI OGIWARA and KEIJI NOGAMI
Department of Pediatrics, Nara Medical University

Received May 1, 2024

Abstract

Previous basic studies *in vitro* and *in vivo* have shown that recombinant Fc-fusion factor (F) VIII (rFVIII-Fc) could induce and promote immunotolerance due to increasing the number of regulatory T cells, thereby reducing antigenicity to FVIII. Therefore, immune tolerance induction therapy (ITI) is expected to be effective in patients with hemophilia A and FVIII inhibitors (PwHAI), aiming at eliminating the inhibitor. We experienced 3 pediatric cases of PwHAI including high responder on ITI using rFVIII-Fc. Two of them had successful ITI and one had unsuccessful ITI, which appeared to be similar to the success rates reported in domestic and international studies. We suggest that ITI using rFVIII-Fc would be useful.

Key words: rFVIII-Fc, haemophilia A, inhibitor, immune tolerance induction, emicizumab

緒 言

血友病 A は血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) の量的質的異常により乳幼児期から生涯にわたり, 主に関節内や筋肉内の深部出血を繰り返す先天性凝固障害症である。反復する関節内出血は慢性滑膜炎を発症させ, 最終的に非可逆的な血友病性関節症に進展する。血友病治療は凝固因子製剤による定期補充療法により出血

回数の減少や重篤な出血の予防が可能となった。さらに近年, 種々の修飾物質の付加による半減期延長型製剤の開発により, より少ない輸注回数での出血コントロールができるようになった。

一方, 重症血友病 A 患者の約 3 割に出現する抗 FVIII 同種抗体 (インヒビター) が出現すると, FVIII 製剤の補充が無効となることが長年の課題であった。インヒビター保有血友病 A 患者の破綻出血

時には、外因系と共通系に関わる凝固因子製剤を補充することでFVIIIの関与する内因系経路を迂回して凝固機能を増強させるバイパス止血製剤が使用される¹⁾。バイパス止血製剤の止血効果はFVIII製剤には劣るため、患者のquality of life (QOL)は低下し、時に生命を脅かすことにもつながることが問題であった。インヒビターの根治療法として、インヒビター消失目的の免疫寛容導入療法 (immune tolerance induction: ITI) が確立している。期待できる治療法であるが、日本の多施設共同後方視的研究 (J-ITI 研究) ではその成功率は約60~70%、消失まで平均1.4年であり、未だ十分とは言い難い²⁾。

2018年に保険承認された活性型FVIII補因子機能代替ヒト化組換え二重特異性抗体 (一般名: emicizumab) は、FVIIIの補因子機能を代替することで凝固反応を促進させる効果を有しており、インヒビター保有血友病A患者においても出血抑制効果を示し、インヒビター患者のQOLは劇的に向上した³⁾。本製剤登場後、インヒビター保有患者において、ITIとemicizumabのいずれを優先すべきか、あるいは併用すべきかについて、見解が一致していない。

半減期延長型製剤の一つである遺伝子組換えFc融合FVIII製剤 (rFVIII-Fc) (一般名: efralocog alfa) は、Fcを介したりサイクル機序を利用してFVIIIクリアランスを低下させることによりFVIII半減期を延長させる目的で開発された。ところが、Fcを介した制御性T細胞の増加がFVIIIに対する抗原性を低下させ、免疫寛容の誘導と促進させることが動物実験から示されたことから⁴⁾、ITIにおけるrFVIII-Fcの有効性が期待され、実臨床における成功例も報告されるようになった⁵⁾。今回、自験例において、high responderを含むインヒビター保有先天性血友病A患者3小児例に対して、rFVIII-Fcを用いたITIを実施したので、その経過を報告する。

方 法

ITIとしてrFVIII-Fcを用いた症例を後方視的に抽出し、カルテ記録から情報を整理した。FVIII活性 (FVIII:C) は凝固一段法を用い、インヒビター力価 (ベセスダ単位/mL, BU/mL) はベセスダ法にて測定した。ITI成功の定義として、① ITI開始後2回続けてイン

