

血友病と新規治療薬 抗TFPI抗体製剤コンシズマブの 血中濃度測定ConcizuTrace™ ELISAキットについて

Hemophilia and Novel Therapies: ConcizuTrace™ ELISA kit for Measuring Blood Concentration of Concizumab, an Anti-TFPI Antibody.

なが え ち あい
長 江 千 愛
Chiai NAGAE

<キーワード>

血友病、抗 TFPI 抗体、コンシズマブ、治療薬物
モニタリング、ELISA、ConcizuTrace

はじめに

重症血友病に対する出血予防療法の標準化に伴い、血友病の小児患者では出血ゼロを実践できる時代になってきている。凝固因子製剤を用いた定期補充療法のみならず、抗血液凝固第 IXa / X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体（血液凝固第 VIII 因子機能代替製剤）であるエミシズマブや、抗 TFPI 抗体製剤のようなノンファクター製剤を用いた出血予防療法を行う患者も増えている。海外では、血友病 A、B ともに遺伝子治療も実際に導入され始めており、近年の血友病治療の進歩は目覚ましいものがある。

ノンファクター製剤の一つであるアレモ[®]皮下注（一般名：コンシズマブ）は、組織因子経路インヒビター（TFPI）に結合する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。薬効と安全性の最適なバランスを確認するためには、投与開始 4 週後に血中濃度を測定し、維持用量を調節する必要がある。国内ではコンパニオン診断薬（販売名：ConcizuTrace™ ELISA キット）が承認・販売されており、血中コンシズマブ濃度の測定が可能となっている。本稿では、血友病について概説した後、コンシズマブ血中濃度測定の臨床的意義、ConcizuTrace™ ELISA 測定系の原理、国内における運用フロー、保険診療上の位置付け、コンシズマブの導入に必要な要点を紹介する。

I. 血友病について

血友病は、X 連鎖性遺伝の出血性疾患であり、幼少期より重度の出血症状を反復する。FVIII の量的・質的異常である血友病 A と、FIX 異常症の血友病 B に分類される。令和 5 年度血液凝固異常症全国調査（厚生労働省委託事業）によると、わが国の患者数は血友病 A が 5,869 人、血友病 B が 1,318 人と報告されている¹⁾。

血友病 A の最も特徴的な遺伝子異常は F8 遺伝子イントロン 22 の逆位で、重症型の約 40% に検出される。血友病 B の遺伝子異常は 90% 以上が F9 遺伝子点変異である。臨床症状は、関節出血や筋肉出血などの深部出血が特徴である。関節出血は足関節、膝関節、肘関節に多い。新生児では、分娩時の吸引分娩に起因する頭蓋内出血が認められ、ハイハイや 1 人歩きなど活動性が高まる 1 歳前後で皮下出血や口腔内などの粘膜出血を生じるようになり、幼児期以降は体重負荷のかかる足関節や膝関節および肘関節、また、それらを支持する筋肉に出血を来すようになる。同じ関節に出血を繰り返すと標的関節となり、慢性滑膜炎、関節軟骨破壊、関節変形・拘縮を生じ、血友病性関節症となる。出血症状は、FVIII 活性が 1% 未満の重症型では出血症状が顕著であるが、FVIII 活性が 1～5% 未満の中等症では出血頻度は減少し、FVIII 活性が 5～40% 未満の軽症では出血頻度は少ない。近年、出血予防療法の標準化や在宅自己注射療法の普及により、血友病の生命予後は大きく改善し、先進国では、血友病の平均寿命は一般の男性とほぼ同等となっている。

