

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

2024 年 6 月 24 日

PRESS-24-15

#### 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しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制に対する適応追加の承認を取得

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「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しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制」を追加適応とする製造販売承認事項一部変更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ました。2023 年 9 月に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する承認が得られ、今回さらにインヒビターを保有しない先天性血友病患者に対する適応が追加されました。この適応追加により、アレモ®の適応症は「先天性血友病患者における出血傾向の抑制」に変更されました。なお、アレモ®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。

インヒビターを保有しない血友病を適応症とする本承認は、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、本薬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、本薬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 試験における本薬の安全性・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<sup>1</sup>。

アレモ®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、日本以外でもカナダ、オーストラリア、スイス等数カ国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 (2024 年 6 月 20 現在)。今回、日本において世界で初めて、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が適応症として追加承認されました。

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](http://www.novonordisk.co.jp)  
[www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)

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、世界に先駆けて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用機序を持っています。アレモ®のペン型プレフィルド\*製剤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。今回の適応追加により、多くの患者さんに新たな治療オプションを提供できると期待しています。」

\*プレフィルド: あらかじめ薬液が充填されています。

■ アレモの効能又は効果、ならびに用法及び用量 (2024年6月24日)

効能又は効果	先天性血友病患者における出血傾向の抑制
効能又は効果に関連する注意	本剤は、血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターの有無によらず有効性が確認されている。
用法及び用量	通常、12 歳以上の患者には、1 日目に負荷投与としてコンシズマブ (遺伝子組換え) 1mg/kg を皮下投与する。2 日目以降は維持用量として 1 日 1 回、0.20mg/kg を皮下投与する。 なお、0.20mg/kg の投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15mg/kg に減量又は 0.25mg/kg に増量できる。

効能又は効果、用法・用量についての詳細は添付文書をご参照ください。

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<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>。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<sup>2,4</sup>。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<sup>2</sup>。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<sup>5,6</sup>。

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、本薬の有効性および安全性を評価することを目的に、現在進行している本薬の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<sup>7-13</sup>。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、 $\geq 24$ 週) または本薬による出血予防群 (群2、 $\geq 32$ 週) に1:2の割合で無作為割り付け、あるいは本薬出血予防群 (群3、群4、 $\geq 32$ 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)。<sup>1</sup>

アレモ® [一般名: コンシズマブ (遺伝子組換え)] について

アレモ®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、アレモ®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<sup>14,15</sup>。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、現在も継続中です<sup>13</sup>。アレモ®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2029年に終了予定です<sup>16</sup>。

## 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、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

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](http://www.novonordisk.co.jp)  
[www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)

# Driving change | in rare disease



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 66,000 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](http://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](http://www.novonordisk.co.jp)  
[www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)