ヒビター力価0.6 BU/mL未満を確認、② FVIII製剤投与時のFVIII:C回収率が66%以上、③ FVIII製剤の血中半減期が6時間以上、のうち、①を含む2つ以上を満たすこととした。成功基準を満たさないままITIを中止とした場合をITI不成功と定義した。治療方針の変更については本人・家族に説明し、同意を得て決定した。本報告については、奈良県立医科大学医の倫理審査委員会で承認を得ている (承認番号2503)。

結 果

【症例1】 (Fig. 1)

インヒビター発生時年齢は2歳0か月。在胎37週、出生時体重2,550g、自然分娩。発達に異常なし。血友病の家族歴なし。生後6か月時にワクチン接種後の皮下出血から出血傾向が疑われ、精査にてFVIII:C < 1%を認め、重症血友病Aと診断された。当科に紹介受診され、遺伝子組み換え型FVIII製剤 (rFVIII) (ru-riocog alfa) による定期補充療法を開始した。2歳0か月時にインヒビター (2.7 BU/mL) を検出したため、rFVIIIを用いて80 IU/kg/回、週3回のITIを開始した。しかし、インヒビターは消失せず、出血コントロールが不良となり、2歳8か月から1回量を130 IU/kg/回 (週3回) に増量した。その後も出血コントロールは不良であり、3歳1か月時にインヒビター89 BU/mLと著明な高力価を示したため、ITI不成功と判断し、バイパス止血製剤の活性型プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrates; aPCC) の定期投与に切り替えた。徐々にインヒビター力価の低下を示し、0.8 BU/mLとなったため、出血コントロールの継続としてのaPCC定期投与と合わせてrFVIII-FcによるITIを65 IU/kg/回、週3回で開始した。6歳11か月時に8.8 BU/mLと一旦インヒビター力価の上昇を認めたが、ITI再開から8か月後の7歳7か月時にインヒビター消失を認め、ITI成功と判定した。以後はrFVIII-Fc定期投与に切り替えた。

【症例2】 (Fig. 2)

インヒビター発生時年齢は0歳9か月。在胎37週、出生時体重2,550g、吸引分娩による頭血腫あり。発達に異常なし。血友病の家族歴あり (同胞2名が血友病Aで共にインヒビター既往あり、1名ITI成功、1名

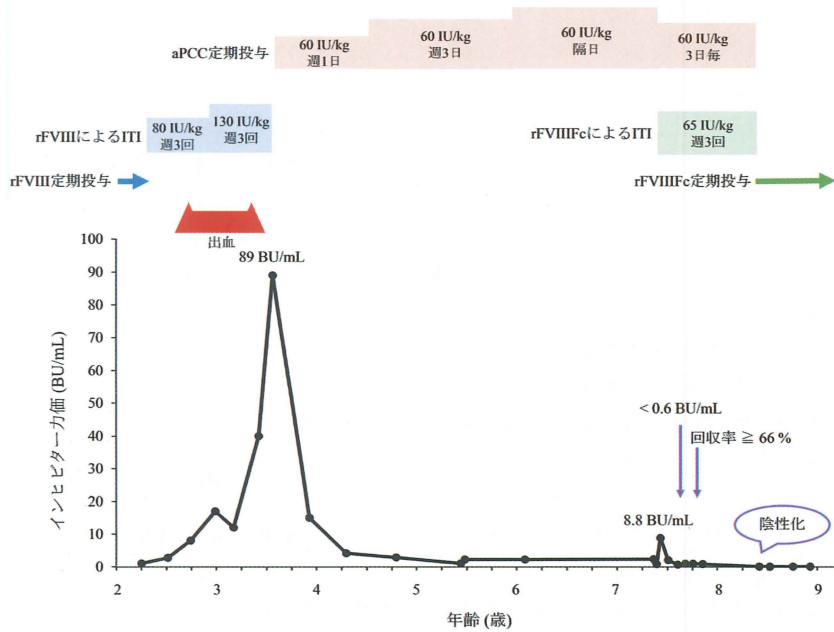


Fig. 1. The clinical course and change of the inhibitor titer in case 1 treated with ITI treatment.
Abbreviation: rFVIII (Fc) ; recombinant (Fc-fusion) factor VIII, aPCC; activated prothrombin complex concentrates,

