

ヘムライブラ®皮下注 30, 60, 90, 105, 150mg

製品概要

中外製薬株式会社
ヘムライブラ ライフサイクルリーダー
茂木 洋

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。

実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

また、投資家・報道関係者向けの「血友病A治療薬 ヘムライブラ説明会」（2018年6月1日実施）用に作成したものであり、広く一般向けに作成したものではありません。本資料の転送・コピーなどはお控えください。

製品概要

薬効分類名： 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

製品名/
一般名

ヘムライブラ®皮下注

HEMLIBRA®

エミシズマブ(遺伝子組換え)注

30mg
60mg
90mg
105mg
150mg

包装

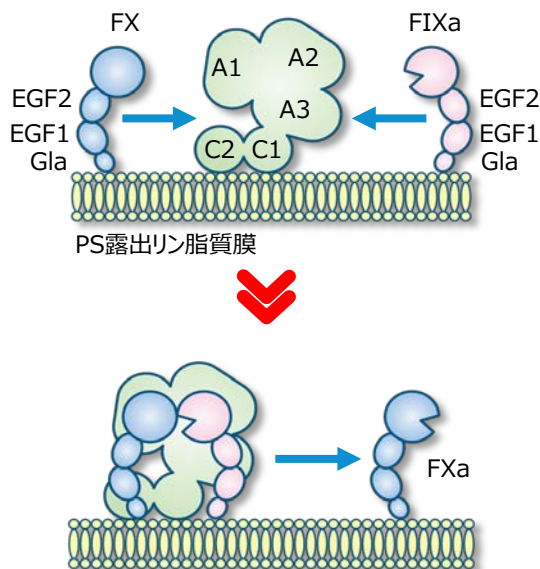


ヘムライブラの特性

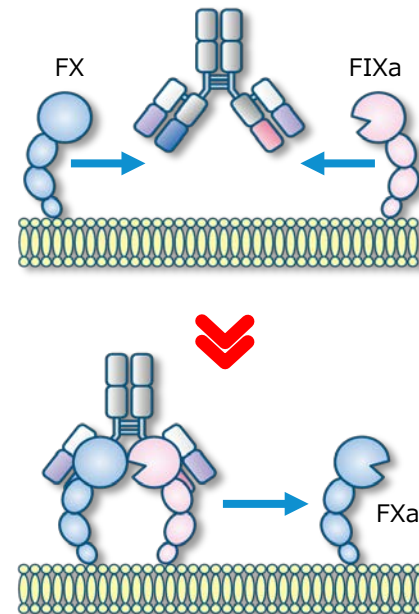
- 中外製薬創製の二重特異性（バイスペシフィック）抗体製剤
- 活性型血液凝固第IX因子（FIXa）と血液凝固第X因子（FX）の双方に結合して、リン脂質膜上で両因子を適切な位置関係に保持することで、FVIIIaの補因子機能を代替し、その下流の血液凝固反応を促進すると考えられます。

FVIIIa及びヘムライブラの補因子活性（イメージ図）

FVIIIa

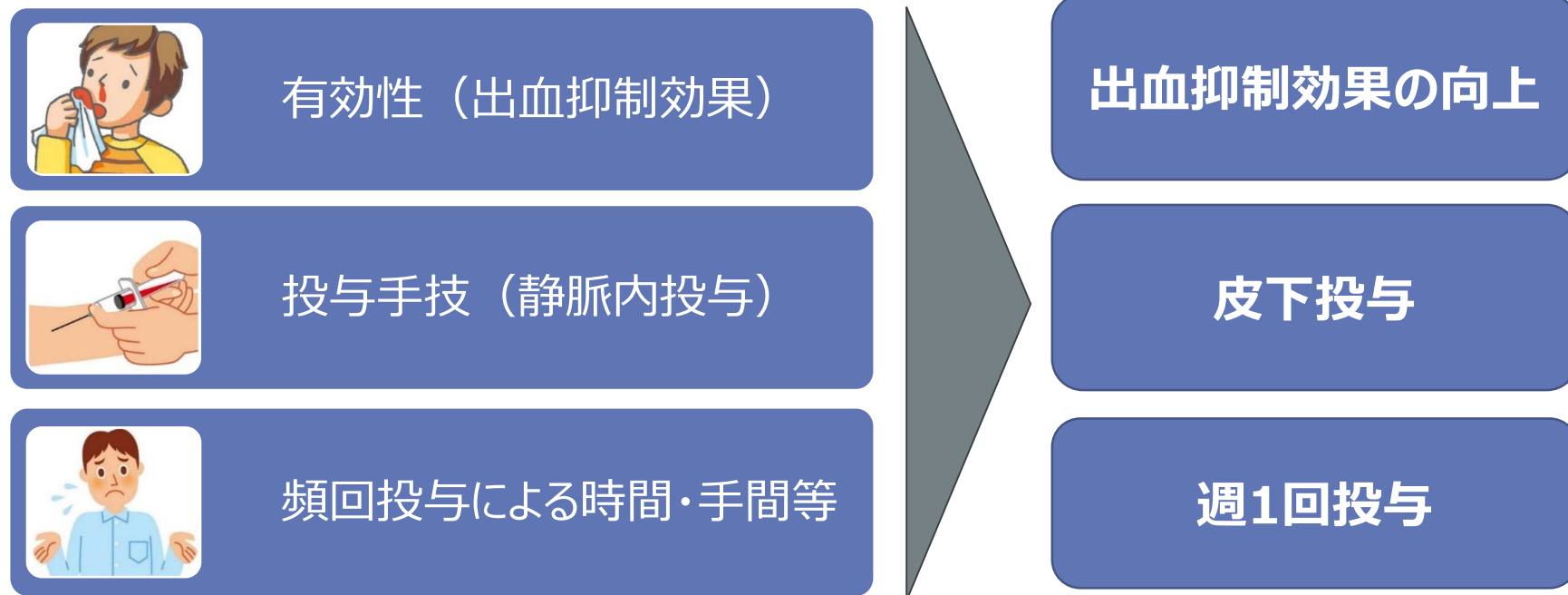


ヘムライブラ



ヘムライブラが目指す治療への貢献

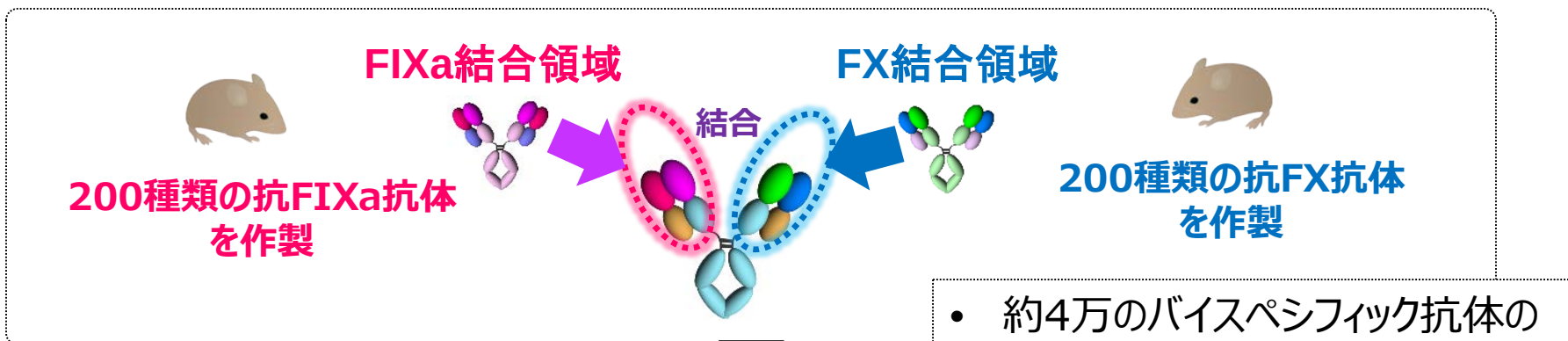
インヒビター保有の血友病Aにおけるアンメットメディカルニーズに対応



ヘムライブラ：開発の経緯①

富士御殿場研究所での創製

リード抗体の同定



- 約4万のバイスペシフィック抗体のスクリーニングを行い、リード抗体を取得
- 2,000以上の改変抗体を検討

抗体の多面的最適化

- ✓ FVIIIa機能代替活性の向上
- ✓ 体内動態の改善（血中半減期の延長）
- ✓ 物理化学的特性の改良
- ✓ 免疫原性の低減
- ✓ 抗体の生産効率の向上

Sampei et al. PLoS One 8 e57479 (2013)

ヘムライブラの同定: ヒト化抗FIXa / X asymmetric バイスペシフィックIgG₄

ヘムライブラ : 開発の経緯 ②



- 富士御殿場研究所での研究・創製（2001年～）
- 国内臨床開発推進（2012年～） : FIHからPoC取得まで（Ph1、Ph1/2）
 - 国内Ph1試験結果に基づく米国BTD取得（2015年9月）
- ロシュ社と共同でグローバル開発開始（2014年7月～）
 - グローバルPh3試験（HAVEN 1～HAVEN 4）実施
- 欧・米・日でインヒビター保有血友病A 同時期申請実施（2017年6～7月）
 - 米国（優先審査）、EU（迅速審査）、日本（希少疾病用医薬品指定下で優先審査）
- 承認 : 米国（2017年11月）、欧州（2018年2月）
日本（2018年3月承認、5月発売）

*FIH : first in human, PoC: proof of concept, BTD: breakthrough therapy designation

ヘムライブラの効能・効果、用法・用量



効能・効果

血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する
先天性血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制

用法・用量

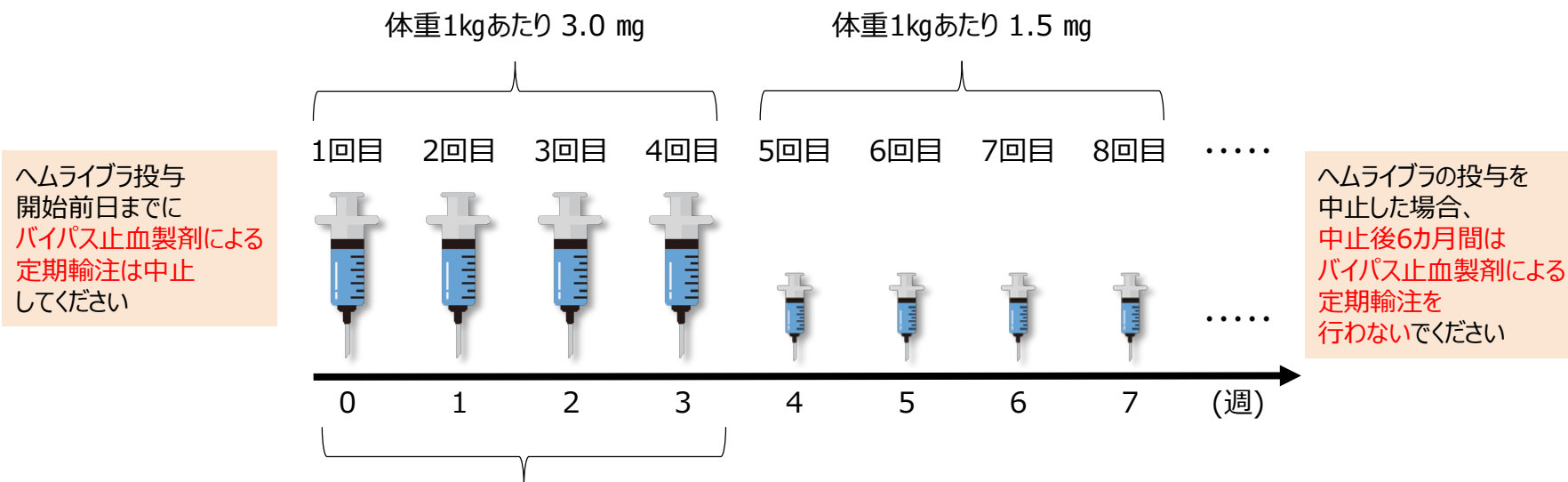
通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。

