



2018年5月21日

各位

ヘムライブラ®の2本の第III相国際共同治験の成績を 世界血友病連盟（WFH）2018世界大会で発表

[中外製薬株式会社](#)（本社：東京、代表取締役社長 CEO：小坂 達朗）は、血友病A治療薬ヘムライブラ® [一般名：エミシズマブ（遺伝子組換え）] について、第III相国際共同治験であるHAVEN 3試験（NCT02847637）およびHAVEN 4試験（NCT03020160）の結果を、英国グラスゴーで開催中の世界血友病連盟（WFH：World Federation of Hemophilia）2018世界大会（5月20-24日）にて、本日、発表いたしました。HAVEN 3試験は、インヒビター非保有の血友病A、HAVEN 4試験はインヒビター保有／非保有の血友病Aを対象とし、これらの試験成績は、いずれもLate-Breaking Abstractに採択されています。

代表取締役社長 CEOの小坂 達朗は「HAVEN 3試験成績は、当社独自の抗体改変技術により創製されたヘムライブラが、インヒビター非保有の血友病Aに対し出血抑制をもたらすことを示し、患者内比較データにおいては、標準治療である第VIII因子製剤に比べて統計学的に有意な出血の減少が示されています」と述べるとともに、「加えて、HAVEN 4試験により、ヘムライブラはインヒビターの有無にかかわらず、4週に1回の投与でも出血抑制が期待できることが示されました。本剤を一日も早く世界の血友病Aの方々へお届けできるよう、ロシュ社と協働してまいります」と語っています。

HAVEN 3 試験

概要：ヘムライブラを週1回または2週に1回定期的に皮下投与した際の有効性、安全性および薬物動態を評価するランダム化オープンラベル多施設共同国際第III相臨床試験です。本試験は、試験開始前に第VIII因子製剤による出血時止血療法もしくは定期補充療法を受けていた、血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病A患者152名を対象に行われました。

＜主要評価項目＞

ヘムライブラ定期投与群（A群およびB群）の非投与群（C群）に対する治療を要した出血頻度の抑制

＜副次的評価項目＞

ヘムライブラ定期投与群（A群およびB群）の非投与群（C群）に対する全出血頻度、治療を要した特発性出血頻度、治療を要した関節出血頻度、治療を要した標的関節出血頻度、健康に関連する生活の質（HRQoL）スコア／健康状態、第VIII因子製剤の定期補充から本剤の定期投与に切り替えた群（D群）における切り替え前に対する出血頻度および安全性等

試験デザイン：n=152

- 試験開始前に第 VIII 因子製剤による出血時止血療法を受けていた患者群を、以下のいずれかの群に 2:2:1 でランダム化

A 群 (n=36)	ヘムライブラ 3 mg/kg を週 1 回、4 週間定期投与し、その後 1.5 mg/kg へ用量を変更し週 1 回の頻度で定期投与
B 群 (n=35)	ヘムライブラ 3 mg/kg を週 1 回、4 週間定期投与し、その後 3 mg/kg を 2 週間に 1 回の頻度で定期投与
C 群 (n=18)	ヘムライブラ非投与群

- 試験開始前に、第 VIII 因子製剤による定期補充療法を受けていた患者群

D 群 (n=63)	ヘムライブラ 3 mg/kg を週 1 回、4 週間定期投与し、その後 1.5 mg/kg へ用量を変更し週 1 回の頻度で定期投与
---------------	--

なお、試験実施中に突発的出血が発生した場合、第 VIII 因子製剤による止血療法が許容されます。

主な結果：

- ヘムライブラの週 1 回定期投与群 (A 群) および 2 週に 1 回の定期投与群 (B 群) において、定期投与非実施群 (C 群) と比較し、主要評価項目である治療を要した出血の頻度がそれぞれ 96% (Wald 検定; $p<0.0001$)、97% ($p<0.0001$) 減少しました。

【主な副次的評価項目と出血頻度減少率】 (Wald 検定)

	A 群	B 群
全出血 (治療を要した出血および必要としなかった出血)	95% ($p<0.0001$)	94% ($p<0.0001$)
治療を要した特発性出血	94% ($p<0.0001$)	98% ($p<0.0001$)
治療を要した関節出血	96% ($p<0.0001$)	97% ($p<0.0001$)
治療を要した標的関節出血	95% ($p<0.0001$)	95% ($p<0.0001$)