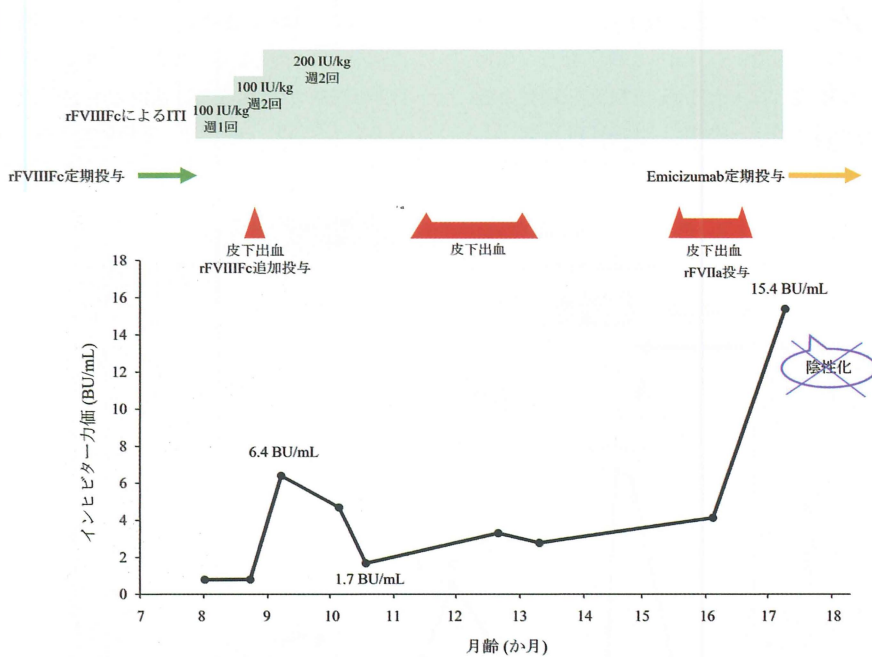


Fig. 2. The clinical course and change of the inhibitor titer in case 2 treated with ITI treatment.
Abbreviation: rFVIII:Fc; recombinant Fc-fusion factor VIII, rFVIIa; recombinant activated factor VII,

不成功). 生後 1 か月頃に吸引分娩後の頭血腫残存から出血傾向が疑われ, 当科紹介受診となった. 精査で FVIII:C < 1% であり, 重症血友病 A の診断となった.

同胞のインヒター歴から従来製剤でのインヒター出現が強く懸念されたことから, rFVIII:Fc による定期補充療法を開始したが, 9 か月時にインヒター (6.4

BU/mL) を検出した。rFVIIIc 100 IU/kg/回、週1回のITIを開始したが、その後もインヒビター力価は低下せず、rFVIIIc 200 IU/kg/回、週1回に増量し、さらに200 IU/kg/回、週2回に増量した。しかしながら、インヒビター力価の上昇と出血コントロールが不良であったことも考慮し、ITI不成功と判定し、2歳6か月頃に emicizumab 皮下注射を導入した。

【症例3】(Fig. 3)

インヒビター発生時年齢は0歳10か月。在胎39週、出生時体重2,958g。生後7か月に椅子から転落し、左大腿筋肉内出血を契機に出血傾向の精査でFVIII:C < 1%を認め、重症血友病Aの診断となった。発達に異常なし。血友病の家族歴なし。8か月時に当科を紹介され受診し、rFVIIIによる定期補充療法を開始した。しかし、その2か月後の20回の曝露日(ED: exposure day)にインヒビター(10 BU/mL)を検出した。0歳10か月時からrFVIII 89 IU/kg/回、週3回のITIを開始した。ITI開始から1か月目にはインヒビター力価は0.6 BU/mLに低下したが、3か月後の1歳1か月時には3.9 BU/mLと再上昇し、出血コントロールが不良となったため、ITI継続困難と判断し、家人と相談のうえrFVIIIによるITIを終了し