ヘムライブラ投与スケジュールと投与量

ヘムライブラ投与スケジュールのイメージ



血中濃度が定常状態となる投与開始4回目までは
ヘムライブラ導入施設における投与が望ましい



医療機関にてトレーニング後、在宅自己注射へ移行

承認条件



1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 市販直後調査を実施すること。

ヘムライブラ医薬品リスク管理計画書（RMP）概要

ヘムライブラ30mg, 60mg, 90mg, 105mg, 150mgに係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ヘムライブラ皮下注	有効成分	エミシズマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	876349

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
血栓塞栓症 （aPCCとの併用時） ----- 血栓性微小血管症 （aPCCとの併用時）	血栓塞栓症 （FVIIa/FXとの併用時） ----- 血栓性微小血管症 （FVIIa/FXとの併用時） ----- 本剤の血液凝固検査結果への影響に起因する不適切な止血管理に伴う重大な出血 ----- ショック・アナフィラキシー ----- 免疫原性	該当なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
インヒビター保有血友病A患者を対象に本剤を長期投与した際の出血抑制効果		

▼ 左記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
個別症例の収集・評価
研究報告：文献等収集及び評価
外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価
有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
インヒビター保有血友病A患者を対象とした製造販売後臨床試験（ACE002JP、BH29884、BH29992）
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
インヒビター保有血友病A患者を対象とした製造販売後臨床試験（ACE002JP）

▼ 左記に基づくリスク最小化のための活動

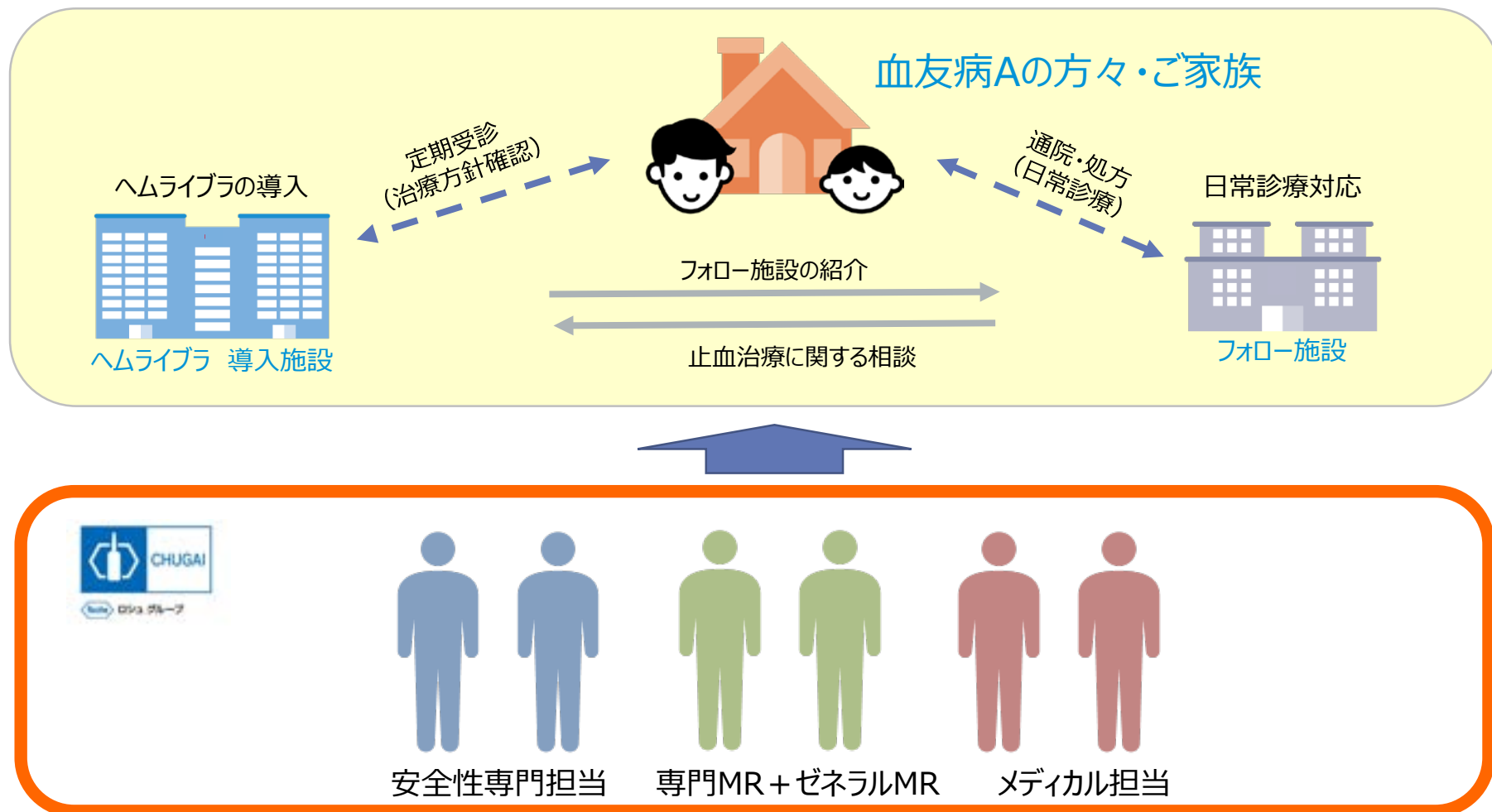
4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書の作成
患者向医薬品ガイド
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
使用条件の設定
医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
患者への情報提供（患者ハンドブック等）

※ 上記RMP概要中の略称について

- ・aPCC：活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤
- ・FVIIa/FX：乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤

ヘムライブラ適正使用推進に向けた体制

- 全国にヘムライブラの専門MRを配置し、安全性専門担当（Safety Expert）、メディカル担当（Medical Science Liaison）との連携により、安全性確保のための体制を設けています。



血友病治療の現状とヘムライブラへの期待



Nara Medical University

奈良県立医科大学
小児科学教室 教授
嶋 緑倫

利益相反状態の開示

演者氏名：嶋 緑倫

所属：公立大学法人 奈良県立医科大学

- 講演料など
ロシュ、中外製薬、バイエル薬品、バイオベラティブ・ジャパン、CSL
ベーリング、ノボ ノルディスク、バクسالタ、ファイザー
- 研究費
中外製薬、バイエル薬品、CSL ベーリング、ノボ ノルディスク、バクサ
アルタ、ファイザー

血友病に関する最古の記載

ユダヤ教の聖典 Talmud

“もし、最初の男の子が割礼により出血し、

第2子も同様であれば

第3子の割礼は行ってはいけない“

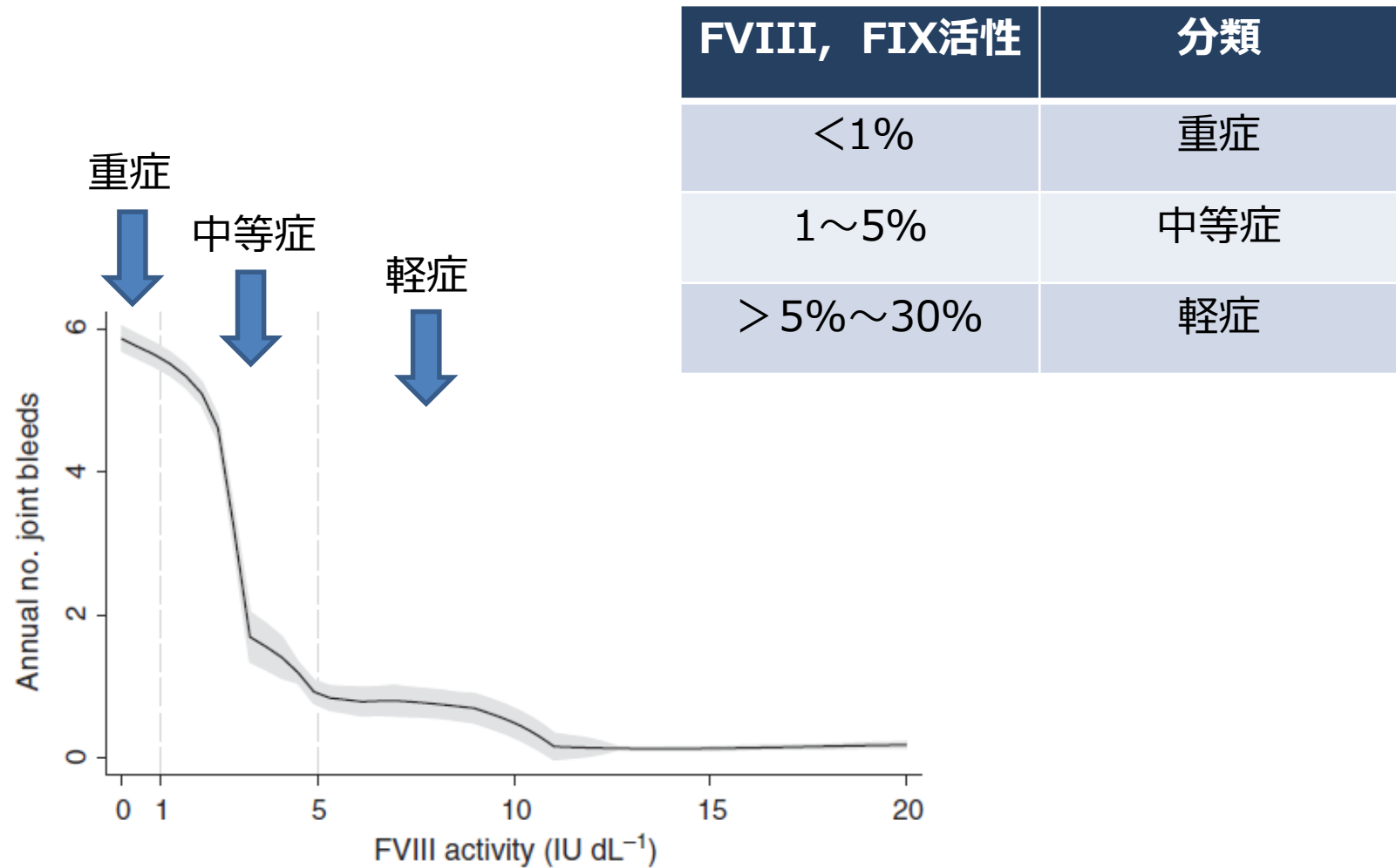
Nashim(結婚と離婚、誓約に対する作法)

わが国における先天性凝固障害症の 生存患者数、遺伝形式

疾患名	患者数	遺伝形式
血友病 A	5,326	X L R
血友病 B	1,129	X L R
血友病 A B	2	X L R
von Willebrand病	1,283	A D, A R
先天性フィブリノゲン欠乏・低下/異常症	75	A D, A R
先天性プロトロンビン欠乏・低下/異常症	7	A R
先天性第 V 因子欠乏・低下/異常症	45	A R
先天性第 VII 因子欠乏・低下/異常症	106	A R
先天性第 X 因子欠乏・低下/異常症	23	A R
先天性第 XI 因子欠乏・低下/異常症	39	A R
先天性第 XII 因子欠乏・低下/異常症	31	A R
先天性第 XIII 因子欠乏・低下/異常症	72	A R
先天性第 V・VIII 因子欠乏・低下/異常症	7	A R

