

血友病 A について^{1,2}

血友病には主に血友病 A と血友病 B の 2 種類があり、血友病 A の方々は、出血を止めるために必要な血液凝固第 VIII 因子と呼ばれるたんぱく質が欠乏しているため、血が固まりにくい体質を持ちます。遺伝性の「先天性血友病 A」と自己免疫性の「後天性血友病 A」があります。先天性血友病 A は X 染色体連鎖潜性遺伝形式をとるため、患者の多くは男性であり、その頻度は男子出生 5,000 人に 1 人といわれます。女性は保因者となることが大半ですが、まれに発症例も報告されています。

血友病 A による出血に伴う症状はさまざまですが、特に「内出血」が多いことが特徴です。内出血が起こると、血液が溜まった血のかたまり（血腫）が体の中にでき、周りの神経や血管を圧迫し、痛みや障害を引き起こします。肘、膝や足首などの関節内、筋肉内は出血しやすく、出血すると熱をもって腫れ、強い痛みをもつことがあります。重症の方々は、出血予防療法を受けない場合、日常の活動で容易に関節・筋肉内出血等が生じ、特に関節内出血が繰り返されると進行性の関節障害を来すことが知られており、QOL に大いに影響を及ぼします。

2000 年頃から、欠乏している第 VIII 因子の製剤を定期的に補充する出血予防療法が普及してきましたが、週に 1 回～数回の頻度で静脈注射が必要でした。また、投与継続により第 VIII 因子に対して免疫反応が生じた方々（第 VIII 因子インヒビター保有の方々）には治療選択肢が限定されるという医療課題がありました。

【出典】

1. Michael U. Callaghan, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies
<https://ashpublications.org/blood/article/137/16/2231/474603/Long-term-outcomes-with-emicizumab-prophylaxis-for> (2026 年 9 月確認)
2. 日本血栓止血学会 診療ガイドライ
<https://www.jsth.org/wordpress/guideline/index.html> (2026 年 9 月確認)

血友病の方々の人数

世界血友病連盟（World Federation of Hemophilia）による 2024 年の Annual Global Survey によると、世界 135 カ国で報告された血友病 A の方々は 224,353 人（男性 202,548 人、女性 8,223 人、性別不明 13,557 人）でした。世界人口等を鑑みると、潜在的にはこの数倍の血友病 A の方々がいると推測されます¹。

また、日本の 2025 年の血液凝固異常症全国患者数調査では、我が国の血友病 A の方々は 3,813 人（男性 3,685 人、女性 128 人）と報告されています²。

先天性血友病 A は男性に多く、その頻度は出生男子 5,000 人に 1 人といわれます。また、男性に比べ少数ですが、女性が発症することもあります。この理由として、先天性血友病 A が X 染色体連鎖遺伝形式をとることが挙げられます。

【出典】

1. 世界血友病連盟（World Federation of Hemophilia）Annual Global Survey 2024 :
<https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2588.pdf> (2026 年 9 月アクセス)
2. 血液凝固異常症全国患者数調査（令和 7 年度報告書）：https://api-net.jfap.or.jp/image/data/blood/r07_research/r07_research.pdf (2026 年 9 月アクセス)

症状

重症度は血液凝固第 VIII 因子がどの程度働いているか（血液凝固因子活性）によって分類されます。血液凝固因子活性が一般の人の凝固因子活性を 100%としたときの 1%未満は重症、1～5%は中等症、5%以上 40%未満は軽症と定義されています。血友病 A による出血に伴う症状はさまざまですが、特に「内出血」が多いことが特徴です。内出血が起こると、血液が溜まった血のかたまり（血腫）が体の中にでき、周りの神経や血管を圧迫し、痛みや障害を引き起こします。肘、膝や足首などの関節内、筋肉内は出血しやすく、出血すると熱をもって腫れ、強い痛みをもつことがあります。重症の方々では、出血予防療法を受けない場合、日常の活動で容易に関節・筋肉内出血等が生じ、特に関節内出血が繰り返されると進行性の関節障害を来することが知られており、QOL に大いに影響を及ぼします。