た。一度出血コントロール良好な状態に改善させた後にITIを再開する予定とし、出血コントロールのためemicizumabを導入した。Emicizumab導入後、1歳3か月時に6.2 BU/mLまでインヒビター力価が上昇していたが、頻回に認めていた皮下出血が消失したため、予定通りrFVIIIcによるITIを50 IU/kg/回、週2回で開始した。皮下出血を含む出血をきたすことなく経過し、1歳8か月時にはインヒビター陰性化を確認した。以降もインヒビター消失が持続し、ITI成功と判定し、rFVIIIcによるITIを終了とし、1歳9か月時からemicizumab定期投与のみとした。

考 察

今回、既報⁴⁵⁾からrFVIIIcによるITIの有効性を期待し、インヒビター保有重症血友病A患児に対してrFVIIIcによるITIを実施した。うち2例でITIが成功したが、1例は不成功となった。

症例1では、当初rFVIIIによるITIを行ったが、出血コントロールが不良のためaPCC定期投与による出血管理を余儀なくされた。海外でrFVIIIcによるITIの報告が散見され、国内でもrFVIIIcが保険承認されたため、rFVIIIcを用いたITIによる免疫寛

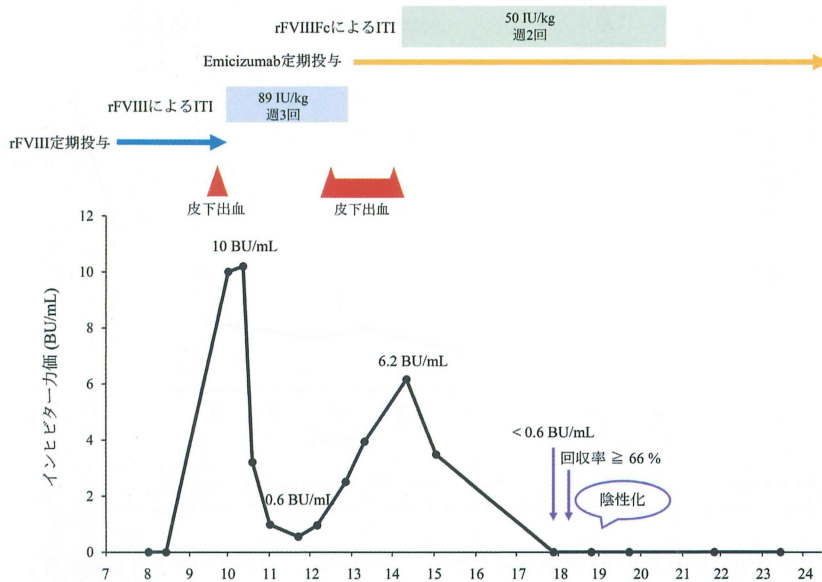


Fig. 3. The clinical course and change of the inhibitor titer in case 3 treated with ITI treatment. Abbreviation: rFVIII (Fc) ; recombinant (Fc-fusion) factor VIII,

容を期待し、出血コントロールでの aPCC 定期投与の継続と rFVIII Fc による ITI を併用したところ、速やかにインヒビター力価が低下し、ITI 成功となった。rFVIII による ITI 中のインヒビター頂値は 89 BU/mL であったが、rFVIII Fc による ITI 中のインヒビター頂値は 8.8 BU/mL と初回のインヒビター頂値の約 1/10 程度までしか上昇しなかったことは特徴的であった。