II. 血友病の診断について

家族歴の聴取が重要であり、兄弟や、母方祖父や母方叔父などの母方の家族歴を重視する。ただし、家族歴のない孤発例が1/3程度いるため、血友病の家族歴がなくても血友病は否定できない。また、幼少期から出血症状を反復していないか、出血の既往に関して詳細に聴取する必要がある。血液検査では、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が延長するが、プロトロンビン時間（PT）は正常である。APTTの延長を認めた場合には、サンプリングエラーやヘパリンなどの薬剤の影響を除外したのちに、混合補正試験（クロスミキシング試験）を行う。混合補正試験は患者血漿と正常血漿を混和し、混和直後と37℃2時間孵置の凝固時間を測定する検査であり、凝固時間の延長が補正される場合には凝固因子欠乏症を、補正されない場合はLupus anticoagulant（LA）あるいは凝固因子インヒビターの存在を疑う。凝固因子欠乏症が疑われた場合には、通常は凝固一段法によりFVIII活性あるいはFIX活性を測定し、FVIII活性あるいはFIX活性が単独に欠乏・低下している（<40%）場合に血友病と診断する（図）。von Willebrand病（VWD）でも二次的にFVIIIが低下するため、血友病Aの診断にはVWF抗原量やVWFリストセチンコファクター活性の低下がないことを確認し、VWDを否定する必要がある。

血友病の重大な合併症として、凝固因子の補充療法中にFVIIIあるいはFIXに対する同種抗体（イン

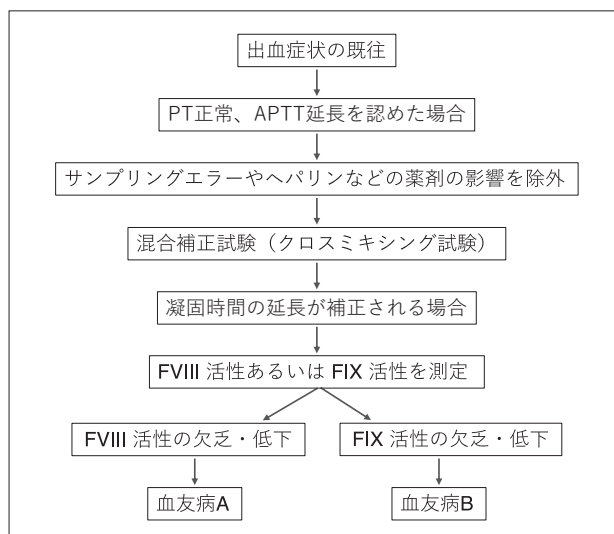


図 血友病の診断までの流れ

ヒビター）が出現することがある。過去に治療歴のない重症血友病Aのインヒビター発生率は21～32%、血友病Bのインヒビター発生率は1.5～2.7%と報告されている^{2,3)}。インヒビターが出現すると通常のFVIII（FIX）製剤の止血効果は著しく低下し、治療法の変更を余儀なくされる。F8, F9遺伝子解析は、現在わが国では保険収載されていないが、インヒビターの発生リスクなど重要な情報を得られることが多い。

III. 血友病の治療について

血友病の治療の原則は、不足する凝固因子の補充であり、血友病AではFVIII製剤、血友病BではFIX製剤による補充療法が基本である。凝固因子製剤には、血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤がある。さらに、遺伝子組換え製剤には半減期標準（SHL:standard half life）製剤と、PEG化やFc蛋白融合などの分子修飾により半減期を延長させた半減期延長（EHL:extended half life）製剤がある。2023年には血友病Aに対して、内因性VWFから物理的に分離されたことにより半減期がさらに延長した高活性維持型FVIII製剤（HSF:high sustained factor）も発売された。血友病の治療は、出血時に凝固因子製剤を投与する出血時治療（オンデマンド療法）と、出血を予防する出血予防療法に大別される。

血友病の治療は、しばしば医療費が高額となるため、「小児慢性特定疾病医療費助成制度（小児慢性特定疾病対策）」あるいは「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業」等の公的医療補助制度を利用することが望ましい。血友病では、在宅で患者あるいはその家族が製剤を輸注することが保険収載されており、家庭での末梢血管からの製剤補充が基本である。詳細な治療方法は、日本血栓止血学会より発行されている止血治療ガイドライン²⁻⁴⁾を参考にされたい。

1. 出血時治療（オンデマンド療法）

出血時治療における凝固因子製剤の投与は、出血部位や重症度に応じて、また、外科的処置や手術ではその侵襲度により、目標とする凝固因子活性のピーク値と、トラフ値の両方を設定し、凝固因子製