治療

多くの場合幼少期に診断され、治療は生涯続きます。従前から行われてきた治療は、欠乏している血液凝固因子（第 VIII 因子）を静脈内注射で補う「補充療法」です。補充療法の方法は、出血が起こった時に注射をする「出血時補充療法」、出血の可能性が高い行動（運動会や遠足など）の前に予防的に注射をする「予備的補充療法」、出血の有無にかかわらず定期的に注射をする「定期補充療法」に分けられます。エミシズマブの登場以前は、先進国では、大半の方々が「定期補充療法」を受けていました。

第 VIII 因子製剤による「定期補充療法」では、家庭にて、週に 1 回～複数回の静脈注射が必要です。しかし、第 VIII 因子が欠乏している血友病 A では投与した第 VIII 因子が異物とみなされて、第 VIII 因子に対する中和抗体（第 VIII 因子インヒビター）が生じることも少なからずあり、この場合、第 VIII 因子製剤の効果が弱くなり、また「定期補充療法」が使用できなくなります。こうした課題の解決を目指して、近年は第 VIII 因子そのものを用いない皮下注製剤も登場し、その先駆けが第 VIII 因子の働きを代替する抗体医薬品「ヘムライブラ（一般名：エミシズマブ）」です。

・出血時補充療法

出血が起こった際に血液凝固因子を補充する方法です。同時に、関節内や筋肉内の出血では、“RICE(ライス)”と言われる、局所の安静（Rest）、冷却（Ice）、圧迫（包帯やサポーターによる：Compression）、挙上（Elevation）もあわせて行います。

なお、止血に必要な血液凝固因子製剤の投与量は、個々の体重、出血した部位や出血の量、血液凝固因子活性レベルにより異なります。

・定期補充療法

数週間に 1 回、週に 1 回～数回、あるいは毎日など、製剤によって頻度は変わりますが、定期的に血液凝固因子を注射する方法です。いずれの製剤も出血を予防するために、血液凝固因子活性レベルを一定以上（中等症レベル以上）に保つようにします。

定期補充療法は、関節内の出血回数を減らし、血友病性関節症の低減にも効果があることがわかっています。これにより、より活動的な学校生活や社会生活を送ることができるようになってきました。

【参考】

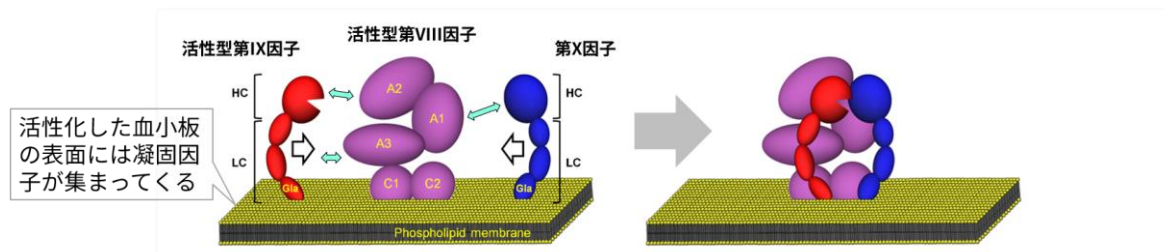
血友病の情報サイト Smile-On（中外製薬） <https://smile-on.jp/>

研究概要

本研究成果は、血液凝固第 VIII 因子の機能を代替する世界初の遺伝子組換え完全長 IgG 型バイスペシフィック抗体医薬品「ヘムライブラ（一般名：エミシズマブ）」を創製し、血友病 A 治療に新たな選択肢をもたらしたことです。

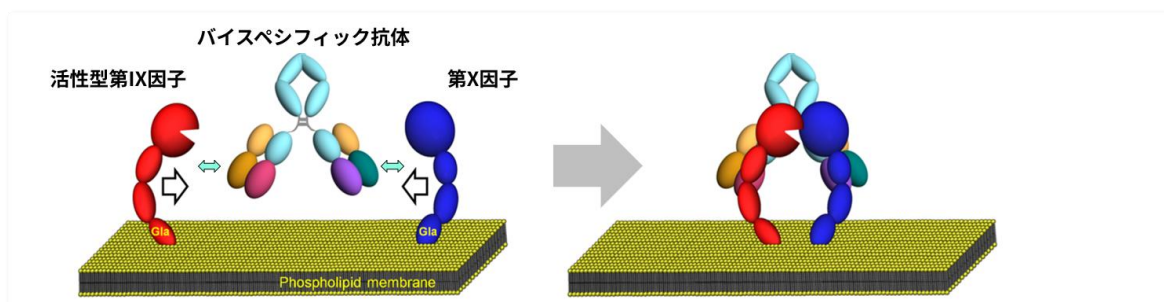
2000 年に、凝固研究グループを率いていた研究員の服部は、「抗体によって第 VIII 因子の働きを代替できるのではないか」という独創的な着想を得ました。活性型の第 VIII 因子は、活性型第 IX 因子と第 X 因子が活性化血小板表面上で起こす反応を補佐し、第 X 因子の活性化反応を促進する補因子として働きます。この補因子作用の分子メカニズムについての独自仮説をもとに、一方の腕で活性型第 IX 因子、もう一方の腕で第 X 因子に結合するバイスペシフィック抗体を精緻に設計することで、第 VIII 因子の機能を再現するという新しい創薬コンセプトが生まれました。

