

報道関係者各位

press release

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2023 年 9 月 25 日

PRESS-23-28

1 日 1 回皮下投与の組織因子経路インヒビター阻害薬「アレモ®皮下注」〔一般名:コンシズマブ (遺伝子組換え)〕、インヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制を適応として日本での製造販売承認を取得

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 (代表取締役社長: キャスパー 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「アレモ®皮下注 15mg、同 60mg、同 150mg、同 300mg〔一般名:コンシズマブ (遺伝子組換え)〕」(以下、アレモ®) 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する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、厚生労働省より医薬品製造販売承認を取得したことをお知らせします。

アレモ®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する血友病を適応症とする本承認は、4 つの第 1 相試験、2 つの第 2 相試験および第 3 相試験 Explorer 7 の結果に基づいています。Explorer 7 試験では、主要解析の結果、インヒビターを保有する血友病 A または B 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 11.8 回に対し、アレモ®投与群の年間出血回数は 1.7 回であり、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 7 試験におけるアレモ®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対象として、2021 年 2 月 19 日付で厚生労働省より希少疾病用医薬品の指定を受けています。また、米国では Breakthrough Therapy Designation (ブレイクスルー・セラピー指定) *を受けています。

*ブレイクスルー・セラピー指定: 革新的な治療薬の開発・審査の促進を目的とした FDA の迅速承認審査制度

コンシズマブは、これまでに米国および欧州を含む数カ国・地域で承認申請を行っており、カナダ、オーストラリアおよびスイスにおいてインヒビターを保有する血友病 A または血友病 B における出血予防を適応として、承認を取得しています (2023 年 9 月 20 日現在)。また本剤は、インヒビターを保有しない先天性血液凝固第 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、2023 年 7 月 28 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。

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。「本日、アレモ®が日本で承認されたことを大変嬉しく思います。アレモ®は既存の血友病治療薬とは異なる新しい作

お問い合わせ先
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

100-0005
東京都千代田区丸の内 2-1-1
明治安田生命ビル

報道関係者用
Tel: 03-6266-1700
医療機関・薬局・患者様用
Tel: 0120-180363
(フリーダイヤル)

ウェブサイト:
www.novonordisk.co.jp
www.novonordisk.com

用機序を有しており、現在でも治療オプションが限られるインヒビターを保有する血友病患者さんに対する新しい治療の選択肢となる可能性があるかと期待しています。ペン型プレフィルド**製剤と32G・4mmの注射針を用いた皮下投与により、静脈注射に伴う患者さんのストレスが軽減され、治療アドヒアランスの改善やQOL(クオリティ・オブ・ライフ)の向上に貢献できると考えています。」

**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 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 7では血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する血友病AまたはIX因子に対するインヒビターを保有する血友病B男性133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。この試験結果は最新のNew England Journal of Medicineに掲載されました¹⁷。

アレモ® [一般名:コンシズマブ(遺伝子組換え)]について

コンシズマブはTFPI(Tissue Factor Pathway Inhibitor)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. 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. 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
17. Tadashi Matsushita, *et al.* Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2023;389(9): 783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2216455.

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、糖尿病で培った知識や経験を基に、変革を推進し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 59,000 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)

お問い合わせ先
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

100-0005
東京都千代田区丸の内 2-1-1
明治安田生命ビル

報道関係者用
Tel: 03-6266-1700
医療機関・薬局・患者様用
Tel: 0120-180363
(フリーダイヤル)

ウェブサイト:
www.novonordisk.co.jp
www.novonordisk.com