剤の投与量や投与間隔を調整する。凝固因子製剤は輸注後、凝固因子活性は10分程度でピークを迎え、その後徐々に低下する。トラフ値の設定はそれぞれの凝固因子製剤の半減期を考慮し、凝固因子製剤の投与間隔によって調整する。

軽症・中等症血友病Aの軽度の出血には、酢酸デスマプレシン(1-deamino-8-D-arginine vasopressin: DDAVP)を緩徐に静注することもできる。DDAVP注射後のFVIIIレベルの上昇効果には個人差があるため輸注試験を行う。乳幼児では水中毒、高齢者や高血圧患者では血圧上昇に注意する。

2. 出血予防療法

重症血友病では、出血を防ぐのに十分な出血予防療法を行うことが推奨されるが、患者の出血表現型、関節の状態、個々の薬物動態、および患者の希望を考慮して、個別化することが望ましい。

1) 定期補充療法

短期的には出血予防を目的として、長期的には関節症の発症進展抑制を目的として、非出血時に欠乏する凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する止血管理法である。関節障害の発症前(2歳未満あるいは最初の関節出血後)から開始する一次定期補充療法が関節症発症の予防に有用であり、重症血友病では一次定期補充療法を導入することが望ましい。投与量や投与間隔のレジメンは使用する凝固因子製剤によって異なる。

2) エミシズマブ

血友病Aでは、2018年より皮下注射製剤のエミシズマブ(抗血液凝固第IXa/X因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体、血液凝固第VIII因子機能代替製剤)を用いた出血予防が可能となった。エミシズマブは、活性型第IX因子(FIXa)と第X因子(FX)を架橋することにより、FIXaによるFXの活性化反応を促進するFVIIIaの補因子機能を代替する。血中半減期が約4週と長く、インヒビターを誘導しないこと、インヒビターの有無に関わらず使用できる特徴を有する。エミシズマブの止血能は、FVIII等価活性で15%相当と推測されており、軽度の出血の場合は止血が得られる可能性があるが、出血リスクが高いことが想定される場合には、その重症度によ

ってFVIII製剤の補充が望ましい。エミシズマブ投与下では、実際の凝固能よりもはるかにAPTTが短縮するため、凝固一段法によるFVIII活性値やインヒビター力価測定のパセスタ法は正確な値を示さない。ウシ凝固因子を用いた合成基質法あるいは、患者血漿に抗エミシズマブ抗体を添加することで、FVIII活性値とインヒビター力価の測定が可能となる。

3) 抗TFPI抗体

Rebalance therapy(抗凝固を低下させることによって凝固/抗凝固の不均衡を是正し、再度均衡状態にするコンセプトに基づいた治療法)の一つであるTissue Factor Pathway Inhibitor(TFPI)のモノクローナル抗体が2種類、12歳以上の先天性血友病の出血傾向の抑制を目的として使用できるようになった。コンシズマブは連日の皮下注射で血友病A、Bともにインヒビターの有無に関わらず使用でき、マルスタシマブは週1回の皮下注射製剤で、現時点では血友病A、Bのインヒビター非保有患者にのみ使用できる。両薬剤ともにプレフィルドペン型注入器を用いた皮下注射製剤であり、製剤を溶解する必要がないため利便性が高い。

3. インヒビター保有患者の治療

出血時には、遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤(rFVIIa)、活性型プロトロンビン複合体製剤(APCC)、乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子(FVIIa/FX)によるバイパス止血療法が選択される。インヒビター値が5BU/mL未満の場合には、高用量の凝固因子製剤を用いた中和療法が行われることもある。インヒビターを消失させる治療として、凝固因子製剤を反復投与する免疫寛容導入療法が行われる。

インヒビター保有患者の出血予防療法として、血友病AではエミシズマブあるいはAPCCやFVIIa/FXの定期投与が、血友病BではAPCCとFVIIa/FXの定期投与が選択可能であった。2023年にはコンシズマブが血友病A、Bともに12歳以上のインヒビター保有患者にも出血傾向の抑制を目的で使用できるようになった。APCCには少量のFIXが含まれているために血友病Bインヒビター保有患者では

