

報 道 資 料

発表日：平成29年 7月10日

所 属：公立大学法人 奈良県立医科大学

担 当：研究推進課 勝本

電 話：0744-22-3051 内線2553

バイスペシフィック抗体エミシズマブ（ACE910） 第 III 相国際共同臨床試験（HAVEN 1）の結果が The New England Journal of Medicine 電子版に掲載

奈良県立医科大学小児科教室（教授：嶋 緑倫）は、中外製薬株式会社と共同研究を進めている血液凝固第 VIII 因子の機能を代替する作用を有するバイスペシフィック抗体エミシズマブについて、国内第 I 相臨床試験に引き続き、第 III 相国際共同臨床試験の結果が、2017 年 7 月 10 日付け（現地時間）で The New England Journal of Medicine (NEJM) 電子版に掲載されましたので、お知らせいたします。

Emicizumab Prophylaxis in Adolescent/Adult Patients with Hemophilia A With Inhibitors

J. Oldenburg, J.N. Mahlangu, B. Kim, C. Schmitt, M.U. Callaghan, G. Young, E. Santagostino, R. Kruse-Jarres, C. Negrier, C. Kessler, N. Valente, E. Asikanius, G.G. Levy, J. Windyga, and M. Shima

【血友病 A と課題】

血友病 A は凝固第 VIII 因子の欠乏に起因する最も重篤な先天性凝固障害症で、幼少期から紫斑、関節内、筋肉内、口腔内出血など様々な出血症状を反復します。関節内出血を反復すると血友病性関節症を発症し、進行すると関節が変形するために日常生活の活動性は著しく低下します。治療の原則は欠乏する第 VIII 因子を補う補充療法です。第 VIII 因子製剤を定期的に投与する定期補充療法の普及により血友病の患者さんの出血頻度は激減し QOL は大きく向上しつつあります。しかしながら、血友病の治療には克服すべき大きな課題があります。第 1 に頻回の経静脈注射の必要性が挙げられます。血友病 A では出血を抑制するためには週 3 回もしくは隔日投与が必要です。このような頻回の注射の継続は患者や両親に多大な身体的・精神的苦痛をもたらします。第 2 は第 VIII 因子製剤の反復投与に起因する抗第 VIII 因子抗体（インヒビター）の発生の問題です。インヒビターが出現すると第 VIII 因子製剤の止血・出血予防効果は激減～消失いたします。インヒビター陽性の場合に

はバイパス止血療法製剤を使用しますが、止血効果は不確実です。インヒビターは将来の遺伝子治療においても重要な問題となります。したがって、長時間作用が持続し、投与しやすく、インヒビター陽性の患者さんにも有効な治療がこれまで渴望されてきました。

【エミシズマブの開発】

エミシズマブ (ACE910)は一方が活性型第 IX 因子、もう一方が第 X 因子を認識するバイスペシフィック抗体 (2 重特異性抗体) で、第 VIII 因子の機能を代替する作用を有します (*Kitazawa T et al. Nat Med 2012*) (図参照)。さらに本抗体は、遺伝子工学技術によりヒト化した遺伝子組み換え抗体製剤で、半減期が約 30 日ときわめて長く、また皮下投与が可能になっています。エミシズマブの安全性や有効性については国内第 I 相臨床試験の患者パートで検討され、インヒビター保有/非保有の日本人の血友病 A 患者さん 18 例を対象に、エミシズマブの安全性および、出血抑制を目的とした定期投与の有効性が確認されました (*Shima M et al. N Engl J Med 2016*)。

【第 III 相 HAVEN 1 試験の概要】

HAVEN 1 試験では、血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビター保有の青年期から成人 (12 歳以上) の血友病 A 患者 109 例を対象に、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しました。本試験は、試験開始前にバイパス止血製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 (エミシズマブを週 1 回定期投与、n=35) または B 群 (バイパス製剤による出血時止血療法のみ継続、n=18) にランダム化した 2 群に加え、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患者群を C 群 (エミシズマブを週 1 回定期投与、n=49)、試験開始前に先行する非介入試験 (BH29768) にて、バイパス製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を D 群 (エミシズマブを週 1 回定期投与) とする 2 群の合計 4 群が含まれています。