XLR: X連鎖劣性遺伝, A D: 常染色体性優性遺伝, A R: 常染色体性劣性遺伝

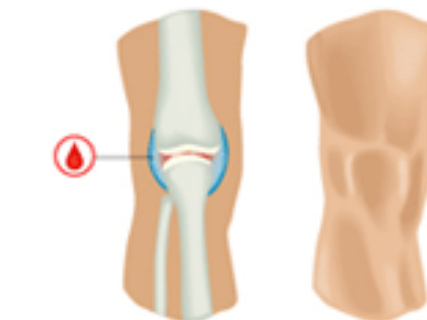
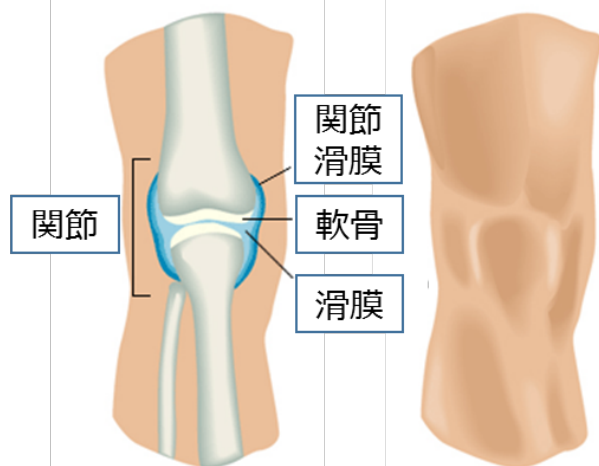
第VIII因子の活性の違いと出血回数



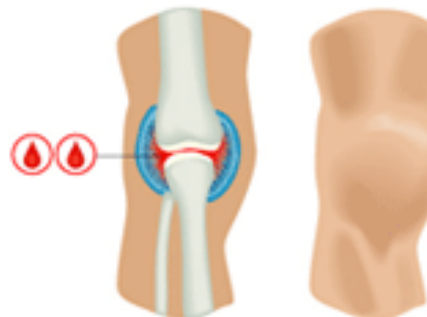
治療を要する血友病の出血部位別の出血回数

出血の種類	出血回数
関節出血	1,776 (60.8%)
筋肉出血	446 (15.3%)
皮下出血	328 (11.2%)
鼻出血	68 (2.3%)
血尿	45 (1.5%)
口腔内出血	41 (1.4%)
消化管出血	8 (0.3%)
その他	159 (5.4%)
不明	18 (0.6%)
計	2,920 (100%)

