ヘムライブラ皮下注30 mg
ヘムライブラ皮下注60 mg
ヘムライブラ皮下注90 mg
ヘムライブラ皮下注105 mg
ヘムライブラ皮下注150 mg
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

［インヒビターを保有する先天性血友病Ａ］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

中外製薬株式会社

目次

頁

2. 2 緒言 3

2.2 緒言

エミシズマブ（遺伝子組換え）は，中外製薬株式会社（以降，申請者）で創製された活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）と血液凝固第 X 因子（FX）に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体（抗 FIXa 及び抗 FX モノクローナル抗体）である。

ヘムリブラ皮下注30 mg，同注60 mg，同注90 mg，同注105 mg 及び同注150 mg は，エミシズマブ遺伝子を導入したチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いて生産するエミシズマブを有効成分とするバイオテクノロジー応用医薬品である。

ヘムリブラ皮下注（以降，本剤）は FIXa 及び FX と結合することで血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の機能を代替する補因子活性を発現すると考えられ，FVIII の機能低下又は完全欠損を呈する血友病 A 患者の出血部位において FIXa による FX の活性化を促進し，その下流の血液凝固反応を促進させる。本剤は，FVIII に対するインヒビター（同種抗体）を保有する患者においても，頻回の静脈投与が必要なバイパス製剤の定期投与と比べ，週1回の皮下投与で出血を予防でき，患者の負担を大幅に軽減し得る新規の薬剤である。

第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験）では，まず，健康な日本人及び白人の成人男性被験者を対象として本剤の忍容性，安全性，薬物動態及び薬力学的反応を確認した。続いて，同試験にて FVIII に対するインヒビターを保有する，及び保有しない日本人血友病 A 患者に対し，本剤を12週間反復皮下投与した際の忍容性，安全性，薬物動態，薬力学的反応及び探索的な出血抑制効果を確認した。継続試験である第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験）は現在実施中である。また，治験薬の製法を変更したことに伴い，製剤間のバイオアベイラビリティを評価する試験（JP29574試験）を実施した。

2014年7月より F. ホフマン・ラ・ロシュ社と共同で開発を進めている。

12歳以上のインヒビター保有血友病 A 患者を対象とし，バイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者に対し，本剤を定期投与する群としない群を比較する国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）を実施し，その比較結果を用いて申請するに至った。また，12歳未満のインヒビター保有血友病 A 小児患者（12歳以上17歳以下で体重が40 kg 未満の患者を含む）を対象とした国際共同第 III 相単群臨床試験（BH29992試験）も実施中であり，中間集計結果を入手している。

一方，インヒビターを保有しない患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH30071試験）並びにインヒビターを保有する及び保有しない患者を対象とした4週に1回の投与間隔とした国際共同第 III 相臨床試験（BO39182試験）を実施中である。また，インヒビターを保有しない小児患者を対象とし，投与間隔を2週間及び4週間に1回とした国内第 III 相臨床試験（JO39881試験）を実施中である。また，インヒビター保有血友病 A 患者を対象とし，米国にて拡大アクセスプログラム（ML39356試験）が2017年5月に開始され，更なる安全性データ集積を目的とした国際共同試験（MO39129試験）も2017年後半に開始している。

本剤は2016年8月24日に「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」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている。

米国開発について，本剤は FDA より2014年1月に血友病 A 治療に対するオーファン医薬品の指定，2015年9月に12歳以上の FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A 患者に対する定期投与としての画期的治療薬（Breakthrough Therapy）指定，2017年4月に逐次審査（Rolling Review）指定を受け，同年6月に同効能への承認申請を実施，同年8月に優先審査（Priority Review）指定を受け同年11月16日に承認，発売開始された。

欧州開発について，EMA より2017年5月に迅速審査（Accelerated Assessment）の品目指定を

受け，2017年6月に同効能への承認申請を実施，2018年1月25日に CHMP（欧州医薬品委員会）から承認勧告を受け現在審査中である。

申請医薬品の販売名，剤形などは下表のとおり。

販売名	ヘムリブラ皮下注30 mg，同60 mg，同90 mg，同105 mg 及び同150 mg
原薬の一般名	エミシズマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者名	中外製薬株式会社
原薬製造業者名	中外製薬工業株式会社
製剤製造業者名	中外製薬工業株式会社
剤形	注射剤
含量	30 mg，60 mg，90 mg，105 mg 及び150 mg
投与経路	皮下注射
適応症 （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