インヒビターの上昇やアレルギー症状の出現に注意が必要である。インヒビター保有血友病 A 患者がエミシズマブで出血予防を行っている場合、出血時のバイパス止血剤の併用時には血栓塞栓症 (TE) および血栓性微小血管症 (TMA) の出現に留意する必要がある、出血時には rFVIIa が第 1 選択となる。

4. 補助療法

出血時には、出血部位に対して、RICE: Rest (安静)、Ice (冷却)、Compression (圧迫)、Elevation (挙上) を行う。抗線溶薬のトラネキサム酸は、特に線溶活性の高い粘膜からの出血症状の治療、あるいは再出血の予防に有効であり、軽症の鼻出血、歯科処置、あるいは過多月経などにはしばしば単独で使用される。ただし、腎尿路出血では尿路閉塞のおそれがあるため禁忌とされる。

IV. コンシズマブについて

アレモ[®]皮下注 (一般名: コンシズマブ) は、組織因子経路インヒビター (TFPI) に結合する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ノボノルディスク社によって開発された。TFPI は、活性型血液凝固第 X 因子 (FXa) および活性型血液凝固第 VII 因子 (FVIIa) / 組織因子 (TF) 複合体と結合して外因系凝固反応を抑制する。本薬は TFPI に結合し、TFPI の FXa に対する阻害活性を低下させ、その結果産生される FXa がトロンビン生成を促進する。インヒビターの有無に関わらず、血友病 A および B 患者における出血予防療法の薬剤として開発され、現在は 12 歳以上が適応となっている。コンシズマブの導入後は、薬効と安全性の最適なバランスを確認し、維持用量を最適化するために、投与開始 4 週後の血中濃度を測定する必要がある。国内では、コンパニオン診断薬 (販売名: ConcizuTrace[™] ELISA キット) が承認・販売されており、専用ポータルを介した運用が整備され、標準化された血清サンプル輸送と血中コンシズマブ濃度の測定が可能となっている。コンシズマブの施設導入では採血タイミング、前処理要件、ポータル運用を踏まえた院内での手順化が必要である。

コンシズマブ血中濃度測定 of 臨床的意義、

ConcizuTrace[™] ELISA 測定系の原理、国内における運用フロー、保険診療上の位置付けなど、コンシズマブの導入に必要な要点を紹介する。なお、より詳細な情報はノボノルディスクファーマ株式会社のアレモ[®]皮下注の添付文書や ConcizuTrace[™] ELISA キット添付文書、コンシズマブ血中濃度測定の手引き、あるいは株式会社ビー・エム・エル (BML) / 新規受託項目 (コンシズマブ定量) の項目を参照されたい。

1. コンシズマブの第 3 相試験 (explorer7⁵⁾ および explorer8⁶⁾ 試験) における血栓塞栓性事象と治験一時中断

コンシズマブの臨床開発プログラムにおいて、第 3 相試験の実施中、非致死性の血栓塞栓性事象が 3 例の被験者に認められ^{5,6)}、コンシズマブの治験は一時的に中断された。治験中断後に実施された詳細な解析により、血栓塞栓性事象の発現には以下の要因が関与している可能性が示唆された。

- ① 治療開始時点で喫煙歴や肥満、循環器系の基礎疾患など、血栓塞栓性事象のリスク因子を有していた。
- ② 3 例中 2 例で血中コンシズマブ濃度が高値 (5000 ng/mL 以上) であった。
- ③ 血栓塞栓性事象発現の直前に、破綻出血に対する出血治療薬の併用治療を行っていた。

これらの要因が重なった場合、止血に必要な範囲を超えてトロンビン生成が促進され、血栓形成リスクが上昇する可能性があると判断された。上記の結果を踏まえ、治験再開にあたっては治験実施計画書が改訂され、以下を含むリスク低減策が新たに導入された。

- ① 血中コンシズマブ濃度を測定し、血中濃度が所定の範囲を超えた場合には減量、低値の場合には増量を行うことで、個々の患者における適切な投与量を調整する。
- ② 軽度から中等度の出血に対しては、各剤剤の承認されている投与間隔で、承認されている最低用量を投与する。