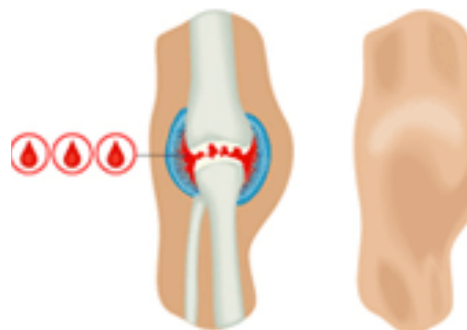
関節出血と血友病性関節症



疼痛



腫脹、熱感



浸潤
腫れ
筋肉萎縮
朝のこわばり
慢性疼痛
可動域の制限

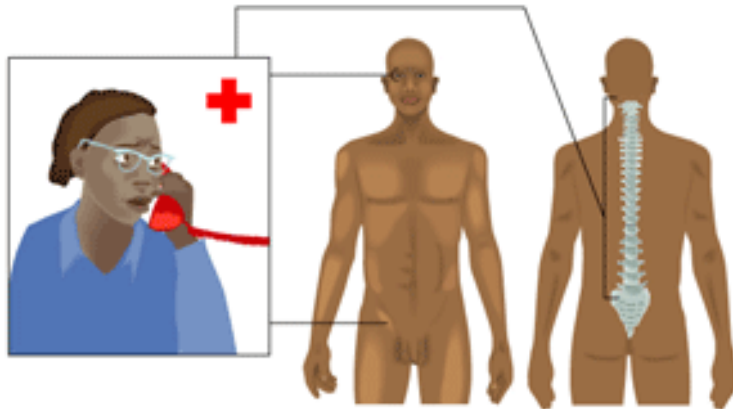
血友病の重篤な出血



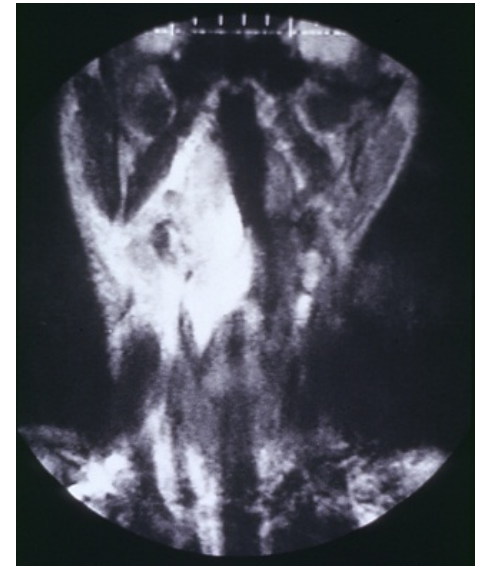
頭蓋内

頸部

腹腔内（消化管内）



脊髄



血友病の止血治療と製剤

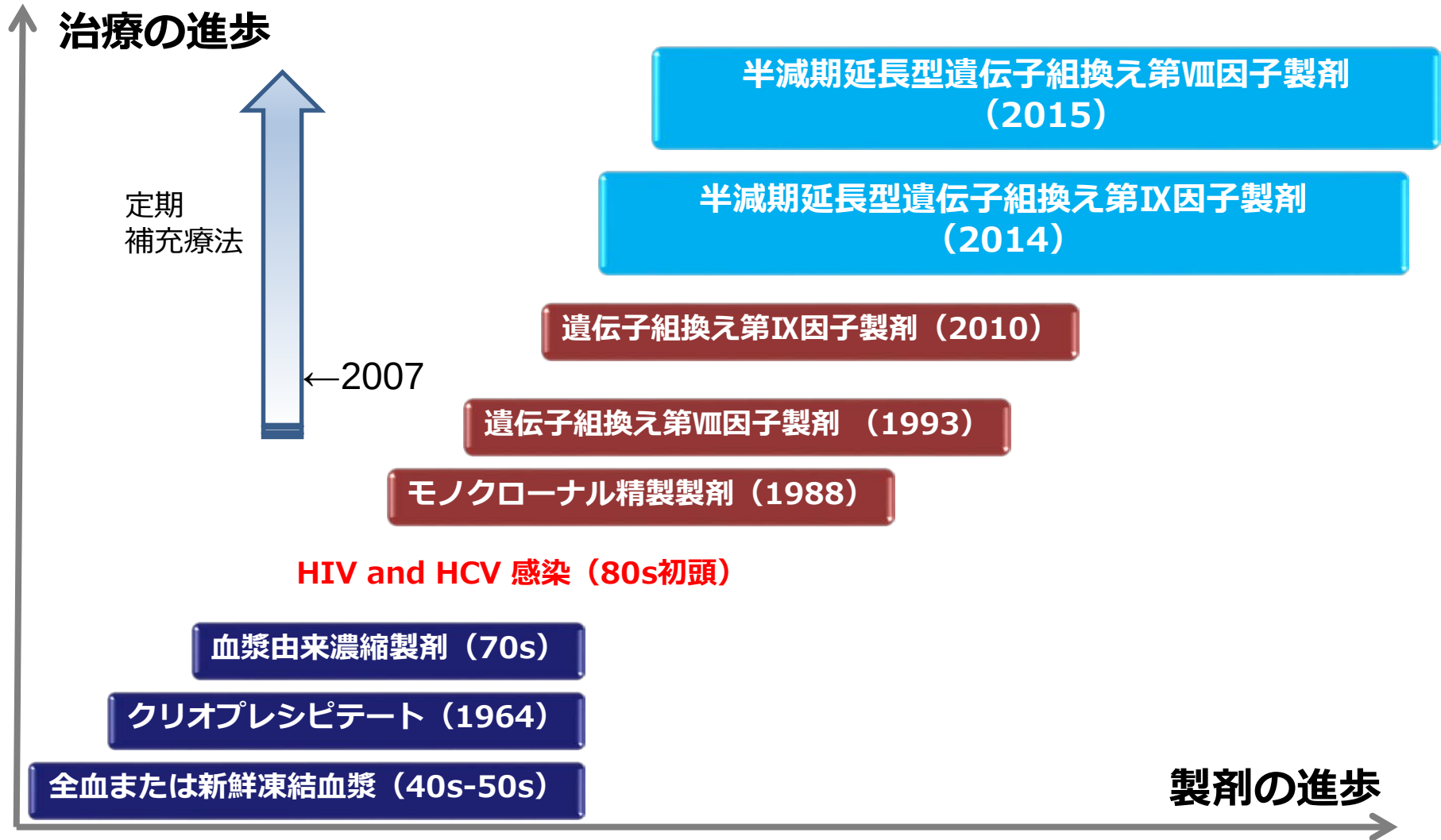
■ 補充療法

- 血友病A：第VIII因子製剤
遺伝子組換え型製剤
血漿由来製剤
- 血友病B：第IX因子製剤
遺伝子組換え型製剤
血漿由来製剤

■ その他の止血治療

- 酢酸デスマプレシン（DDAVP）
- トラネキサム酸

血友病治療の進歩

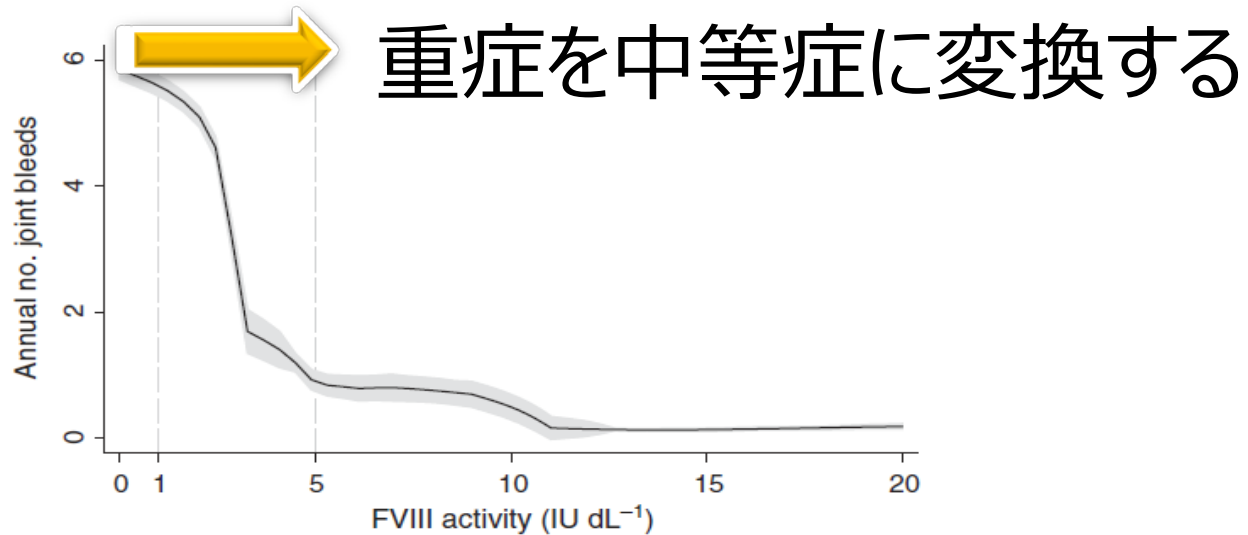


血友病治療の原則

出血時の補充療法



定期補充療法



Uijl et al. Haemophilia 2011

定期補充療法の種類

■ 1 次定期補充療法

＜2歳 または ＞ 関節内出血 1 回

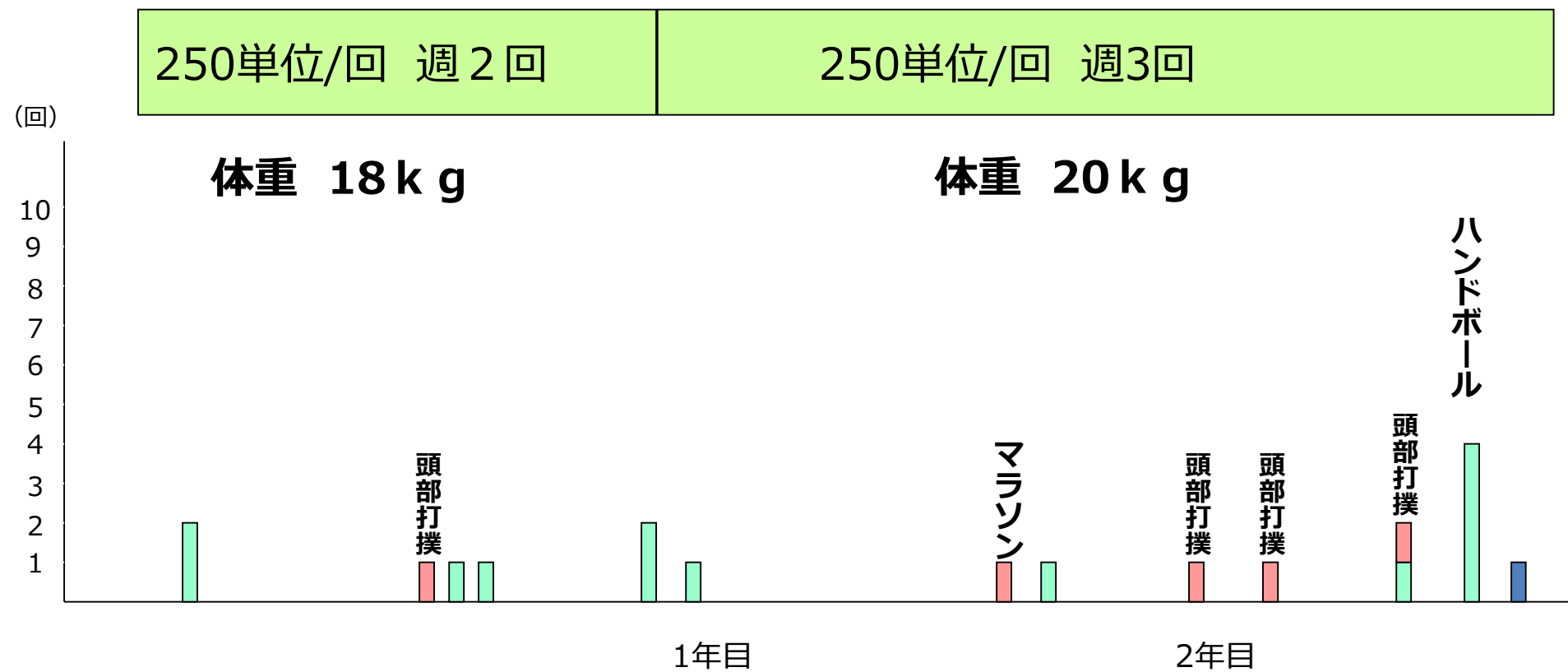
原則 重症

25-40単位/kg, 3回/週 または 隔日

■ 2 次定期補充療法

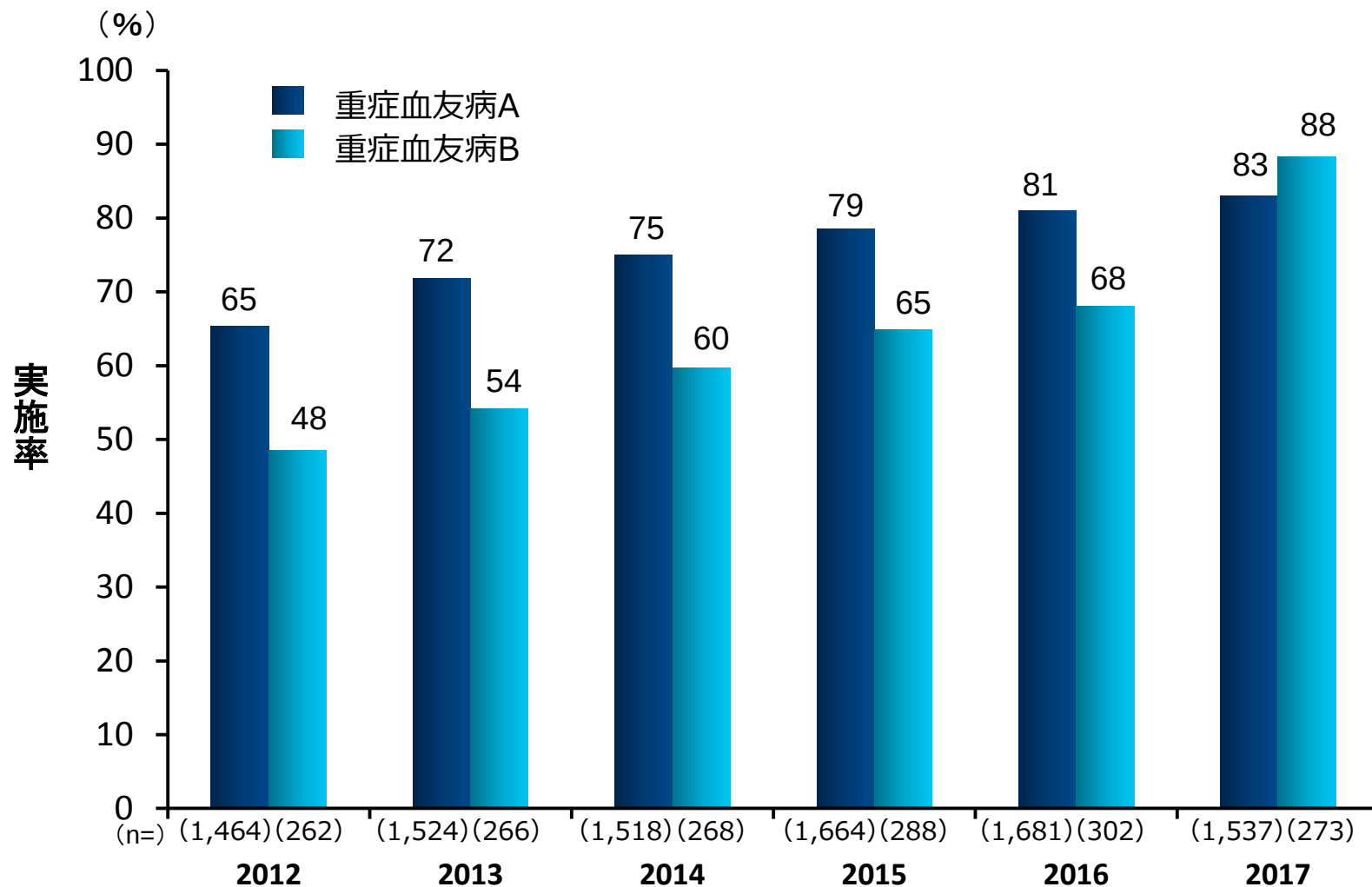
定期補充療法の種類

症例 MS
重症血友病A
開始年齢 6歳



当症例は臨床例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様の結果を示すものではありません。

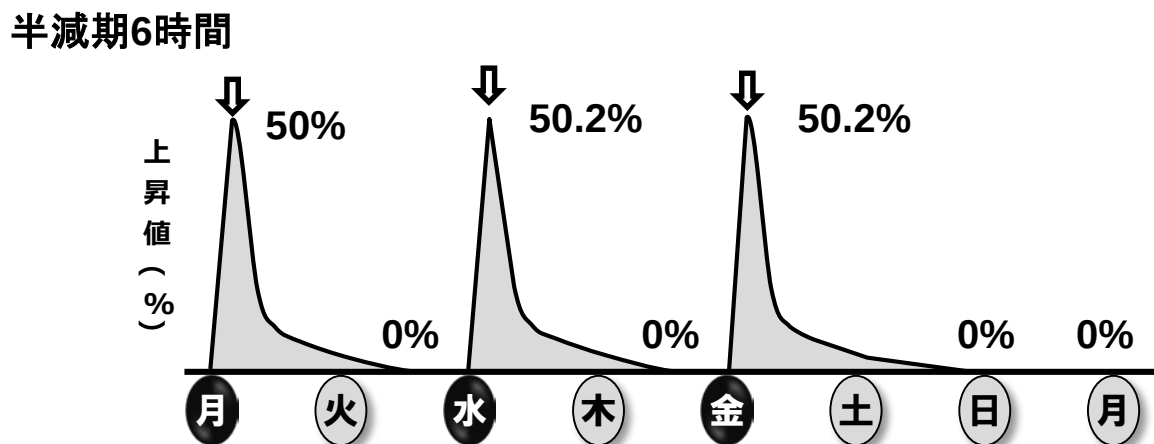
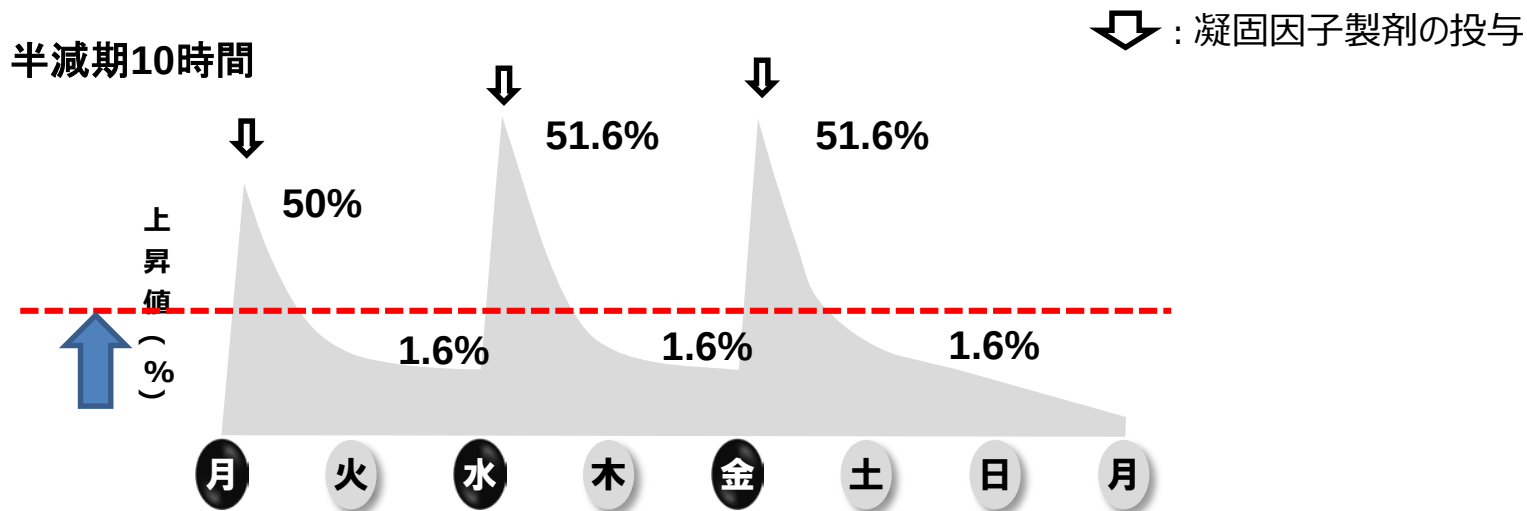
重症血友病患者における定期補充療法 実施率の推移



