

press release

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2022年7月19日

PRESS-22-22

本資料は、ノボ ノルディスク (デンマーク本社) が、7月10日に発表したプレスリリースを翻訳したもので、報道関係者の皆さまへ参考資料として提供するものです。内容や解釈については、正式言語である英語が優先されます。英文オリジナル版は、こちら (novonordisk.com) をご参照ください。なお、本薬剤は現在開発中であり、日本を含め全世界で未承認です。

コンシズマブ第3相臨床試験：インヒビターを保有する先天性血友病AまたはB患者における治療を要する出血を86%減少させることを示す

本日発表されたデータから、コンシズマブ投与により治療を要する自然出血および外傷性出血が減少し、平均年間出血回数 (ABR) が1.7であったことが示された¹

英国・ロンドン、2022年7月10日 ノボ ノルディスクは本日、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友病A患者さんまたは血液凝固第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病B患者さんを対象に、コンシズマブ投与による予防治療の有効性および安全性を評価する第3相試験Explorer 7の結果を発表しました¹。英国ロンドンで開催されている国際血栓止血学会年次集会 (ISTH 2022) にて、本日、主要解析の結果が発表されました。

コンシズマブは組織因子経路インヒビター (TFPI) に対する抗体であり、あらゆるタイプの血友病に対する1日1回皮下投与の出血予防治療薬 (遷延する自然出血を予防するための定期的投与) として開発されています。なお、コンシズマブは開発中の薬剤であり、規制当局から承認されていません。

臨床試験結果から、コンシズマブによる予防治療により、治療を要する自然出血、外傷性出血が86%減少したことが示され、予防治療を行わなかった群の推定平均 ABR11.8回に対し、コンシズマブ予防治療群の推定平均ABRは1.7回であったことから、試験の主要目的が達成されました¹。予防治療を行わなかった被験者におけるABRの中央値は9.8回であったのに対し、コンシズマブ予防治療群の全被験者におけるABRの中央値は0回でした。治療を要する出血を経験しなかった患者は、予防治療を行わなかった群では2例 (10.5%) でしたが、コンシズマブ予防治療群では21例 (63.6%) でした。本試験におけるコンシズマブの安全性・忍容性プロフィールは予測された範囲内であり、試験再開後に血栓塞栓性事象は報告されませんでした¹。

Explorer 7試験の主要な治験医師であるスペイン・マドリッドのラパス大学病院血液部門ヴィクター ヒメネス ジュステ医学博士は次のように述べています。「先天性血友病治療で最も重大な合併症の1つがインヒビターの発生であり、そのために標準的凝固因子補充療法が無効となり、血液凝固第IX因子インヒビターを保有する先天性血友病Bの患者さんは治療選択肢が非常に限られてしまいます。Explorer 7試験の結果に基づくと、コンシズマブは血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病Aまたは血液凝固第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病Bとともに生きる人にとって新たな治療選択肢となる可能性があります。」

ノボ ノルディスクの開発部門エグゼクティブ バイス プレジデントであるマーチン ランゲは次のように述べています。「先天性血友病の治療は複雑であり、すべての患者さんに効果を発揮するような治療法はありません。コンシズマブは先天性血友病とともに生きる人々、特に現在治療選択肢が限られている血液凝固第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病B患者さんに対し、毎日の出血予防の治療選択肢を提供できる可能性があり、当社の血友病治療薬にさらに重要な価値を追加できる可能性がある」と期待しています。」

ノボ ノルディスクは米国および日本では 2022 年下半期に、EU および英国では 2023 年に、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友病 A 患者さんまたは血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病 B 患者さんにおける予防治療を適応として、コンシズマブの承認申請を行う予定です。

Explorer 7試験について

Explorer 7はインヒビターを保有する、またはインヒビターを保有しない先天性血友病AまたはBの患者さんを対象として、コンシズマブの有効性及び安全性を評価することを目的に、現在進行しているコンシズマブの Explorer臨床試験プログラムの一部で、ペン型プレフィルド製剤を使用した1日1回皮下投与による予防治療を実施する試験としてデザインされています^{2,3,4,5,6,7,8}。Explorer 7では男性133例(12歳以上)が参加し、予防治療なしの群(群1、 ≥ 24 週)またはコンシズマブによる予防治療群(群2、 ≥ 32 週)に1:2の割合で無作為割り付け、あるいはコンシズマブ予防治療群(群3、群4)に割り当てられました。主要解析では、治療を要する自然出血および外傷性出血の回数を比較しました(群1と群2の間のABRで評価)¹。