症例 2 では、インヒビター家族歴のある臨床的背景より、当初からインヒビター回避を期待して rFVIII Fc を用いた定期投与となっていたが、インヒビターの出現を認めた。出血コントロールが不良となり従来製剤による ITI では不成功になることも予想され、家人と相談のうえ rFVIII Fc による ITI を漸増的に開始した。インヒビター頂値は上昇するも低力価に留まり推移していたが、最終的にはインヒビターは陰性化せず、その後に高用量の rFVIII Fc を用いた ITI でも出血コントロールがさらに不良となったため、ITI 不成功と判定して emicizumab 定期投与となった。ITI 開始前のインヒビター力価が低かったにもかかわらず、ITI 開始後もインヒビター陰性化が得られなかった原因として、出血コントロール不良の状態であったことが一因と考えられた。乳児例であり blood access の困難さが出血コントロール不良な状態につながったと推測された。当初から emicizumab 導入下で出血コントロールが良好な状態としておけば良好な経過をとった可能性があり、今後 emicizumab 下での ITI 実施について検討の余地がある。

症例 3 では、rFVIII 定期投与中にインヒビターが出現し、rFVIII による ITI ではインヒビター陰性化が得られなかったことから emicizumab 導入に切り替えた。Emicizumab 導入後より出血コントロールが良好となり、rFVIII Fc を用いた ITI では速やかに免疫寛容に至った。Emicizumab 下の ITI について、AKATSUKI study が現在進行しているが、有効性に関する結論はまだでていない⁶⁾。UKHCDO の報告では、ITI 開始前のインヒビター力価が高い場合には emicizumab の併用を推奨しているが、ITI 成功後の免疫寛容をどのように維持するかについては、個別性や家人との相談が必要であると結論付けている⁷⁾。症例 3 では家人との相談のうえ rFVIII Fc による ITI 終了約 6 か月後に emicizumab のみの治療とした。ITI 成功後、emicizumab 投与下にいつまで FVIII 製剤を併用すべきかに

ついては不明であり、今後の症例蓄積が必要である。

自験例から ITI 成功要因を考察すると、出血コントロールが良好な状態で ITI を実施すること、さらに rFVIII Fc を用いた ITI を実施することが免疫寛容導入には重要である可能性が推測された。J-ITI study の報告²⁾では、ITI の成功率は約 60～70% であり、期間として平均 1.4 年を要している。また、ITI 成功の予測因子として、①ハイレスポnderよりローレスポnderであること、②インヒビター検出から ITI 開始まで短期間であること、③ ITI 開始前のインヒビター頂値 (historical peak) が低いこと、④ ITI 中のインヒビター頂値 (treatment peak) が低いこと、と報告されている。症例 1 ではこのうち③④を、症例 2 では①②③を、症例 3 では②④を満たしており、ITI 成功が期待されたが、症例 2 では ITI 不成功となった。J-ITI study と比較して、自験例は 3 例のみであるが、成功率は同程度 (66.7%) であり、成功までの期間は約 6～8 か月程度とより短かった。ITI 成功までの期間がより短くなった理由として、自験例では、rFVIII Fc による ITI 開始時のインヒビター力価が低く、rFVIII Fc を使用したことで ITI 開始後の anamnestic 反応は軽度であったこと、が挙げられた。

rFVIII Fc を用いた ITI の前方視的臨床研究 verITI-8 の海外の報告によると、約 3 分の 2 の患者が ITI に成功しており、成功までの期間は平均 11.7 週 (約 3 か月) を要していた⁸⁾。verITI-8 に比して、自験例では成功率は同程度であったが、成功までの期間はより長かった。verITI-8 では初回 ITI で rFVIII Fc を使用している。自験例の Case 2 においても初回 ITI から rFVIII Fc を使用したにもかかわらず不成功になったが、出血コントロールが不良であったためと推察される。自験例 3 例を通じて考えると、emicizumab を含む非 FVIII 製剤で出血コントロールが良好な状態をまず構築した後に、初回 ITI として rFVIII Fc を使用することで、ITI 成功につながる可能性がある。

IgG の Fc ドメインにおける免疫寛容の機序について様々な研究報告がある⁹⁻¹¹⁾。Krishnamoorthy らの報告では、血友病 A ノックアウトマウスに対して、rFVIII Fc 投与の方が rFVIII 投与に比してインヒビター出現が低下した¹⁰⁾。rFVIII Fc の免疫原性の低下は、制御性 T 細胞と免疫寛容環境に起因すると考えられ、これは rFVIII Fc の Fc ドメインと抗原