血友病治療におけるアンメットニーズ

- 頻回の静脈注射の必要性
- インヒビター(抗FVIII,IX同種抗体)の問題
- 血友病性関節症の進行
- 微小出血の防御
- より高い活動性(より高いトラフ)
- 医療経済のストレス

第VIII因子レベルの変化： 凝固因子製剤(25IU/kg、週3回)投与症例



出典：奈良県立医科大学 小児科学教室 症例

当症例は臨床例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様の結果を示すものではありません。 27

血友病Aインヒビターの問題

- 同種抗体：製剤中の第VIII因子や第IX因子を非自己と認識して抗体が産生
- インヒビターの力価
 - 高力価： $\geq 5\text{BU/ml}$
 - 低力価： $< 5\text{BU/ml}$
- インヒビターの反応性
 - low responder
 - high responder
 - 一過性

インヒビターが出現するとなぜ困るか？

- 標準治療である第VIII因子製剤の効果低下/喪失
- 出血の増加
- 標的関節の増加
- 関節症の急速な進行
- 身体活動性の低下
- 生活の質の低下



- 病態の悪化により患者さんの生活に大きな影響を与える
- 治療も益々困難になる

インヒビター保有血友病に対する治療

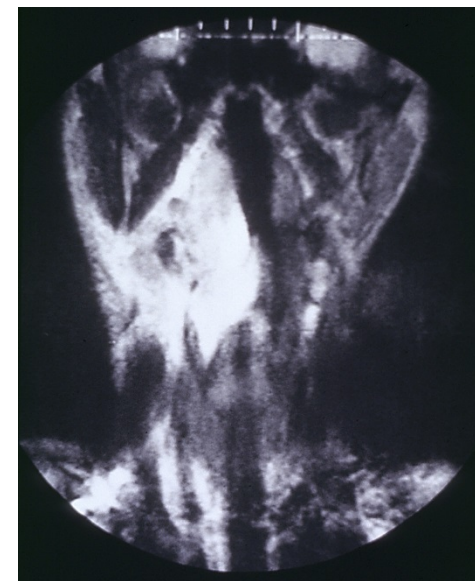
■ 急性出血時もしくは手術時の止血療法

- インヒビター中和療法 : 補充療法製剤
- バイパス止血療法 :
 - 活性型プロトロンビン複合体製剤
 - 遺伝子組換え型活性型第VII因子

■ 出血予防を目的とした治療

■ インヒビター消失を目的とした治療

- 免疫寛容導入 (ITI) 療法
 - ・免疫寛容療法の成功率はgood risk 群で約7割*
 - ・Bad risk群のインヒビターには有効な治療手段がない

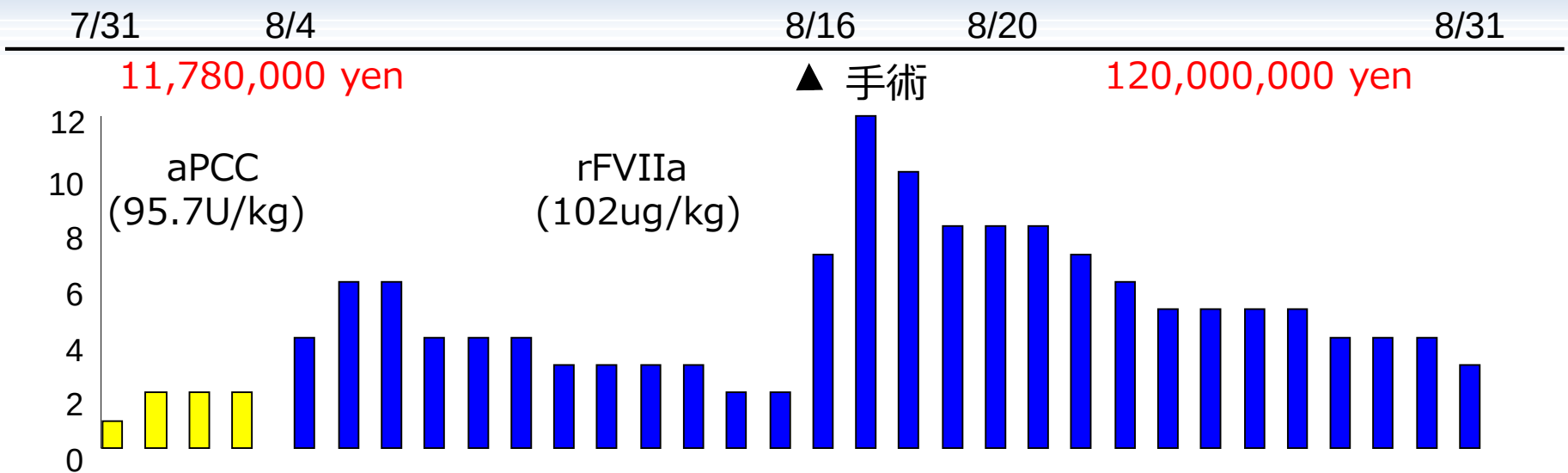


呼吸困難を呈した頸部出血の例

血友病の医療費の課題

■血友病 A

- インヒビター非保有
 - 1000単位（7万4千円/本）
 - 3 回/週：約1,000万円/年
 - 3.5 回/週：約1,200万円/年
 - 2000単位
 - 3 回/週：約2,100万円/年
 - 3.5 回/週：約2,500万円/年
- インヒビター保有
 - 約6,000万～1億円/年



インヒターハイレスポンダーにおける6つの外傷性骨折

出典：奈良県立医科大学 小児科学教室 症例

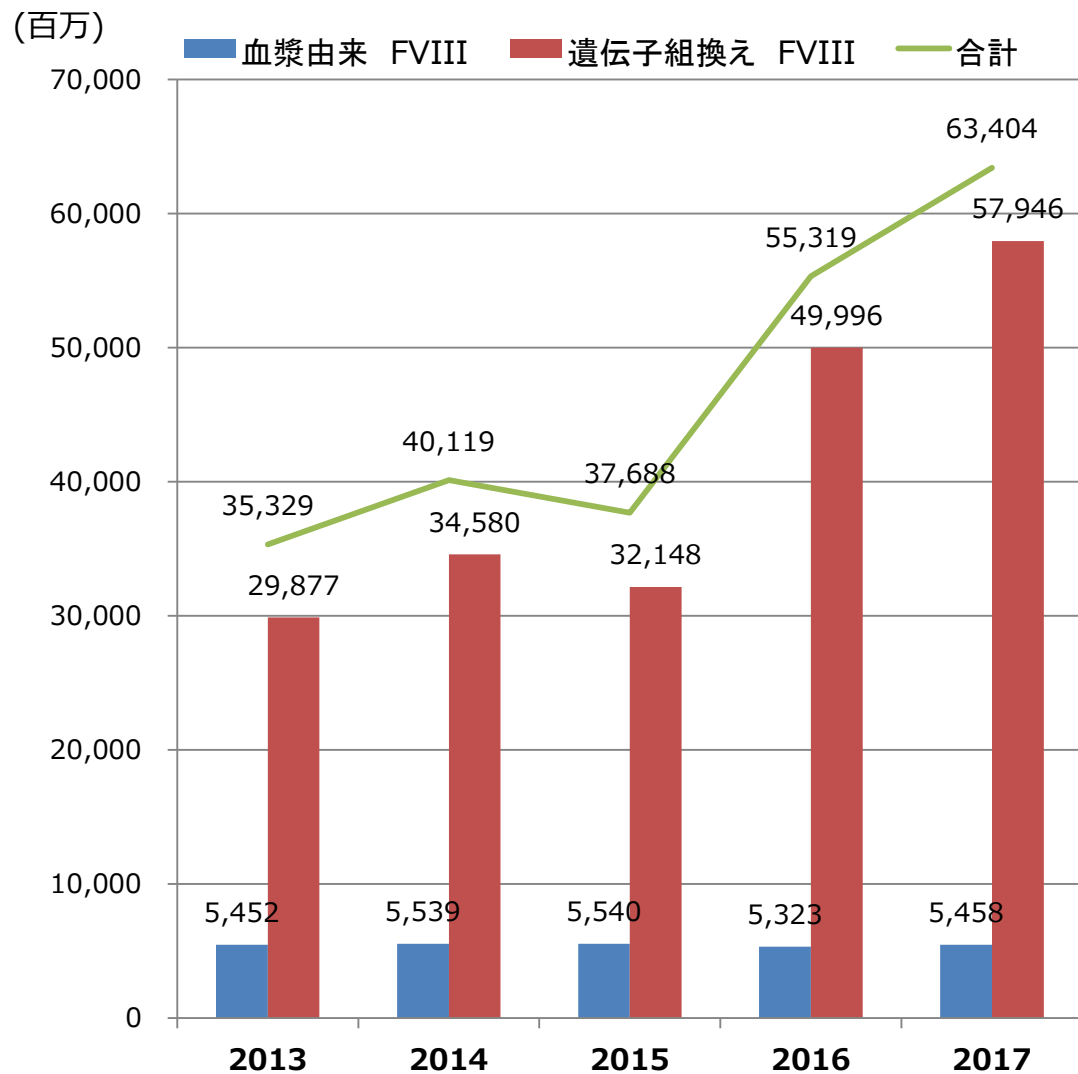
当症例は臨床例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様の結果を示すものではありません。

2016年度高額医療費ベスト10

順位	主傷病名	医療費/月
1	フォンウィルブランド病	106,941,690
2	血友病A	102,379,460
3	血友病A	70,229,710
4	血友病A	50,427,470
5	血友病A	49,941,080
6	血友病A	45,902,330
7	血友病A	41,049,330
8	血友病A	41,049,330
9	血友病A	40,780,090
10	血友病A	37,268,590