第 VIII 因子の機能・・・活性型第 IX 因子が第 X 因子を活性化する反応を促進する



第 VIII 因子機能をもつ抗体を創製できるのでは？

片腕で活性型第 IX 因子、他方の腕で第 X 因子に結合するバイスペシフィック抗体で上記作用を再現



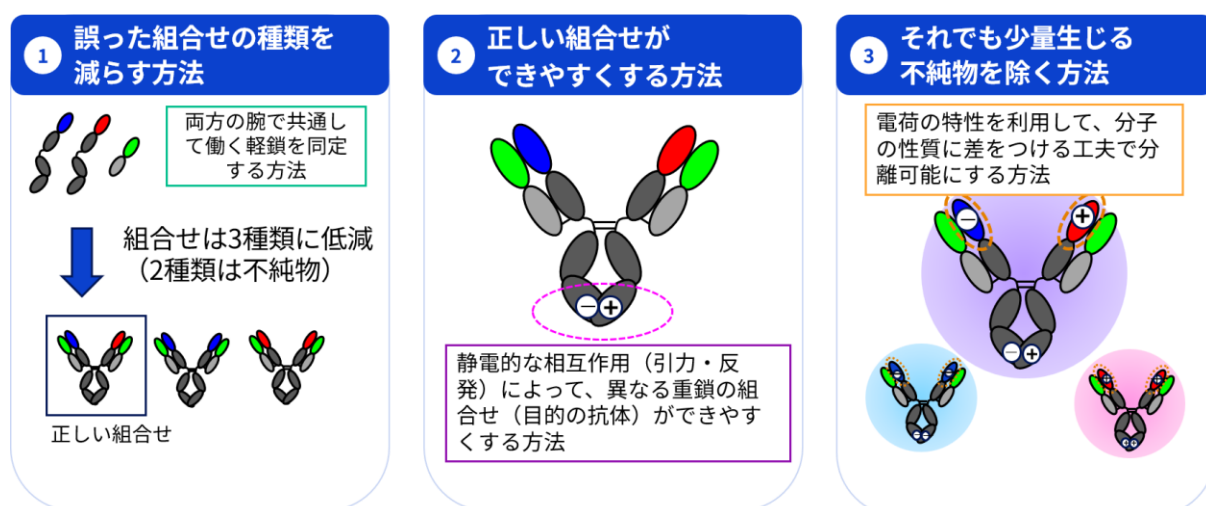
Kitazawa, Igawa... , Hattori. *Nat Med.* 18(10) 1570 (2012)

2002 年からバイスペシフィック抗体創製を開始し、460 種類のバイスペシフィック抗体をスクリーニングして得た抗体 (XB12/SB04) により、このコンセプトを定性的に証明（ゼロから 1）することができました。

その後、約 4000 種類のスクリーニングを経て最初の臨床候補抗体を同定したものの、病態動物では明確な止血活性が示されなかったこと、さらに安全性の観点から、2006 年には中止判断に至りました。しかし、「我々が諦めたらだれもこの薬を患者さんに届けられない」という自負と責任感を以て、服部、北沢らを中心とした研究グループは再挑戦しました。前回の 10 倍の規模の約 4 万通りのバイスペシフィック抗体のスクリーニングを行い、リード抗体 (BS15) を

同定しました。その後、井川らはエンジニアリング（配列デザインと評価）を繰り返し、2010年、病態動物において十分な止血活性を有し、良好な安全性、血中動態、物理化学的安定性、免疫原性を備え且つバイスペシフィック抗体として商業製造可能な抗体が得られました（ACE910、後のエミシズマブ）。