主要評価項目である治療を要した出血の頻度は、エミシズマブ定期投与群 (A 群) が定期投与非実施群 (B 群) に比べ、87%減少 (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、観察期間中央値 31 週時点で、62.9%の患者が治療を要した出血ゼロを達成しました。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ました。

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、エミシズマブの定期投与により、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, $p=0.0003$) 減少しました。

本試験において、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、関節痛でした。また、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に発生) が認められましたが、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した。

【新たな血友病A治療のコンセプト】

エミシズマブは、半減期が長く、皮下投与が可能であり、かつインヒビターの発生を誘導しないという、これまでの血友病Aの治療の未解決の問題を解決できるポテンシャルを持っています。インヒビターの発生リスクを伴わずに出血を抑制し、患者さんの関節機能や活動性を正常に保つことで、血友病Aの治療概念に革新をもたらし、多数の血友病Aの患者さんに貢献することが期待されています。

NEJM は、200 年以上にわたる歴史を有し、世界でもっとも権威ある総合医学雑誌の一つ（マサチューセッツ内科外科学会発行）であり、掲載されるオリジナル論文の 40%以上がアメリカ国外から寄せられ、投稿原稿の年間総数は約 3,600 件にのぼり、そのうち掲載が認められるものは 6%程度です。また、雑誌の影響度、引用された頻度を測るインパクトファクターで 1 位にランクされています（1 位 NEJM 72.406、2 位 LANCET 47.831、3 位 JAMA 44.405（2017 年 6 月））。

中外製薬株式会社からも NEJM 電子版掲載に関して、本町記者会（東京）及び重工業研究会（東京）へ同時プレスリリース
（平成 29 年 7 月 10 日 18 時 30 分）

<問い合わせ先>

奈良県立医科大学 小児科学教室

教授 嶋 緑倫（しま みどり）

代表電話：0744-22-3051（内線 3431）

直通電話：0744-29-8881

FAX：0744-24-9222

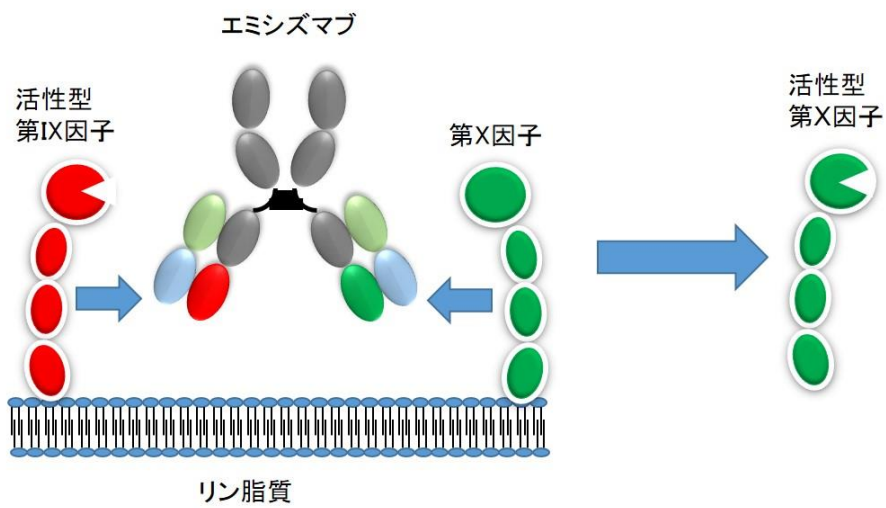


図 エミシズマブの作用メカニズム

エミシズマブは活性型第IX因子と第X因子を認識するバイスペシフィック抗体で、活性型第VIII因子と同様に出血部位で活性型第IX因子第X因子を活性化しやすいように両因子をいい位置関係に維持する。