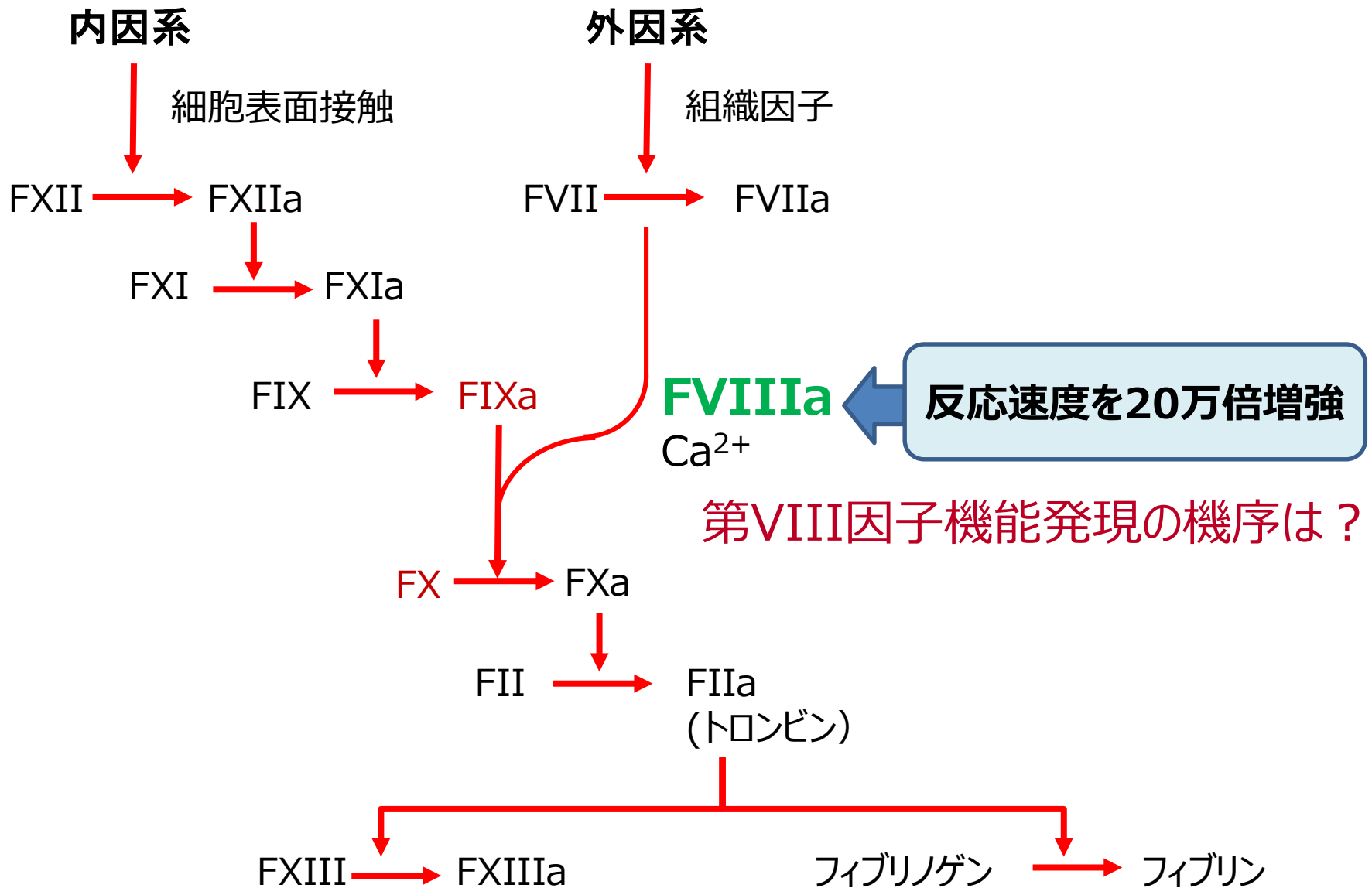
上位100位：血友病A 23件、血友病B 6件、心疾患 47件

第VIII因子製剤総費用(2013年～2017年)

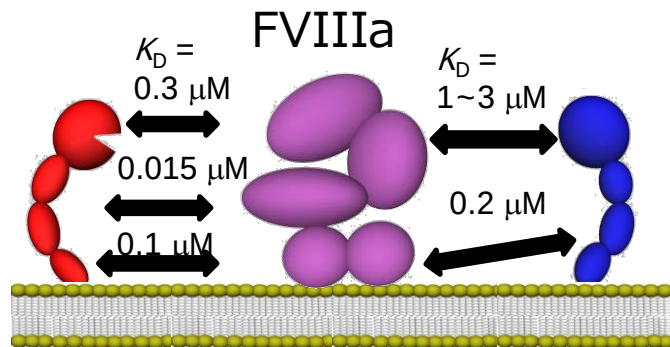


634億円/年+a

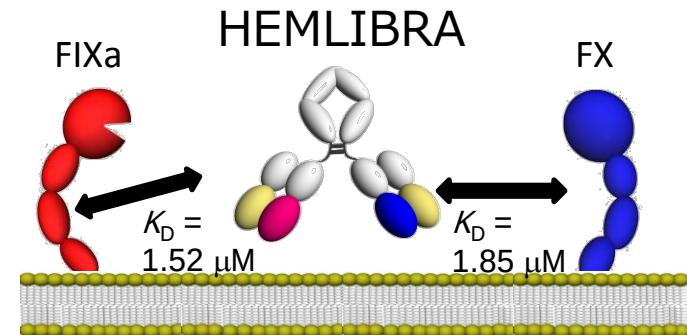
血液凝固のカスケード



第VIII因子(FVIIIa)の機能とFVIIIa代替 バイスペシフィック抗体のコンセプト



イメージ図



イメージ図

FVIIIa代替バイスペシフィック抗体のメリット

- 皮下投与が可能
- 長時間作用
- インヒビター保有例にも有効
- 第VIII因子に対するインヒビターの発生はない

ヘムライブラの開発(インヒビター保有血友病A)



中外製薬
抗体改変技術

2003年



奈良県立医科大学
FⅧ機能代替
血友病治療
臨床試験経験

2012年 Phase 1 : 健康人 (日本、中外製薬)

2013年 Phase1/2 : 血友病A患者 (日本、中外製薬)

2015年 Phase 3 (国際共同治験 : ロシュ、ジェネンテック、中外製薬)