2種類のH鎖と2種類のL鎖の組み合わせによりバイスペシフィック抗体を製造しようとする、多数の副産物が生じてしまうため目的の抗体を高純度、高効率かつ安定的に商業製造することはとても困難な課題でした。これを克服するために、L鎖共通化のためのFR/CDRシャフリング技術（技術1）、副産物分離を可能にする等電点エンジニアリング技術（技術2）、H鎖ヘテロ会合を促進する静電相互作用による会合制御技術（技術3）を組み合わせた、独自の抗体エンジニアリング技術「ART-Ig」を確立することで、遺伝子組み換え完全長IgG型バイスペシフィック抗体の商業製造に成功しました。



エミシズマブの研究開発は多くの関係者の熱意と協働によるものです。2003年には奈良県立医科大学との共同研究が開始されました。奈良県立医科大学は日本における血友病診療の草分け的な存在で、基礎・臨床研究を推進されてきた施設であり、エミシズマブの研究開発においても、患者血漿を用いた凝固アッセイや臨床試験の推進に大きく貢献いただきました。その後、2012年から、健康成人パートと血友病Aパートから成る国内第Ⅰ相試験が開始され、2013年に開始された血友病Aパートでは出血回数の低下を示唆する結果が得られました^{1,2}。さらに、2015年に第Ⅲ相試験が開始され、複数の国際共同第Ⅲ相試験（HAVEN1～4）および国内第Ⅲ相試験により、インヒビター保有・非保有を問わず、複数の臨床試験において良好な出血予防効果と、皮下投与による高い利便性が示されました³⁻⁷。これらの臨床試験は奈良県立医科大学、グループ会社であるロシュ社、ジェネンテック社との協働によりなされたものです。

その後、製品名 Hemlibra/ヘムライブラとして、2017年に米国、2018年に日本および欧州で承認されたのをはじめ、現在では120を超える国と地域で承認され、これまで3万人を超える血友病Aの方々に投与されています（2026年6月末時点、グローバル累計）。

本研究の意義は、血友病Aの方々の治療負担軽減のみならず、従来の抗体医薬品の多くが標的分子を阻害・除去することで効果を発揮してきたのに対し、体内で不足している機能

を抗体によって補う新しい概念を実証したことです。これは今後の抗体創薬の更なる発展につながる大きな成果です。

【出典】

1. Shima et al. N Engl J Med. 374(21) 2044 (2016)
2. Shima et al. Blood Adv. 1(22) 1891 (2017)
3. Oldenburg J, et al: N Engl J Med. 377(9): 809-18, 2017
4. Young G, et al: Blood. 134(24): 2127-38, 2019
5. Mahlangu J, et al: N Engl J Med. 379(9): 811-22, 2018
6. Pipe SW, et al: Lancet Haematol. 6(6): e295-e305, 2019
7. Shima et al. Haemophilia. 25(6) 979 (2019)

HAVEN1～4 試験¹の補足

目的	血友病A患者におけるヘムライブラの長期での安全性、有効性、及び薬物動態について、HAVEN1試験～HAVEN4試験を統合して検討すること。
対象	HAVEN1試験 ² ：12歳以上のインヒビター保有血友病A患者 113例 HAVEN2試験 ³ ：12歳未満のインヒビター保有血友病A患者 88例 HAVEN3試験 ⁴ ：12歳以上のインヒビター非保有重症血友病A患者 152例 HAVEN4試験 ⁵ ：12歳以上のインヒビター保有／非保有血友病A患者 48例
解析対象	登録例数：401例 有効性解析対象(ITT集団)：400例 安全性解析対象：399例
結果	【有効性】 主要評価項目である試験全体での治療を要した24週間おきの年間出血率（ABR）は1.4回/年でした。また、副次的評価項目の治療を要した出血が0回であった方は投与1～24週では70.8%（277/391例）、その後24週ごとに経時的に解析し、投与121～144週時点では82.4%（140/170例）だった。 【安全性】 新たな安全性上の懸念は確認されず、主な有害事象は注射部位反応（27.8%）だった。