- 治療を要した出血ゼロを達成した患者の割合は、ヘムライブラの週 1 回定期投与群 (A 群) では 55.6% (95%信頼区間: 38.1, 72.1)、2 週に 1 回の定期投与群 (B 群) では 60% (95%信頼区間: 42.1, 76.1)、非投与の C 群では 0% (95%信頼区間: 0.0, 18.5) でした。
- 試験開始前に出血傾向の抑制のため第 VIII 因子製剤による定期補充を受けていた群 (D 群) のうち、先行する非介入試験に参加していた患者群 (n=48) において、ヘムライブラの定期投与により、非介入試験 (ヘムライブラ非投与) 時との個体内比較により、治療を要した出血の頻度が 68% (リスク比=0.32, $p<0.0001$) 減少しました。
- 5%以上の患者で確認された有害事象は、注射部位反応、関節痛、感冒様症状 (鼻咽頭炎)、頭痛、上気道感染およびインフルエンザでした。
- ヘムライブラに関連する予期しない、もしくは重篤な有害事象の報告はなく、最も多く確

認められた有害事象は、これまでの試験の内容と同様でした。

HAVEN 4 試験

概要： ヘムライブラを 4 週に 1 回の頻度で定期的に皮下投与した際の有効性、安全性および薬物動態を評価する単群オープンラベル多施設共同国際第 III 相臨床試験です。本試験は、試験開始前に第 VIII 因子製剤もしくはバイパス止血製剤による出血時止血療法または予防を目的とする定期投与を受けていた、血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビター保有／非保有の 12 歳以上の血友病 A 患者 48 名を対象に行われました。

<主要評価項目>

ヘムライブラ定期投与による治療を要した出血頻度

<副次的評価項目>

全出血頻度、治療を要した特発性出血頻度、治療を要した関節出血頻度、治療を要した標的関節出血頻度、健康に関連する生活の質（HRQoL）スコア／健康状態、安全性等

試験デザイン：n=48

試験開始前に第 VIII 因子製剤もしくはバイパス製剤による出血時止血療法または定期投与を受けていたインヒビター保有／非保有の患者を 2 つのコホートに分け、以下の通り段階的に実施

患者種別	目的	投与レジメン
薬物動態評価 コホート (n=7)	薬物動態評価	ヘムライブラ 6 mg/kg を 4 週に 1 回定期投与
拡大コホート (n=41)	有効性および安全性 評価	ヘムライブラ 3 mg/kg を週 1 回、4 週間定期投与し、その後 6 mg/kg を 4 週に 1 回の頻度で定期投与

薬物動態評価コホートでは、7 例すべてが試験開始前に出血時止血療法を受けていました。7 例すべてを少なくとも 6 週間追跡した時点で薬物動態評価を実施し、その後、拡大コホートでのヘムライブラ定期投与を開始しました。なお、本試験実施中に突発的出血が発生した場合、第 VIII 因子製剤または、バイパス製剤による止血療法が許容されています。

主な結果：

- ヘムライブラの 4 週に 1 回の定期投与により、拡大コホートの患者群において治療を要した出血の年間出血頻度中央値は 0.0（四分位範囲：0.0; 2.1）でした。
- ヘムライブラの 4 週に 1 回の定期投与により、拡大コホートの患者群において 56.1%（95%信頼区間：39.7, 71.5）が治療を要した出血ゼロを達成し、90.2%（95%信頼区間：76.9, 97.3）は出血回数が 3 回以下でした。

【主な副次的評価項目と出血ゼロ達成率】

全出血（治療を要した出血および必要としなかった出血）：

29.3%（95%信頼区間：16.1, 45.5）

治療を要した特発性出血：

82.9%（95%信頼区間：67.9, 92.8）

治療を要した関節出血：

70.7% (95%信頼区間：54.5, 83.9)

治療を要した標的関節出血：

85.4% (95%信頼区間：70.8, 94.4)

- ・ 本結果は、他のヘムライブラに対する第 III 相臨床試験で得られた結果と同様であり、ヘムライブラの 4 週 1 回の定期投与が、インヒビター保有/非保有の血友病 A 患者さんで臨床的に意義のある出血コントロールを実現しうることが示されました。
- ・ ヘムライブラに関連する予期しない、もしくは重篤な有害事象の報告はなく、最も多く確認された有害事象は、これまでの試験の内容と同様でした。
- ・ 最も多かった有害事象は注射部位反応であり、9 例で認められました。