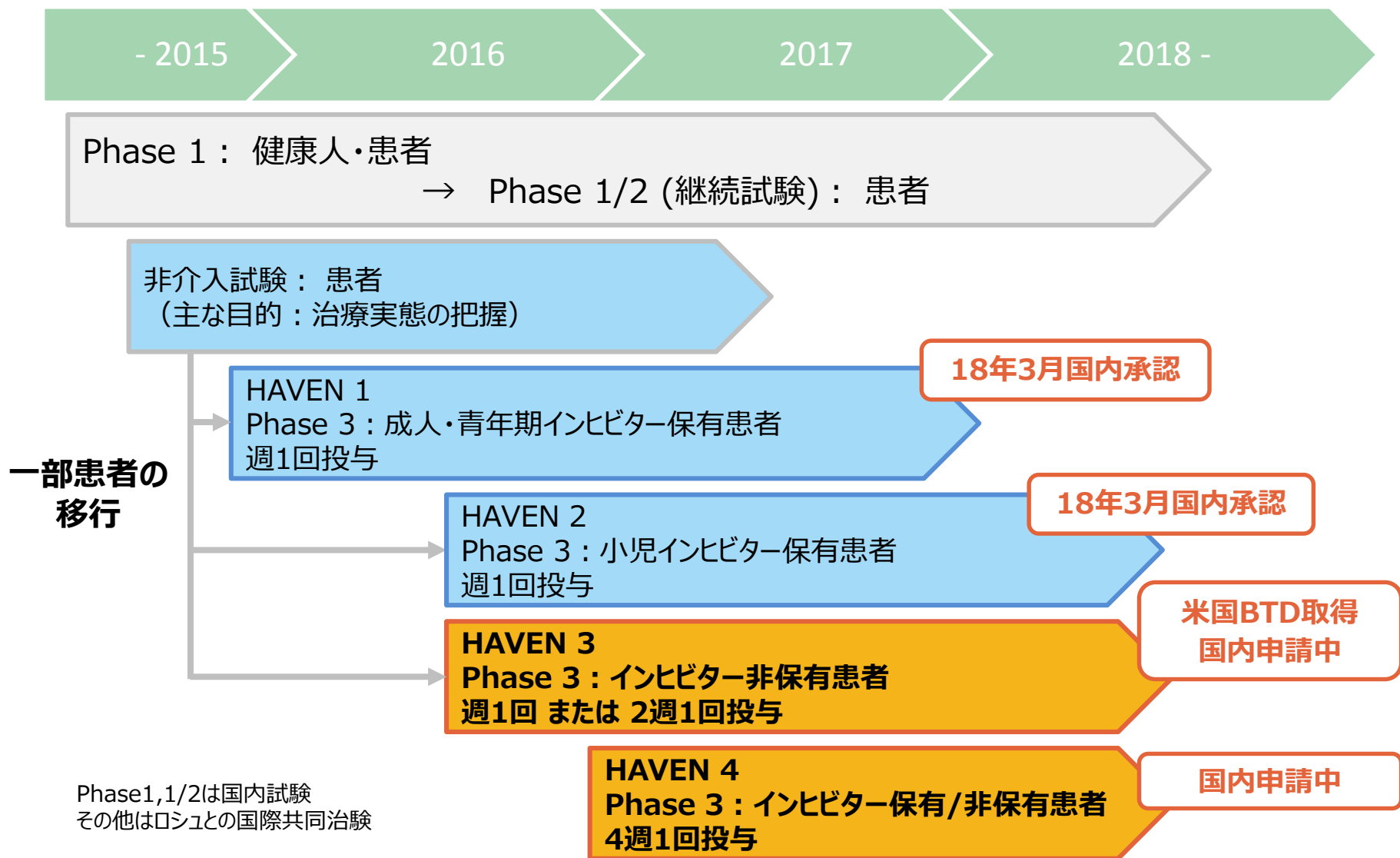
2015年
FDAによる
画期的治療薬指定

2017年11月16日 米国での承認

2018年2月27日 欧州での承認

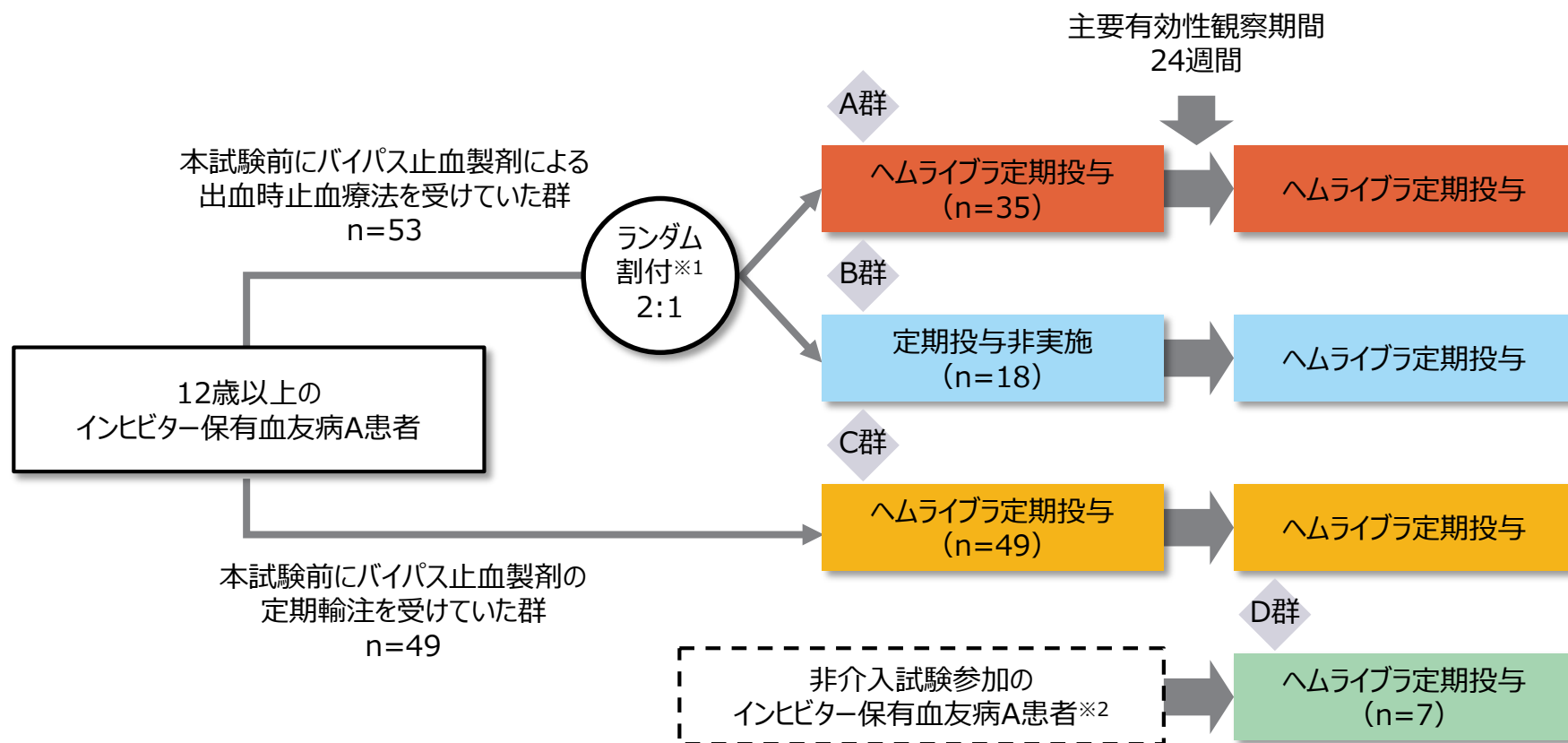
2018年3月23日 日本での承認

ヘムライブラの臨床開発



HAVEN 1試験：試験デザイン

試験前のバイパス止血剤の使用状況に応じてA群～C群に登録され、
これらに登録できなかった患者をD群に登録



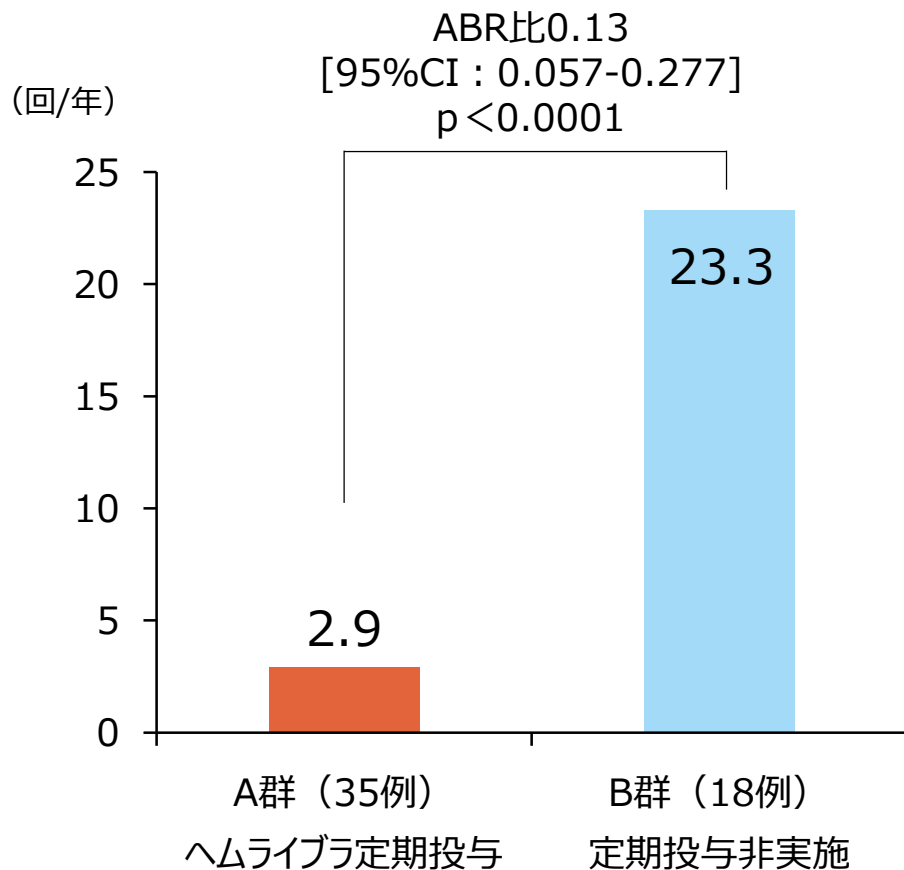
※1 割付因子（登録前24週間の出血回数：9回未満、9回以上）

※2 登録締切前にA群、B群またはC群に登録できなかった患者を、有効性、安全性、薬物動態及び薬力学の追加データを得るため、別途設けた治療群（D群）に登録
出血時にはヘムライブラ投与の有無にかかわらず、バイパス止血剤を投与した。

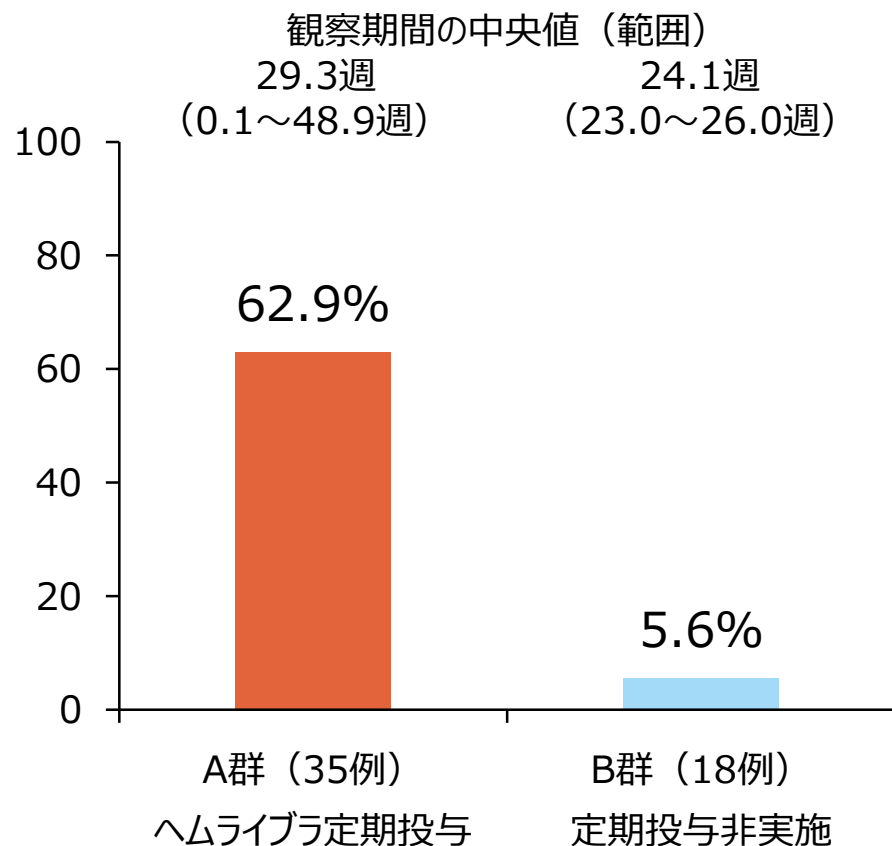
HAVEN 1試験: 治療を要した出血

ヘムライブラ定期投与(A群) vs 定期投与非実施(B群)

治療を要した出血の年間出血率



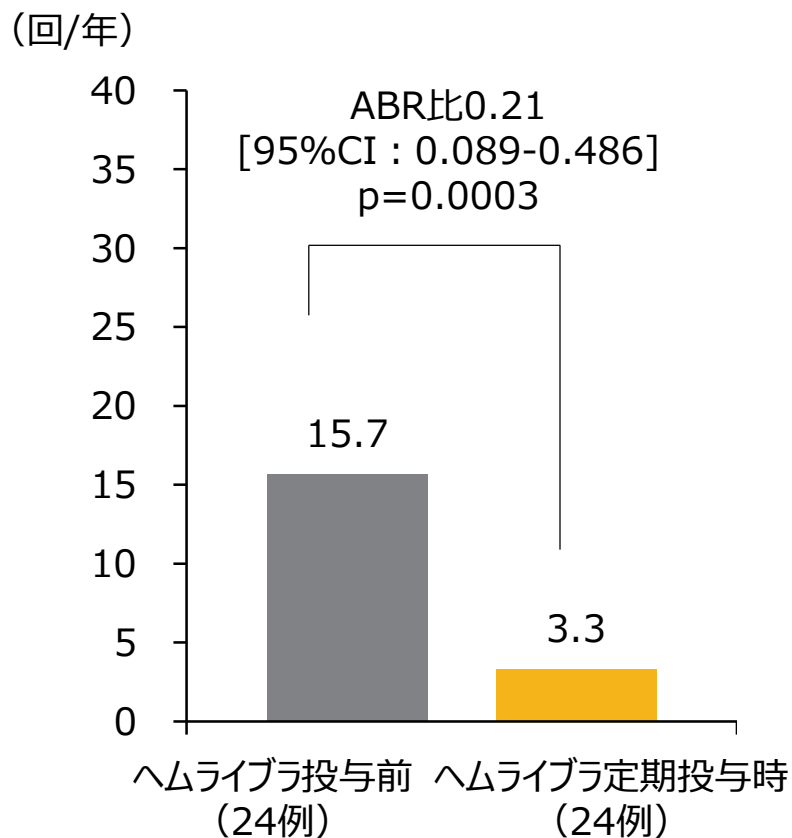
治療を要した出血ゼロの割合



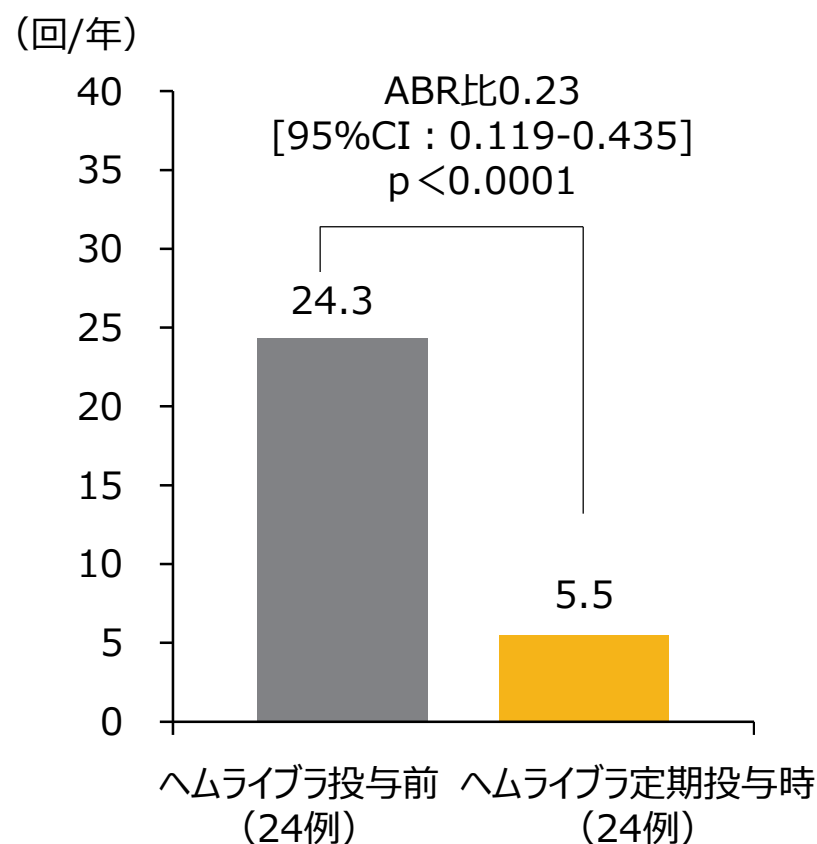
HAVEN 1試験: 治療を要した出血

バイパス止血剤の出血予防(定期輸注)時との患者内比較(C群)

