



2017年6月26日

各位

## エミシズマブ、国際血栓止血学会（ISTH）における 2本の第III相国際共同治験の成績の発表について

[中外製薬株式会社](#)（本社：東京、代表取締役会長 CEO：永山 治）は、開発中のバイスペシフィック抗体エミシズマブ（ACE910）について、第III相国際共同治験である HAVEN 1 試験（NCT02622321）の結果および HAVEN 2 試験（NCT02795767）の中間解析結果を、ドイツ・ベルリンで開催される第26回国際血栓止血学会（ISTH：International Society on Thrombosis and Haemostasis, 7月8日－13日）にて7月10日に発表いたします。両試験は、いずれもインヒビター保有の血友病A患者さんに対するもので、それぞれ青年期／成人、小児を対象としています。

### **HAVEN 1 試験**

**概要：**血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する青年期から成人（12歳以上）の血友病A患者さんを対象に、エミシズマブを週1回24週以上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

#### **試験デザイン：n=109**

- 試験開始前にバイパス止血剤による出血時止血療法を受けていた患者群を2:1でA群またはB群にランダム化
  - A群（n=35）：エミシズマブを週1回定期投与
  - B群（n=18）：バイパス剤による出血時止血療法のみ継続
- 試験開始前に出血傾向の抑制のためバイパス剤の定期輸注を受けていた患者群
  - C群（n=49）：エミシズマブを週1回定期投与
- 試験開始前に先行する非介入試験（BH29768）にて、バイパス剤による出血時止血療法または定期輸注を受けていたものの、上記の群に登録されなかった患者群
  - D群：エミシズマブを週1回定期投与

試験実施中に突発的出血が発生した場合、バイパス剤による止血療法が許容される

## 主な結果：

- ・ エミシズマブ定期投与群（A 群）において、定期投与非実施群（B 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 87%減少（リスク比：risk rate [RR] = 0.13,  $p < 0.0001$ ）し、統計学的に有意な出血頻度の減少が認められた。また、すべての副次的評価項目においても出血頻度の減少が認められた。

### 【主な副次的評価項目と出血頻度減少率】

全出血（治療を要した出血および必要としなかった出血）：

80% (RR=0.20,  $p < 0.0001$ )

治療を要した特発性出血： 92% (RR=0.08,  $p \leq 0.0001$ )

治療を要した関節出血： 89% (RR=0.11,  $p = 0.0050$ )

治療を要した標的関節出血： 95% (RR=0.05,  $p = 0.0002$ )

- ・ エミシズマブ定期投与群（A 群）において、観察期間中央値 31 週時点で、62.9%の患者さんが治療を要した出血ゼロを達成した（B 群においては 5.6%）。
- ・ エミシズマブの定期投与により、投与 25 週時の健康に関連する生活の質（HRQoL）が統計学的に有意に改善された（A 群 vs.B 群）。
- ・ エミシズマブの定期投与により、試験開始前に出血傾向の抑制のためバイパス製剤の定期輸注を受けていた群（C 群）のうち、先行する非介入試験に参加していた患者群（ $n=24$ ）において、非介入試験（エミシズマブ非投与）時との個体内比較により、治療を要した出血の頻度が 79%（RR=0.21,  $p = 0.0003$ ）減少した。
- ・ 5%以上の患者で確認された有害事象は、注射部位反応、頭痛、疲労、上気道感染、関節痛であった。
- ・ 血栓塞栓関連事象 2 例と血栓性微小血管症 3 例（うち 1 例はデータカットオフ後発生）が認められた。いずれもエミシズマブ投与下で出血時に活性型プロトロンビン複合体製剤を高用量反復投与した事例であった。

## HAVEN 2 試験

**概要：** 血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する小児の血友病 A 患者さんを対象に、エミシズマブを週 1 回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

### 中間解析概要：

- ・ 血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有し、バイパス製剤による治療歴を有する小児（12 歳未満）の血友病 A 患者さん 19 名のデータを評価。観察期間中央値は 12 週

主な中間解析結果：

- ・ エミシズマブの定期投与により、19名中1名のみ治療を要した出血が認められた。また、19名全員が関節出血および筋肉内出血ゼロを達成した。
- ・ エミシズマブの定期投与により、先行する非介入試験に参加していた患者群（n=8）全例において治療を要した出血頻度がゼロを達成し、非介入試験（エミシズマブ非投与）時との個体内比較で100%の減少となった。非介入試験において、8名の年間出血頻度の範囲は0～34.24回であり、1名はバイパス製剤による出血時止血療法、7名は出血傾向抑制のためバイパス製剤の定期輸注を受けていた。
- ・ 薬物動態の比較に基づき、エミシズマブの小児における用法・用量は、青年期および成人の用法・用量と同一が適切であると示唆された。
- ・ 最も多く確認された有害事象は、軽度の注射部位反応および感冒様症状（鼻咽頭炎）であった。

HAVEN 1 試験（NCT02622321） ISTH 発表内容概要

試験概要	エミシズマブを週1回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	血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する青年期から成人（12歳以上）の血友病A患者さんで、試験開始前にバイパス製剤による出血時止血療法もしくは出血傾向の抑制を目的とした定期輸注を受けていた患者さん109名	
主要評価項目	エミシズマブ定期投与群（A群）の、定期投与非実施群（B群）に対する出血頻度の抑制	
患者群	定期投与非実施 B群（n=18）	エミシズマブ定期投与 A群（n=35）
治療を要した出血（主要評価項目）		
年間出血頻度*（回/年） （95%信頼区間）	23.3 （12.33; 43.89）	2.9 （1.69; 5.02）
減少率 （RR, p 値）	87% （RR= 0.13, p< 0.0001）	
年間出血頻度中央値（回/年） （四分位範囲）	18.8 （12.97; 35.08）	0.0 （0.00; 3.73）
出血ゼロ達成患者率（%） （95%信頼区間）	5.6 （0.1; 27.3）	62.9 （44.9; 78.5）

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） （C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=24		
患者群 （個体内比較）	バイパス製剤による 定期輸注	エミシズマブ定期投与
年間出血頻度*（回/年） （95%信頼区間）	15.7 （11.08; 22.29）	3.3 （1.33; 8.08）
減少率 （RR, p 値）	79% （RR= 0.21、p= 0.0003）	
年間出血頻度中央値（回/年） （四分位範囲）	12.0 [5.73; 24.22]	0.0[0.00; 2.23]
出血ゼロ達成患者率（%）	12.5 （2.7; 32.4）	70.8 （48.9; 87.4）

\*負の二項回帰モデルに基づく結果

以上