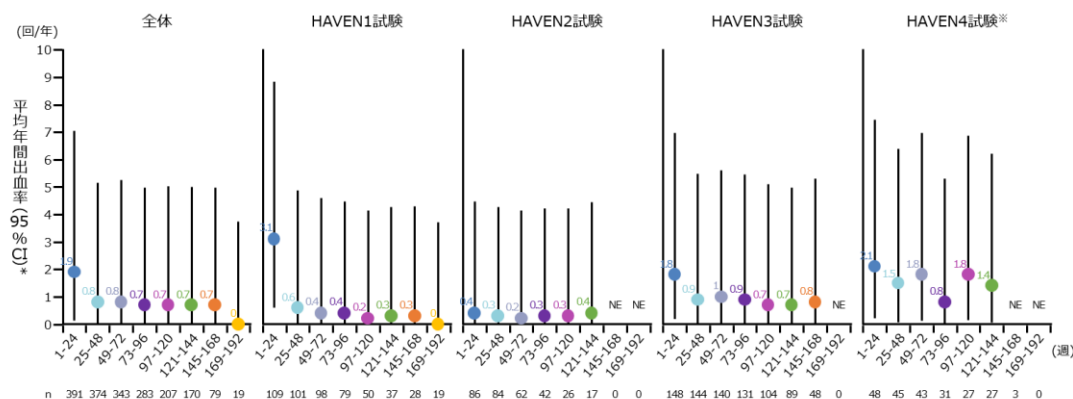
※本剤は、一部国内の承認外の用法及び用量による臨床試験の成績も含めた臨床データパッケージで評価され、承認されました。そのため、国内承認されている用法及び用量と異なる記載が含まれます。

1. Michael U, et al. Blood (2021) 137 (16): 2231–2242, 2021
2. Oldenburg J, et al: N Engl J Med. 377(9): 809-18, 2017
3. Young G, et al: Blood. 134(24): 2127-38, 2019
4. Mahlangu J, et al: N Engl J Med. 379(9): 811-22, 2018
5. Pipe SW, et al: Lancet Haematol. 6(6): e295-e305, 2019

主要評価項目

治療を要した出血の年間出血率 [ABR] (24週間おきのABR)

HAVEN試験
国際共同第III相
統合解析



*凝固因子による治療を受けた出血を対象に算出された年間出血率に基づいている。
止血治療に至った出血を「治療を要した出血」とし、手技／手術に関連した出血は「治療を要した出血」に含めなかった。
10例以上の患者を含む期間のみを報告した。当該期間に症例を算入する条件として、24週間にわたって増量されることがなくヘムライブラが投与されていることとした。

※本剤は、一部国内の承認外の用法及び用量による臨床試験の成績も含めた臨床データパッケージで評価され、承認されました。そのため、承認されている用法及び用量と異なる記載が含まれます。

用法及び用量（一部抜粋）＜先天性血友病A（先天性血友病A（先天性血友病A（先天性血友病A）患者における出血傾向の軽減）＞
適量、2.5mg/kg（患者の体重）として1回3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回投与する。その1週間後（投与後から4週間後）の5回目投与から以下のいずれかの用法・用量で投与する。
・1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で1回3mg/kg（体重）を2週間の間隔で1回6mg/kg（体重）を4週間の間隔
利益相反：本試験は、F. Hoffmann-La Roche社の支援のもと実施された。
本文献は、F. Hoffmann-La Roche社の社員7名、F. Hoffmann-La Roche社または中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者10名が含まれる。
Callaghan MJ, et al: Blood 2020 (Epub ahead of print: 2020 Dec. doi: 10.1182/blood.202009217)

年間出血率（ABR）：評価期間中に観察された出血回数を基に、1年間に換算して算出された値
止血治療に至った出血は「治療を要した出血」として定義し、手技・手術に関連した出血は
「治療を要した出血」に含めなかった

主要評価項目

治療を要した出血 (年間出血率と出血回数別の患者割合)