これらのリスク低減策により規制当局から合意が得られ、臨床試験が再開された。再開後はコンシズマブ治療に伴う血栓塞栓症性事象は報告されていない。

2. コンシズマブ血中濃度測定 of 臨床的意義

通常、12歳以上の患者には、1日目に負荷投与としてコンシズマブ1 mg/kgを皮下投与する。2日目以降は維持用量として1日1回、0.20 mg/kgを皮下投与する。0.20 mg/kgの投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15 mg/kgに減量または0.25 mg/kgに増量できる。投与開始4週を経過した時点で血中濃度の測定を行い、維持用量の調節の目安としての基準が設定されている。

コンシズマブの第3相試験の開始後、非致死性の血栓塞栓症性事象が3例において認められ^{5,6)}、そのうち2例が5000 ng/mLを超えるコンシズマブ血中濃度であったことから、血中濃度が特に高い場合に血栓塞栓症性事象リスクが高まると考えられている。また、explorer3試験では、コンシズマブの血中濃度とピークトロンビン生成能に強い相関が認められ、100 ng/mL以上でトロンビン生成能が正常範囲に回復することが示された⁷⁾。その後のexplorer4および5試験では、200 ng/mL以上で出血率が低下する傾向が確認されたため^{8,9)}、維持用量の曝露下限として200 ng/mLが設定された。このように、コンシズマブの血中濃度を200～4,000 ng/mLの範囲内にコントロールすることが重要であり、コンシズマブの濃度測定と用量調整は、有効性の最適化と血栓症リスクの低減という安全性の観点の両面の意味で重要である。

3. 測定の原理と特性

ConcizuTrace™ ELISAキットは、血漿中コンシズマブ濃度を測定し、用量調節の指標として用いることを目的とする。検体は、3.2%クエン酸ナトリウム添加血漿であり、ConcizuTrace™採血用キットにより採取した検体を用いる。本測定系はELISA(サンドイッチ法)である。TFPIを固相化したマイクロプレートに検体を添加し、検体中のコンシズマ

ブを結合させる。洗浄後、HRP標識抗ヒトIgG抗体を添加し、TMB(テトラメチルベンジジン)基質による発色反応を行い、吸光度からコンシズマブ濃度を算出する。添付文書には、測定範囲として102.04～4,640 ng/mLと示されている。さらに第3相臨床試験で用いられたCelerion社Clinical Test Assay(CTA)を対照として、相関性が検討された旨が記載されている。

4. 採血から結果照会までのフロー

コンシズマブの血中濃度測定までの流れは、①採血用キットによるサンプリングの標準化、②ポータルシステムによる依頼・集荷・結果照会、③国内測定機関による測定実施(BML)で運用される。ポータル運営はRandox Laboratories Ltd.(北アイルランド)とされ、国内測定はBML、輸送はマーケン・ジャパンが担う。コンシズマブ血中濃度測定のオーダーは専用のウェブサイト(ポータル)を使用する。受託に際し、ConcizuTrace™ポータルなどの事前手続きが必要となる。ポータル上でキットの注文と検査をオーダーし、採血情報を入力後に集荷を依頼する。オーダーしてからキット到着まで最大3営業日、血漿サンプルの集荷から結果判明まで最大10営業日を要する。結果はポータル上で照会する。なお、キットに梱包されている専用容器以外では受託できない。採血の当日は、コンシズマブ投与前に採血を実施し、採血後にコンシズマブを投与する。患者には「当日は投与せず来院する」旨の事前の周知が必要となる。採血後4時間以内に血漿分離して凍結保存する必要がある。必要検体量は血漿0.5 mL、保存方法は凍結(-20℃以下)である。

5. コンシズマブの投与量の調整

投与開始4週時点の濃度に基づき、維持用量調整の目安が提示されている。コンシズマブの血中濃度が200 ng/mL未満の場合は0.25 mg/kgに増量、200～4,000 ng/mLの場合は0.20 mg/kgを維持、4,000 ng/mLを超える場合は0.15 mg/kgに減量を考慮する。結果の取得後は、可能な限り速やかに(投与開始8週以内を目安)用量調節することが望ましいとされる。コンシズマブの維持用量の変更