HAVEN 3 試験 (NCT02847637) WFH 発表内容概要

試験概要	ヘムライブラを週 1 回または 2 週に 1 回定期的に皮下投与した際の有効性、安全性および薬物動態を評価するランダム化オープンラベル多施設共同国際第 III 相臨床試験		
対象患者	試験開始前に第 VIII 因子製剤による定期補充療法もしくは出血時止血療法を受けていた、血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビター非保有の 12 歳以上の血友病 A 患者 152 名		
主要評価項目	ヘムライブラ定期投与群 (A 群および B 群) の定期投与非実施群 (C 群) に対する出血頻度の抑制		
患者群	定期投与非実施 C 群 (n=18)	週 1 回定期投与 A 群 (n=36)	2 週 1 回定期投与 B 群 (n=35)
治療を要した出血 (主要評価項目)			
有効性評価期間中央値 (週) (最小値-最大値)	24.0 (14.4-25.0)	29.6 (17.3-49.6)	31.3 (7.3-50.6)
モデル年間出血頻度* (回/年) (95%信頼区間)	38.2 (22.9; 63.8)	1.5 (0.9; 2.5)	1.3 (0.8; 2.3)
定期投与非実施群に対する 減少率 (リスク比, Wald 検定; p 値)	N/A	96% (0.04, p<0.0001)	97% (0.03, p<0.0001)
年間出血頻度中央値 (回/年) (四分位範囲)	40.4 (25.3;56.7)	0.0 (0.0;2.5)	0.0 (0.0;1.9)
出血ゼロ達成患者率 (%) (95%信頼区間)	0.0 (0.0; 18.5)	55.6 (38.1; 72.1)	60 (42.1; 76.1)
出血数 0-3 達成患者率 (%) (95%信頼区間)	5.6 (0.1; 27.3)	91.7 (77.5; 98.2)	94.3 (80.8; 99.3)

治療を要した出血の年間出血頻度の個体内比較（副次的評価項目） （D 群に割り付けられた患者のうち、非介入試験に参加していた患者群） n=48		
患者群 （個体内比較）	第 VIII 因子製剤による 定期補充	ヘムライブラ定期投与
有効性評価期間中央値（週） （最小値－最大値）	30.1 (5.0-45.1)	33.7 (20.1-48.6)
モデル年間出血頻度*（回/年） （95%信頼区間）	4.8 (3.2; 7.1)	1.5 (1.0; 2.3)
非介入試験での第 VIII 因子製剤 による定期補充に対する減少率 （リスク比, Wald 検定; p 値）	68% (0.32, p< 0.0001)	
年間出血頻度中央値（回/年） （四分位範囲）	1.8 (0.0; 7.6)	0.0 (0.0; 2.1)
出血ゼロ達成患者率（%） （95%信頼区間）	39.6 (25.8; 54.7)	54.2 (39.2; 68.6)
出血数 0-3 達成患者率（%） （95%信頼区間）	72.9 (58.2; 84.7)	91.7 (80.0; 97.7)

*負の二項回帰モデルに基づく結果

HAVEN 4 試験（NCT03020160） WFH 発表内容概要

試験概要	ヘムライブラを 4 週に 1 回の頻度で定期的に皮下投与した際の有効性、安全性および薬物動態を評価する単群オープンラベル多施設共同国際第 III 相臨床試験
対象患者	試験開始前に第 VIII 因子製剤もしくはバイパス止血製剤による出血時止血療法または定期投与を受けていた、血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビター保有/非保有の 12 歳以上の血友病 A 患者 48 名
主要評価項目	ヘムライブラ定期投与による出血頻度
患者群	4 週 1 回のヘムライブラ定期投与（n=48） うち、有効性評価対象（n=41）
治療を要した出血	
モデル年間出血頻度（回/年） （95%信頼区間）	2.4 (1.4; 4.3)
年間出血頻度中央値（回/年） （四分位範囲）	0.0 (0.0; 2.1)
出血ゼロ達成患者率（%） （95%信頼区間）	56.1 (39.7; 71.5)
出血数 0-3 達成患者率（%） （95%信頼区間）	90.2 (76.9; 97.3)

上記本文中に記載された製品名は、法律により保護されています。

以上