治療を要した出血の年間出血率



すべての出血の年間出血率



HAVEN 1試験: 安全性成績 ヘムライブラを投与した全患者

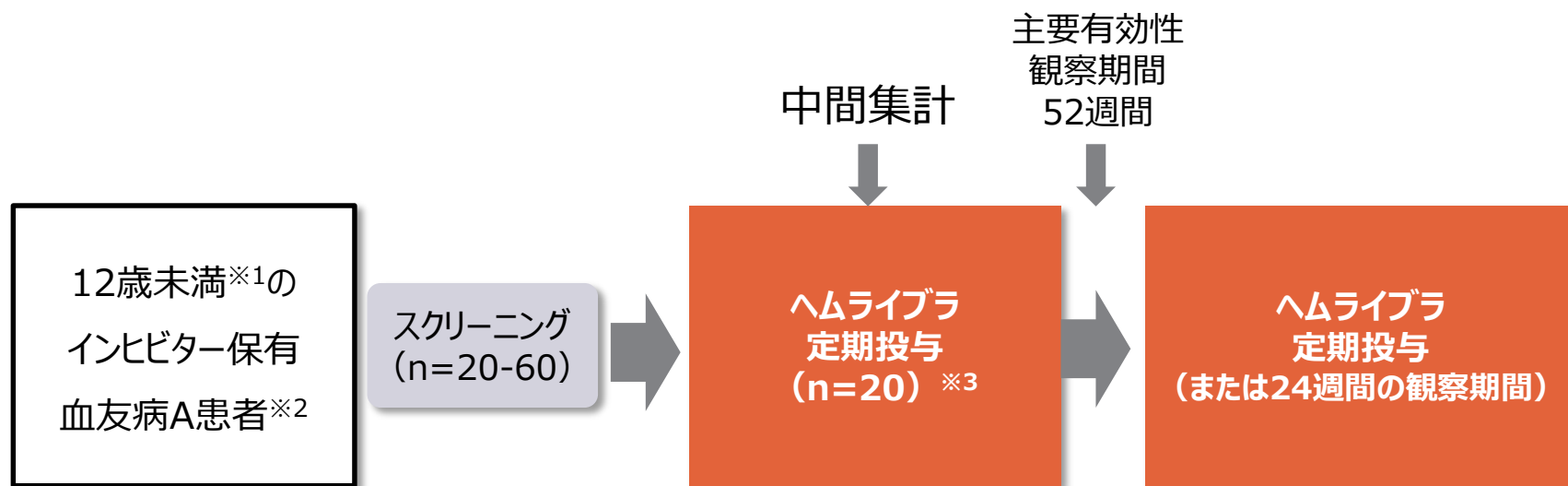
	合計症例数 (N=103)
有害事象 (AE) の総数	198
1件以上のAEを発現した患者数 (%)	73 (70.9)
重篤なAE*	9 (8.7)
血栓性微小血管症 (TMA) **	3 (2.9)
血栓性事象	2 (1.9)
死亡**	1 (<1)
治療中止に至ったAE	2 (1.9)
Grade 3以上のAE	8 (7.8)
試験薬に関連したAE	23 (22.3)
局所注射部位反応	15 (14.6)

- **3件目のTMAは主要解析のデータカットオフ後に発生。この患者は致死的な直腸出血も発現した。
- 血栓性事象は、皮膚壊死/表在性血栓性静脈炎が1例、海綿静脈洞血栓症が1例
- 抗薬物抗体陽性例なし

*その他の重篤なAE（各1例）は、鉄欠乏性貧血、敗血症、出血性関節症、筋肉内出血、出血性胃潰瘍、頭痛、血尿。他に2例がAEと無関係に試験を中止（1例は患者の意思、もう1例は医師の判断による）

HAVEN 2試験：試験デザイン

本試験の登録目標は20-60例で主要有効性観察期間は52週間
本中間集計では20例の結果について検討



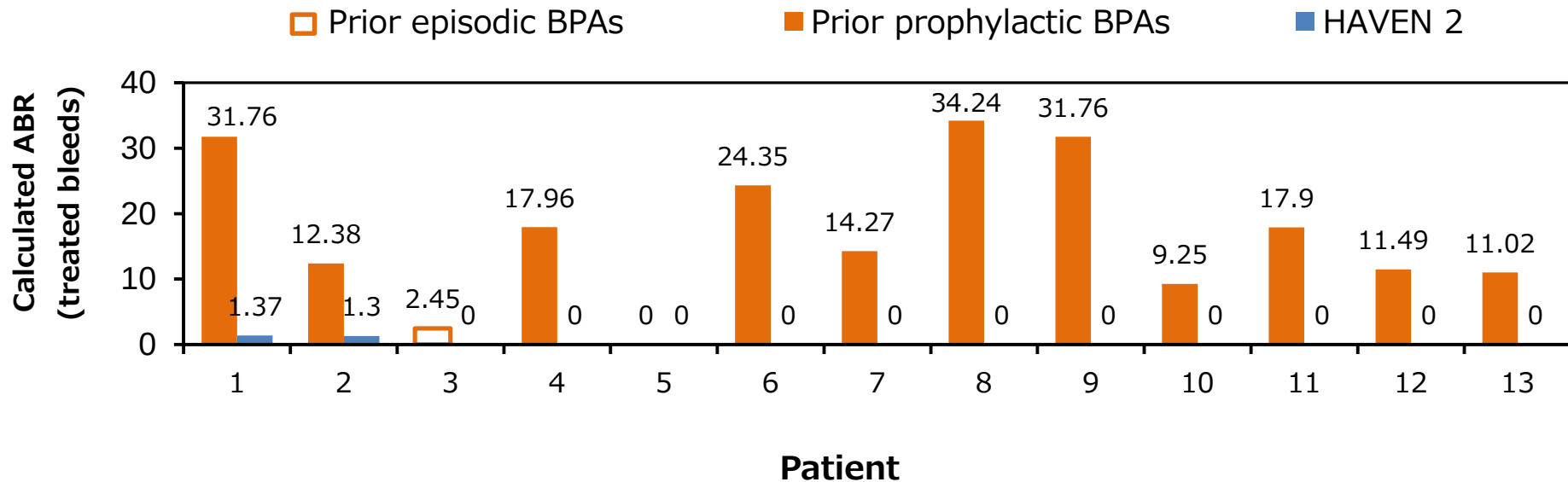
※1：年齢カテゴリーごとに段階的な登録を行ったため、2歳未満の患者は中間集計のデータには含まれていない

※2：体重が40kg未満の12～17歳の患者も登録可とした

※3：中間集計時点での登録例

出血時にはヘムライブラ投与の有無にかかわらず、バイパス止血製剤を投与した。

HAVEN 2試験: バイパス止血剤の出血予防との患者内比較



・治療を要した出血：2 (13例中2例で各1回)、観察期間の範囲106-291日

治療を要した年間出血回数は99%減少した

Data sorted by emicizumab ABR in descending order and then by descending efficacy period duration. Intraindividual comparison performed for 13 NIS patients on HAVEN 2 study for ≥ 12 weeks.

Young et al. ASH 2017

HAVEN 2試験：安全性成績

有害事象数 (%)	ヘムライブラ1.5 mg/kg/週 (N=20)
有害事象(AE)の総数	43
1件以上のAEを発現した患者数 (%)	14 (70.0)
重篤なAE	3 (15.0)
Grade 3以上のAE	3 (15.0)
治験薬に関連したAE	3 (15.0)
局所注射部位反応	3 (15.0)

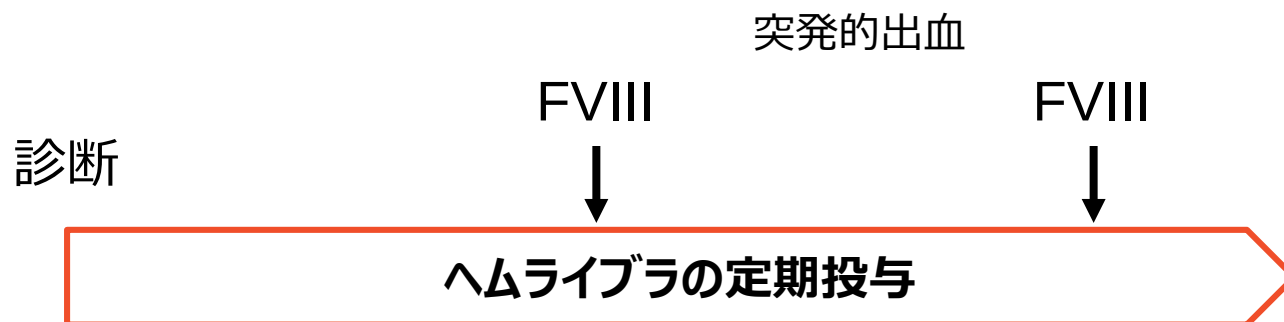
- 重篤なAE：口腔内出血，虫垂炎，カテーテル留置部位感染
- **治験薬に関連したAEはいずれも軽度の注射部位反応（3例；9件）**
- 血栓塞栓症，血栓性微小血管症は認められていない
- 抗薬物抗体陽性例なし

インヒビター非保有の血友病Aに対する ヘムライブラ第3相試験の実施状況

	対象	投与間隔	開始	症例数
HAVEN 3	12歳以上, インヒビター非保有	週1回 2週1回	2016年9月	152人
HAVEN 4	12歳以上, インヒビター保有/ インヒビター非保有	4週1回	2017年1月	48人
HOHOEMI	12歳未満 インヒビター非保有 (PUPsを含む)	2週1回 4週1回	2017年10月	13人

PUPs: previously untreated patients、未治療患者

早期にヘムライブラを定期投与するコンセプト



高いトラフ濃度を維持

- 出血ゼロ
- 活動量の増加
- 関節障害なし
- 無症候性出血の予防
- 頭蓋内出血の予防
- 第VIII因子インヒビターを誘導しない
- 免疫寛容療法の不要化

血友病治療A治療のパラダイムシフト

- 関節内出血ゼロ
- 関節障害なし
- 高い活動性

謝辞

奈良県立医科大学小児科

野上恵嗣
武山雅弘
志田泰明
荻原健一
矢田弘史
古川晶子
南 博明
矢追博章
越智聡史
松本智子
笹井香那
竹中亜里沙
河村 武

奈良県立医科大学臨床研究センター

笠原正登

中外製薬

服部有宏
斎藤浩之
北沢剛久
武藤 厚
添田哲弘



ご清聴ありがとうございました

お問い合わせ先：広報IR部

報道関係者の皆様：

メディアリレーションズグループ

Tel：03-3273-0881

e-mail：pr@chugai-pharm.co.jp

担当：清水、荒木、三義、山田

投資家の皆様：

インベスターリレーションズグループ

Tel：03-3273-0554

e-mail：ir@chugai-pharm.co.jp

担当：笹井、櫻井、島村、吉村