は、血中濃度や患者の状態を総合的に判断して実施する必要があり、必ずしもコンシズマブの血中濃度だけで設定されるとは限らない。

6. コンシズマブの中和抗体について

臨床試験における治療期間中、320例中71例(22.2%)で抗コンシズマブ抗体(中和活性の有無は問わないコンシズマブに結合する抗体)の発生が認められた。このうち18例(5.6%)で、*in vitro* 中和抗コンシズマブ抗体(*in vitro*のアッセイでコンシズマブとTFPIの結合を中和する活性があった抗体)が陽性であった。これら*in vitro* 中和抗コンシズマブ抗体のほとんどは、被験者の生体内でTFPIの値に影響を及ぼしていなかったが、*in vitro* 中和抗コンシズマブ抗体が発生した1例のみにおいて、遊離TFPI濃度がコンシズマブ投与前のベースライン値まで戻った¹⁰⁾。しかし、この患者において出血パターン(出血イベントの出現頻度及び出現時期)の明らかな悪化は認められなかった。臨床経験のデータは限られていることから、抗体発生については今後も注意が必要である。

7. 保険診療上の位置付け

2025年9月1日より体外診断用医薬品として保険適用となり、検査の受託が開始された。算定に関する記載として「原則として患者1人につき1回に限り算定できる。なお、医学的な必要性から、本検査を2回以上算定する場合は、その理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること」と示されている。保険診療でのコンシズマブの血中濃度の測定は原則1回であるが、医学的な必要性が生じた場合は、理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載する必要がある。

おわりに

近年の血友病治療の進歩は著しく、凝固因子製剤のみならず、non-factor製剤、rebalance therapy、遺伝子治療(国内未承認)など、複数の治療選択ができる時代になっている。血友病患者や家族のニーズも幅広くなっており、すべての患者に明確な根拠を持って最も優れた治療法を決めるのは困難な状況

である。今後は、血友病の専門知識および経験のある内科・小児科医師、整形外科医、遺伝専門医、理学療法士、看護師、臨床心理士、薬剤師、慢性疼痛専門医などの医療専門家からなる集学的チームに患者自身や患者家族も一緒に加わった包括医療チームにより、利用可能な治療の選択肢と予想されるアウトカム(エビデンスを踏まえたガイドラインの推奨事項、各種選択肢のベネフィットとリスク、患者および患者家族から表明された懸念および価値観など)について、知識に基づく議論を行うことにより関係者全員が意思決定を共有するShared Decision Making(SDM)の概念が重要である。

文 献

- 1) 公益財団法人エイズ予防財団. 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 令和5年度報告書. 2024年3月.
https://api-net.jfap.or.jp/image/data/blood/r05_research/r05_research.pdf (2026年2月15日閲覧)
- 2) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也ほか. 日本血栓止血学会インヒビターのない先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013年改訂版. 血栓止血誌2013; 24:619-39.
- 3) 酒井道生, 瀧 正志, 家子正裕ほか. 日本血栓止血学会インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013年改訂版. 血栓止血誌2013; 24:640-58.
- 4) 徳川多津子, 石黒 精, 大平勝美ほか. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2019年補遺版. 血栓止血誌2020; 31:93-104.
- 5) Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med.* Aug 31 2023; 389(9):783-794.
- 6) Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multi-centre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Haematol.* Dec 2024; 11(12):e891-e904.
- 7) Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* Nov 2018; 16(11):2184-2195.
- 8) Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood.* Nov 28 2019; 134(22):1973-1982.
- 9) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. コンシズマブ(遺伝子組換え)申請資料概要(CTD). 2023-09-11.
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230911002/index.html> (2026年2月15日閲覧)
- 10) アレモ皮下注15mg / 60mg / 150mg / 300mg 医薬品インタビューフォーム. 2025年5月改訂(第4版)
アレモ皮下注インタビューフォーム