HAVEN試験
国際共同第III相
統合解析

		1～24週 (n=391)	25～48週 (n=374)	49～72週 (n=343)	73～96週 (n=283)	97～120週 (n=207)	121～144週 (n=170)
平均ABR (95% CI) (回/年)		1.9 (0.2-7.1)	0.8 (0-5.2)	0.8 (0-5.2)	0.7 (0-5.0)	0.7 (0-5.0)	0.7 (0-5.0)
出血回数 0回の患者	例数	277	300	279	237	171	140
	% (95% CI*)	70.8% (66.1-75.3)	80.2% (75.8-84.1)	81.3% (76.8-85.3)	83.7% (78.9-87.9)	82.6% (76.8-87.5)	82.4% (75.8-87.8)
出血回数 1～3回の患者	例数	88	67	54	43	32	26
	% (95% CI*)	22.5% (18.5-27.0)	17.9% (14.2-22.2)	15.7% (12.1-20.0)	15.2% (11.2-19.9)	15.5% (10.8-21.1)	15.3% (10.2-21.6)
出血回数 0～3回の患者	例数	365	367	333	280	203	166
	% (95% CI*)	93.4% (90.4-95.6)	98.1% (96.2-99.2)	97.1% (94.7-98.6)	98.9% (96.9-99.8)	98.1% (95.1-99.5)	97.6% (94.1-99.4)

*割合の95%CI。

ABR：年間出血率

CI：Clopper-Pearsonの方法による信頼区間

用法及び用量（一部抜粋）＜先天性血友病A（先天性血友病A（先天性血友病A（先天性血友病A）患者における出血傾向の軽減）＞
適量、2.5mg/kg（患者の体重）として1回3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回投与する。その1週間後（投与後から4週間後）の5回目投与から以下のいずれかの用法・用量で投与する。
・1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で1回3mg/kg（体重）を2週間の間隔で1回6mg/kg（体重）を4週間の間隔

利益相反：本試験は、F. Hoffmann-La Roche社の支援のもと実施された。
本文献は、F. Hoffmann-La Roche社の社員7名、F. Hoffmann-La Roche社または中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者10名が含まれる。
Callaghan MJ, et al: Blood 2020 (Epub ahead of print: 2020 Dec. doi: 10.1182/blood.202009217)

観察期間が異なることを統計的に補正したうえで、1年間あたりの出血回数として推定

[illegible]

用法及び用量（一部抜粋）＜先天性心気血病A（先天性血液凝固因子Ⅷ欠乏）患者における出血傾向の抑制＞
 通常、シメシマブ（遺伝子組換え）として1003mg/kg（体重）を1週間毎に4回皮下投与とし、その3週間後（初回投与から4週間後）の5回投与投与から以下の用法・用量で皮下投与する。
 ・初回 1.5mg/kg（体重）を1週間毎に1回、1003mg/kg（体重）を1週間毎に1回、1066mg/kg（体重）を4週間毎に1回投与する。

利益相反：本試験は、F. Hoffmann-La Roche社の支援のもと実施された。
 本文献は、F. Hoffmann-La Roche社または中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者10名が含まれる。
 Callaghan MJ, et al: Blood 2020 (Epub ahead of print: 2020 Dec. doi: 10.1182/blood.202009217)

最新の情報は電子化された附文書をご覧ください

7 / 9

2013 年：国内第Ⅰ相試験血友病 A パート開始→ 延長試験開始（第Ⅰ/Ⅱ相）
2015 年：国際共同第Ⅲ相試験開始
2017 年：米国にて承認（2017 年 11 月）
2018 年：本邦にて承認（2018 年 3 月）、発売（同年 5 月）／欧州にて承認（2018 年 2 月）
現在：約 120 を超える国と地域で承認、これまでに全世界で 3 万人を超える血友病 A の方々が使用

本研究に関するその他の受賞歴

2018 年 Prix Galien France
2018 年 Prix Galien Germany
2020 年 第 4 回バイオインダストリー大賞（一般財団法人バイオインダストリー協会）
2020 年 第 4 回日本医療研究開発大賞 厚生労働大臣賞
2021 年 第 6 回 JBDA 創薬大賞（日本バイオベンチャー開発機構）
2023 年 第 15 回アーネスト・ボイトラー賞（米国血液学会）

