

論文審査の要旨

報告番号	総論第 31 号	学位申請者	新小田 雄一
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学) 歯学・学術)
	副査	石塚 賢治	副査 嶽崎 俊郎
	副査	吉満 誠	副査 岡本 康裕

A phase III clinical trial of a mixture agent of plasma-derived factor VIIa and factor X (MC710) in haemophilia patients with inhibitors.

(乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子 (MC710) の血友病インヒビター患者を対象とした第 III 相臨床試験)

血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) や第 IX 因子 (FIX) に対する同種抗体 (インヒビター) 保有血友病患者での出血時の欠乏血液凝固因子補充療法では FVIII や FIX が失活されるために止血治療は著しく困難になる。そのためインヒビター保有血友病患者の止血治療には FVIII や FIX を迂回するバイパス療法が行われている。従来のバイパス療法製剤は遺伝子組換え活性型第 VII 因子 (rFVIIa) 製剤と第 X 因子 (FX) を含む活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) の 2 剤のみであった。新規バイパス療法製剤の MC710 は、rFVIIa と FX を含有し、両者の相乗効果でバイパス作用の増強および持続が期待できる。そこで学位申請者らは、MC710 の止血効果有効性および安全性の評価のために、インヒビター保有血友病 14 症例での種々の 21 出血エピソードに対して第 III 相臨床試験を行った。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) MC710 最終投与 8 時間後の有効率は 19/21 エピソードで 90.5%であり、投与後 16 ~24 時間まで止血効果が持続した。
- 2) 最初の投与後 1 週間以内に 1 件の軽微な有害事象 (低カリウム血症) と重篤な有害事象として 2 件の膝関節内出血がみられたが、MC710 投与との因果関係は不明であり、安全性に有意な影響はなかった。また、播種性血管内凝固症候群 (DIC) の兆候もみられなかった。

血友病 A では約 20~30%、血友病 B では約 5%の患者にインヒビターが発生するといわれている。インヒビターが発生すると、欠乏血液凝固因子補充療法の効果が減弱および消失するため止血治療は著しく困難になる。本研究では、インヒビター保有血友病の出血に対して、MC710 の 1 回または 2 回の投与で、十分な止血効果が得られ、重度の出血に関しても止血効果が期待でき、止血効果も長時間持続することも示唆された。安全性に関しても、総投与量 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の治療レジメンにおいても DIC の兆候はみられなかった。MC710 はインヒビター保有血友病患者の止血治療に対して安全かつ有効な新規バイパス剤である可能性が期待された。このことはインヒビター保有血友病患者の止血治療に関して治療選択肢が増え、患者にとって有用な研究であると考えられる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。