

press release

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2023 年 7 月 28 日

PRESS-23-21

ノボ ノルディスク ファーマ、組織因子経路インヒビター阻害薬 コンシズマブについて、インヒビターを保有しない血友病の出血傾向の抑制を適応として日本において製造販売承認申請

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 (代表取締役社長: キヤスパー ブッカ マイルヴァン、本社: 東京都千代田区) は、本日、1 日 1 回皮下投与の組織因子経路インヒビター (Tissue Factor Pathway Inhibitor: TFPI) 阻害作用を有するコンシズマブについて、血液凝固第 VIII 因子または第 IX 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制を適応症として、厚生労働省に医薬品製造販売承認申請を行いました。

コンシズマブは TFPI に対する抗体であり、あらゆるタイプの血友病に対し、1 日 1 回の皮下投与で出血を予防する (遷延する自然出血を予防するための定期的投与) 薬剤として開発されています。

インヒビターを保有しない血友病を適応症とする本申請は、主に、新たに得られた第 3 相試験 Explorer 8 の結果に基づいて行われました。Explorer 8 試験では、主要解析の結果、インヒビターを保有しない血友病 A 患者さんにおいて、出血予防を行わなかった群の年間出血回数 19.3 回に対し、コンシズマブ投与群の年間出血回数は 2.7 回、また、インヒビターを保有しない血友病 B 患者さんでは、出血予防を行わなかった群の年間出血回数 14.8 回に対し、コンシズマブ投与群の年間出血回数は 3.1 回であり、血友病 A および B 患者のいずれにおいても、自然出血および外傷性出血が有意に減少したことが示されました。また、Explorer 8 試験におけるコンシズマブの安全性・忍容性プロファイルは予測された範囲内であり、治験再開後に血栓塞栓性事象は報告されませんでした¹。

なお、コンシズマブは、インヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子または第 IX 因子欠乏患者の出血傾向の抑制を適応症として、2022 年 8 月 29 日に日本において製造販売承認申請を行い、現在薬事審査を受けています。これまでにカナダおよびオーストラリアにおいて、インヒビターを保有する先天性血友病 B 患者における出血抑制を適応症として承認されています (2023 年 7 月 24 日現在)。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 取締役副社長 開発本部長の杉井寛は次のように述べています。「昨年のインヒビターを保有する血友病に続き、インヒビターを保有しない血友病に対しても、日本でコンシズマブの申請が行われたことを大変嬉しく思います。コンシズマブは既存の血友病治療薬とは異なる新しい作用機序を有し、ペン型プレフィルド**製剤を用いた皮下投与製剤です。私たちは、すべてのタイプの血友病患者さんにとって新しい治療オプションとなり得るコンシズマブをできる限り早期に患者さんに提供できるよう、規制当局と協働していきます。」

*プレフィルド: あらかじめ薬液が充填されています。

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²。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³。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よそ88%は男性です^{2,4}。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ことがあり、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²。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1~10%がインヒビターを保有していると推定されます^{5,6}。

Explorer 8試験について

Explorer 8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およ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回皮下投与による出血予防を実施する試験としてデザインされています⁷⁻¹³。Explorer 8ではインヒビターを保有しない血友病Aまたは血友病B男性156例（12歳以上）が参加し、出血予防なしの群（群1、 ≥ 24 週）またはコンシズマブによる出血予防群（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出血予防群（群3、群4、 ≥ 32 週）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の年間出血回数で評価）。¹

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^{14,15}。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試験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試験は、現在も進行中です¹³。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Explorer 10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¹⁶。

参照資料

1. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, *et al.* Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors: Efficacy and safety results from the primary analysis of the phase 3 explorer8 study – ISHT 2023, OC 59.1 24-28 June
2. Centers for Disease Control and Prevention. What is Hemophilia? Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html> Accessed: July 2022
3. Iorio 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.
4. 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
5. 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.
6. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, *et al.* Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe hemophilia B: a PedNet study. *Haematologica* 2021 106(1):123-129. doi:

- 10.3324/haematol.2019.239160.
7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. Shapiro AD. Concizumab: a novel anti-TFPI therapeutic for hemophilia. *Blood Adv.* 2021;5 (1) :279.
 15. 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.
 16. 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 57,100 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)