【参考】

- HEMLIBRA®（エミシズマブ）、FDA よりインヒビター保有の血友病 A に対する承認を世界で初めて取得（ニュースリリース、2017 年 11 月 17 日）
https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20171117083000_67.htm
https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20171117083000_67.html
- 血友病 A 治療薬「ヘムライブラ®皮下注」発売のお知らせ（ニュースリリース、2018 年 5 月 22 日）
https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20180522113000_19.html
- 中外製薬、血友病 A 治療薬ヘムライブラの創製に関し、第 4 回バイオインダストリー大賞を奈良県立医科大学と共同受賞（ニュースリリース、2020 年 7 月 15 日）
https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20200715150001_994.html
- 血友病 A 治療薬ヘムライブラの創製に関し、第 4 回日本医療研究開発大賞 厚生労働大臣賞を受賞（ニュースリリース、2020 年 12 月 25 日）
https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20201225113000_1059.html
- 血友病 A 治療薬「ヘムライブラ®皮下注」説明会（2018 年 6 月 1 日）
※2018 年 6 月説明会時点の情報であることにご留意ください
- <https://www.chugai-pharm.co.jp/profile/media/conference/files/180601jHEMLIBRA.pdf>

※ヘムライブラの効能又は効果・用法及び用量の詳細は薬剤の電子添付文書をご参照ください。

【用語】

● 抗体

抗体は、私たちの体の免疫システムにおいて液性免疫と呼ばれる部分を担っており、病原体から体を守る上で非常に重要な役割を果たしています。

抗体は免疫グロブリンというタンパク質の一種です。異物が体内に入るとその異物にある抗原

と特異的に結合する抗体を作り、異物を排除するように働きます。
私たちの身体はどんな異物が侵入しても、ぴったり合う抗体を作ることができます。

● 抗体の構造

抗体の基本的な構造はY字の形をしており、2本のH鎖と2本のL鎖からできています。異物と結合する部位と、免疫を担う細胞が結合する部位からなっています。

Y字の形の先端半分が抗原と結合する部分で、対応する異物ごとに異なる構造に変化するため、可変領域と呼ばれています。

可変領域以外は定常領域と呼ばれています。

● 抗体医薬品

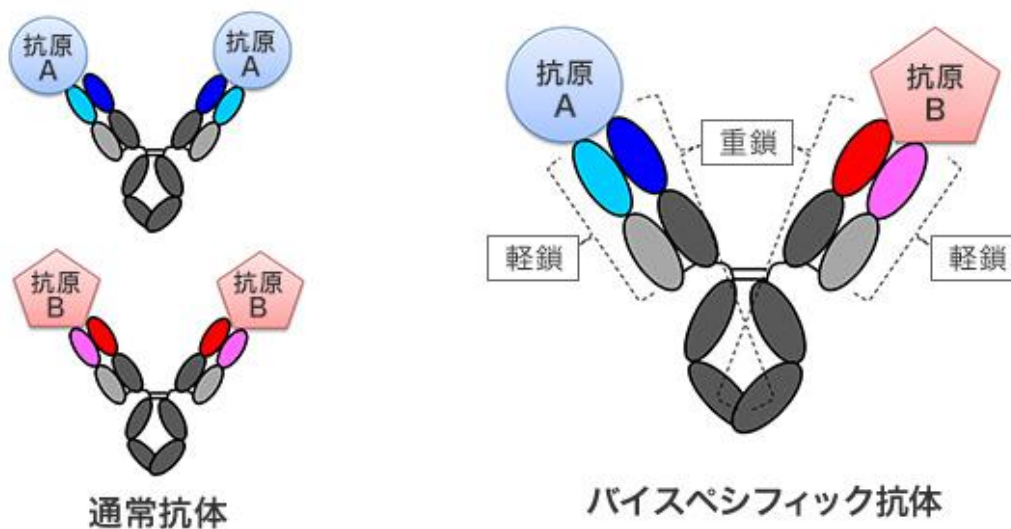
抗体医薬品とは、抗体を利用した医薬品のことです。

抗体医薬品は、がん細胞などの細胞表面の目印となる抗原をピンポイントでねらい撃ちするため、高い治療効果と副作用の軽減が期待できます。

病気の原因の組織で過剰に作られるタンパク質を抗原として認識して結合する抗体医薬品もあります。

● バイスペシフィック抗体

通常の抗体は、1つの抗体につき1種類の抗原と結合しますが、バイスペシフィック抗体は、2つの抗原結合部位で異なる抗原と結合できます。これにより、2種類の抗原の作用を同時に阻害することができるため、これまでの抗体ではできなかった作用が期待できます。



【参考】

よくわかる抗体医薬品（中外製薬）

<https://www.chugai-pharm.co.jp/ptn/bio/antibody/index.html>

創薬基盤&技術（中外製薬）

<https://www.chugai-pharm.co.jp/innovation/rd/technologies.html>