提示細胞上のFcレセプター (FcR) との相互作用が介在している可能性がある。FcRn とFc γ 受容体のシグナル伝達経路の組み合わせ、そして潜在的にはFcTレジトープが、rFVIIIIFcを介した寛容導入経路の活性化に寄与していると推測された¹⁰⁾。その後、rFVIIIIFcと抗原提示細胞との相互作用の特徴を明らかにするための追加研究が行われ、Kis-Tothらのin vitro研究では、rFVIIIではなくrFVIIIIFcが交互に活性化された制御性マクロファージ表現型を誘発することが示され、rFVIIIIFcの潜在的な免疫調節特性の機序がさらに解明された¹¹⁾。自験例の経験はこれらのFcドメインが有するとされる免疫寛容における肯定的な影響を支持する。Fcドメインのさらなる免疫寛容機序の解明が望まれる。

今回の自験例の検討では3症例と症例数が少なかったが、今後の症例蓄積によりrFVIIIIFcがITIにもたらす影響と効果をより明瞭に把握できることであろう。今回示されたITIの特徴にFcドメインがどのように関連しているか、また、ITIによるインヒビター消失機序をさらに明らかにすることが望まれる。

利益相反

論文内容に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文献

- 1) Astermark J., Rocino A., Depka M. V., VanDenBerg H. M., Gringeri A., Mantovani G. L., Morado M., Garrido P. R., Schiavoni M., Villar A., Windyga J.: Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 13 (1) : 38-45, 2007.
- 2) K Nogami, M Taki, T Matsushita, S Ohga, T Oka, Y Horikoshi, K Amano, M. Shima: The Japanese Immune Tolerance Induction (J-ITI) study in haemophilia patients with inhibitor: Outcomes and successful predictors of ITI treatment. *Haemophilia* 24 (5) : e328-e337, 2018.
- 3) Midori S., Hideji H., Masashi T., Tadashi M., Tetsuji S., Katsuyuki F., Naoki F., Koichiro Y., Hiroki Y., Keiji N.: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med* 374: 2044-2053, 2016.
- 4) Krishnamoorthy S, Liu T, Drager D, Patarroyo-White S, Chhabra ES, Peters R, Josephson N, Lillicrap D, Blumberg RS, Pierce GF, Jiang H: Recombinant factor VIII Fc (rFVIIIIFc) fusion protein reduces immunogenicity and induces tolerance in hemophilia A mice. *Cell Immunol* 301: 30-39, 2016.
- 5) Malec LM, Journeycake J, Ragni MV: Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia* 22: e552-e554, 2016.
- 6) Tadashi M, Nobuaki S, Azusa N, Chiai N, Haruko Y S, Yui K, Akiko I, and Keiji N: AKAT-SUKI study: a prospective, multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors
- 7) Hart D, Alamelu J, Bhatnagar N, et al: Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update. *Haemophilia* 27: 932-937, 2021.
- 8) Lynn M, An Van D, Anthony K C C, Mariya S, Nisha J, Charlotte S, Jeniffer D, Stefan L, Manuel C, Flora P: Recombinant factor VIII Fc fusion protein for first-time immune tolerance induction: final results of the verITI-8 study. *Blood* 141 (16) : 1982-1989, 2023.
- 9) Shannon, L. M., Sébastien, L. D.: Emerging benefits of Fc fusion technology in the context of recombinant factor VIII replacement therapy. *Haemophilia*, 26 (6) : 958-965, 2020.
- 10) Krishnamoorthy S, Liu T, Drager D, et al: Recombinant factor VIII Fc (rFVIIIIFc) fusion protein reduces immunogenicity and induces tolerance in hemophilia A mice. *Cell Immunol* 301:30-39, 2016.
- 11) Kis T K, Rajani GM, Simpson A, et al: Recombinant factor VIII Fc fusion protein drives regulatory macrophage polarization. *Blood Adv* 2: 2904-2916, 2018.