先天性血友病について

先天性血友病は外傷性イベント後に止血に必要なプロセスである血液凝固能に異常が生じる希少疾患です⁹。世界中で先天性血友病患者数は約112万5,000人と推定されています¹⁰。先天性血友病Aまたは先天性血友病Bの患者さんは女性よりも男性に多く、世界中で先天性血友病と診断されるおおよそ88%は男性です^{9,11}。先天性血友病患者さんの中にはインヒビターを発生する場合があります、インヒビターがあると補充療法の凝固因子が異物とみなされて、免疫システムの反応が起こり、治療が効かなくなります⁹。現在、先天性血友病Aとともに生きる人の30%、先天性血友病Bとともに生きる人の1~3%がインヒビターを保有していると推定されます¹²。

コンシズマブについて

コンシズマブはTFPIと呼ばれる血液凝固を阻止する体内の蛋白質を阻害するようにデザインされた抗TFPIモノクローナル抗体です。TFPIを阻害することで、コンシズマブはトロンビンと呼ばれる蛋白質である血液凝固因子の産生を促進し、血液凝固を助け、出血を防ぎます^{13,14}。主要臨床試験である血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病Aまたは血液凝固第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病B患者を対象としたExplorer 7とインヒビターを保有しない先天性血友病AまたはB患者を対象としたExplorer 8は、現在進行中です⁸。インヒビターを保有するまたは保有しない先天性血友病AまたはB患者におけるコンシズマブの使用は開発治験中に行われたものであり、当該疾患に対する効能又は効果は規制当局から承認されていません。コンシズマブはインヒビターを保有するまたは保有しない先天性血友病AおよびBの小児患者においてもExplorer10小児試験で評価を行っており、この試験は2026年に終了予定です¹⁵。

参照資料

1. Jiménez-Yuste V, Angchaisuksiri P, Castaman G, *et al.* Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors: Efficacy and safety results from the 32-week primary analysis of the phase 3 explorer7 trial – ISTH 2022, late breaking abstract available 9-13 July
2. ClinicalTrials.gov. Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B (Explorer 1). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01228669> Accessed: July 2022
3. ClinicalTrials.gov A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects (explorer™2). Available at:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631942>. Accessed: July 2022
4. ClinicalTrials.gov. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02490787> Accessed: July 2022
 5. ClinicalTrials.gov. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors (explorer™4). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03196284>. Accessed: July 2022
 6. ClinicalTrials.gov. Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01555749> Accessed: July 2022
 7. ClinicalTrials.gov. A Study Following People With Haemophilia A and B, With or Without Inhibitors, When on Usual Treatment (Explorer™6) (explorer™6). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03741881>. Accessed: July 2022
 8. ClinicalTrials.gov. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors (explorer8). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082429> Accessed: July 2022
 9. Centers for Disease Control and Prevention. What is Hemophilia? Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html> Accessed: July 2022
 10. Torio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 2019 Oct 15;171 (8) :540-546. doi: 10.7326/M19-1208.
 11. Statista. Distribution of people with bleeding disorders worldwide in 2020, by gender. Available at: <https://www.statista.com/statistics/495675/percentager-of-people-with-bleeding-disorders-in-worldwide-bygender/#:~:text=This%20statistic%20displays%20the%20percentage,with%20hemophilia%20A%20were%20males> Accessed: July 2022
 12. Kim JY, You CW. The prevalence and risk factors of inhibitor development of FVIII in previously treated patients with hemophilia A. *Blood Res*. 2019 Sep;54 (3) :204-209. doi: 10.5045/br.2019.54.3.204.
 13. Shapiro AD. Concizumab: a novel anti-TFPI therapeutic for hemophilia. *Blood Adv*. 2021;5 (1) :279.
 14. Eichler, H, Angchaisuksiri, P, Kavakli, K, et al. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of Concizumab phase 1/1b data. *Haemophilia*. 2019; 25: 60– 66.
 15. ClinicalTrials.gov. A Research Study on How Well Concizumab Works for You if You Have Haemophilia A or B With or Without Inhibitors (Explorer10). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05135559>. Accessed: July 2022

ノボ ノルディスクについて

ノボ ノルディスクは、1923 年創立のデンマークに本社を置く世界有数のヘルスケア企業です。私たちのパーパスは、変革を推進し、糖尿病および肥満症、希少血液疾患、希少内分泌疾患などのその他の深刻な慢性疾患を克服することです。その目的達成に向け、科学的革新を見出し、医薬品へのアクセスを拡大するとともに、病気の予防ならびに最終的には根治を目指して取り組んでいます。ノボ ノルディスクは現在 80 カ国に約 4 万 9,300 人の社員を擁し、製品は約 170 カ国で販売されています。日本法人のノボ ノルディスク ファーマ株式会社は 1980 年に設立されました。詳細はウェブサイトをご覧ください。(www.novonordisk.co.jp)