



2018年12月4日

各 位

ヘムライブラ®の小児のインヒビター保有の血友病Aに対する 第III相国際共同治験 HAVEN 2 試験の主要解析結果を 米国血液学会総会 (ASH) 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、小児のインヒビター保有の血友病Aに対する第III相国際共同治験である HAVEN 2 試験（NCT02795767）の主要解析結果を、米国・サンディエゴで開催中の第60回米国血液学会総会（the American Society of Hematology：ASH）（12月1-4日）にて、口頭発表いたしました。本発表には、ヘムライブラの週1回投与における追加フォローアップ期間11カ月（中央値）のデータに加え、新規データとして2週に1回および4週に1回投与での成績が含まれ、それぞれにおいて良好な出血リスクのコントロールを示しました。

上席執行役員プロジェクト・ライフサイクルマネジメント共同ユニット長の伊東 康は「小児の血友病Aの方々では、出血リスクのコントロールがより重要です。12歳未満のインヒビター保有の方々に対し、ヘムライブラのより長期間にわたる良好なデータが示されたことを大変嬉しく思います」と述べるとともに、「ヘムライブラは50カ国以上で承認されています。今回のデータにより、治療選択肢が限られるインヒビター保有の血友病Aの治療にさらなる貢献が果たせることを願っています」と語っています。

HAVEN 2 試験

概要： HAVEN 2 試験は、血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する12歳未満の血友病A患者を対象に、ヘムライブラを週1回、2週に1回または4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オープンラベル多施設共同国際第III相臨床試験です。本主要解析における有効性の評価は、血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する12歳未満の血友病A患者85名（ヘムライブラ週1回投与65名、同2週に1回投与10名、同4週に1回投与10名）を対象にしています。なお、観察期間中央値（範囲）は、A群58週（17.9-92.6週）、B群21.3週（18.6-24.1週）、C群19.9週（8.9-24.1週）でした。

試験デザイン： n=85

- 各群の投与内容は以下のとおり。

A 群 (n=65)	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=10)	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=10)	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週間に1回の頻度で定期投与

- ・ なお、ヘムライブラの週1回定期投与群（A群）においては、バイパス製剤による定期治療を受けていた患者（n=15）およびバイパス製剤によるオンデマンド治療を受けていた患者（n=3）について、ヘムライブラの週1回定期投与との個体内比較を実施しました。

主な結果：

A群		
	年間出血頻度（回/年） （95%信頼区間）	年間出血頻度中央値 （回/年）（四分位範囲）
治療を要した出血 （主要評価項目）	0.3 (0.17; 0.50)	0.0 (0.00; 0.00)
全出血	3.2 (1.94; 5.22)	0.6 (0.00; 2.92)
治療を要した特発性出血	0.0 (0.01; 0.10)	0.0 (0.00; 0.00)
治療を要した関節出血	0.2 (0.08; 0.29)	0.0 (0.00; 0.00)
治療を要した標的関節出血	推定不可能	0.0 (0.00; 0.00)

治療を要した出血		
	B群	C群
年間出血頻度（回/年） （95%信頼区間）	0.2 (0.03; 1.72)	2.2 (0.69; 6.81)
年間出血頻度中央値 （回/年）（四分位範囲）	0.0 (0.00; 0.00)	0.0 (0.00; 3.26)
出血が認められなかった 患者の割合 （95%信頼区間）	90.0% (55.5; 99.7)	60.0% (26.2; 87.8)
出血回数が 1-3回であった患者の割合 （95%信頼区間）	10.0% (0.3; 44.5)	40.0% (12.2; 73.8)

- ・ A群において、治療を要した出血が認められなかった患者の割合は76.9%（95%信頼区間：64.8; 86.5）であり、出血回数が1-3回であった患者の割合は23.1%でした。
- ・ A群において、バイパス製剤による定期治療を受けていた患者（n=15）およびバイパス製剤によるオンデマンド治療を受けていた患者（n=3）の個体内比較を実施したところ、ヘムライブラの週1回定期投与により、治療を要した出血の頻度が99%（95%信頼区間：97.7; 99.4）減少しました。
- ・ 10%以上の患者で確認された有害事象は、感冒様症状（鼻咽頭炎）（37.5%）、注射部位反応

(29.5%)、発熱 (23.9%)、上気道感染 (23.9%)、咳 (23.9%)、下痢 (15.9%)、嘔吐 (15.9%)、頭痛 (14.8%)、挫傷 (12.5%)、転倒 (12.5%)、インフルエンザ (10.2%) でした。

- 血栓性微小血管症 (TMA) および血栓事象については認められませんでした。
- ヘムライブラに対する抗薬物抗体 (ADA) の発現が 4 名で認められました。このうち 2 名では、ヘムライブラの血中濃度が低下し、中和活性を有すると考えられる ADA の発現が示唆されました。既に報告されている通り、この 2 名のうち 1 名では、ヘムライブラの効果の減弱がみられ、治療中止に至っています。もう 1 名の患者においては、データカットオフ時点で出血はみられておりません。

なお、同じく ASH において、中外製薬主導で実施した第 VIII 因子製剤未治療の乳児を含むインヒビター非保有の血友病 A 患者 (12 歳未満) を対象にヘムライブラの 2 週に 1 回または 4 週に 1 回の皮下投与による有効性、安全性および薬物動態を評価する HOHOEMI 試験 (国内試験) のポスター発表も行いました。

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