



2022年7月12日

各位

## 後天性血友病 A に対するヘムライブラの国内第 III 相臨床試験 (AGEHA 試験) の主要解析結果を国際血栓止血学会で発表

- ・ 後天性血友病 A に対する用法・用量及び投与終了基準のもと、本疾患に対するヘムライブラの良好なリスク・ベネフィットバランスが示唆された
- ・ 本データに基づき、本年 6 月にヘムライブラの後天性血友病 A に対する国内適応追加承認を取得

中外製薬株式会社（本社：東京、代表取締役社長 CEO：奥田 修）は、当社創製の抗血液凝固第 IXa/X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体 血液凝固第 VIII 因子機能代替製剤ヘムライブラ® [一般名：エミシズマブ（遺伝子組換え）] について、後天性血友病 A を対象に実施した国内第 III 相臨床試験（AGEHA 試験）の主要解析結果が、英国・ロンドンで開催中の第 30 回国際血栓止血学会（ISTH：International Society on Thrombosis and Haemostasis）において、7 月 11 日（現地時間）に発表されたことをご知らせいたします。ヘムライブラは、本データに基づき、「後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制」に対し、6 月 20 日に国内で適応追加の承認を取得しています。

代表取締役社長 CEO の奥田 修は、「AGEHA 試験は、ヘムライブラの後天性血友病 A における初めての前向き臨床試験です。出血コントロールの手段が限られてきた同疾患に新たなエビデンスを提供し、国内における承認を基礎づける根拠となりました。本試験によりヘムライブラの後天性血友病 A における出血抑制効果が示唆されるとともに、皮下投与による投与方法が患者さんの治療負担の軽減につながりうるものと評価されたことを嬉しく思います」と述べるとともに、「独自の抗体エンジニアリング技術を駆使して生み出されたヘムライブラは、血友病 A 治療のパラダイムシフトを目指した中外製薬の挑戦の結晶です。引き続き、独自のサイエンス力と技術力を核に、患者さんに真に必要なとされる医薬品の創出に向け、イノベーションを徹底的に追求していきます」と語っています。

AGEHA 試験は、後天性血友病 A を対象にヘムライブラを皮下投与した際の安全性、有効性、薬物動態および薬力学を検討する、複数コホートよりなる多施設共同単群国内第 III 相臨床試験です。主要解析には、登録時点で免疫抑制療法を開始予定又は実施中の後天性血友病 A の成人 12 例（コホート 1）が含まれました。参加者は 1 日目に 6mg/kg（体重）、2 日目に 3mg/kg（体重）を皮下投与、8 日目から 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与されました。本試験では、ヘムライブラの投与終了基準が設定されました。第 VIII 因子活性が 50IU/dL 超であることが確認され、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与から 72 時間超が経過していた場合に本剤の投与を終了することとされました。

ヘムライブラ投与後の有効性評価期間（期間中央値 44.5 日、範囲：8-208 日）において、治療を要した出血が 12 例中 2 例（16.7%）で認められ、すべての参加者で治療を要する大出血は認められませんでした。年間出血率は以下の通りでした。

【AGEHA 試験 年間出血率】

有効性評価期間	ヘムライブラ投与前*	ヘムライブラ投与後**
治療を要した出血（回/年）	35.6 (24.91-49.42)	3.2 (0.69-9.01)
大出血（回/年）	66.4 (51.41-84.44)	0.0 (NA-3.69)
全出血（回/年）	77.0 (60.80-96.27)	6.9 (2.76-14.30)

\*評価期間中央値：68.0 日（範囲：17-168 日）

\*\*評価期間中央値：44.5 日（範囲：8-208 日）

有害事象の総数は 78 件であり、12 例中全例で認められました。4 例で重篤な有害事象が認められ、いずれも治験薬との関連性は認められませんでした。ヘムライブラに関連する有害事象は、12 例中 3 例（25%）で認められました。そのうち 1 例では無症候性の深部静脈血栓症が認められましたが、発見から 1 週間後に消失が確認されました。なお、新たな安全性シグナルは確認されませんでした。

### ヘムライブラについて

ヘムライブラは、当社独自の抗体エンジニアリング技術を用いて創製されたバイスペシフィック抗体です。本剤は活性型第 IX 因子と第 X 因子に結合し、活性型第 IX 因子による第 X 因子の活性化反応を促進することで、血友病 A で欠損または機能異常を来している第 VIII 因子の補因子機能を代替します<sup>1,2</sup>。本剤は、2017 年 11 月に米国食品医薬品局（FDA）より血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する成人および小児の血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）における予防投与療法に対し世界で初めて承認されました。本邦では、2018 年 3 月に承認され、その後、インヒビター非保有の先天性血友病 A に対しても適応が拡大されています。現在、インヒビター保有・非保有の先天性血友病 A に対して、あわせて世界 110 カ国以上で承認されています。

### 後天性血友病 A について

後天性血友病 A は後天的に血液凝固第 VIII 因子に対する阻害物質（インヒビター）が出現し、その結果、第 VIII 因子活性が著しく低下して、突発的な皮下出血や筋肉内出血などの出血症状を呈する疾患であり、重篤な出血もまれではありません。その本態は膠原病や悪性腫瘍、分娩などを背景に第 VIII 因子に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患です<sup>3,4</sup>。

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。

出典：

1. Kitazawa, et al. Nature Medicine 2012; 18(10): 1570
2. Sampei, et al. PLoS ONE 2013; 8(2): e57479

3. Franchini M, Veneri D. Acquired coagulation inhibitor-associated bleeding disorders: an update. *Hematology* 2005;10:443-9.
4. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:331-54.

以上