

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 27 日

PRESS-24-17

本資料は、ノボ ノルディスク (デンマーク本社) が、6 月 23 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](https://novonordisk.com)) をご参照ください。本製剤は日本を含めて現在開発中であり、未承認です。

#### Mim8 は血友病 A 患者において年間出血回数 (ABR) の減少に関し、出血時治療および本剤投与前の定期補充療法に対する優越性を示した

ISTH 2024 で発表した FRONTIER 2 試験のデータによると、本試験組み入れ前に出血時治療を行っていた患者では、Mim8 を投与後、治療を要する出血が報告されなかった患者の割合は最大 95%であった

デンマーク・バウスヴェア、2024 年 6 月 23 日 ノボ ノルディスクは本日、12 歳以上の青年および成人のインヒビター保有の有無にかかわらず血友病 A 患者 254 例を対象にした第 3 相試験である FRONTIER 2 試験の結果を発表しました。本試験は、治験薬 Mim8 の週 1 回投与および月 1 回投与の両方 (持続的出血および自然出血を予防するための定期的投与) について評価しました。このデータは、タイのバンコクで開催された国際血栓止血学会の年次会議 (ISTH 2024) で発表されました。

本試験組み入れ前に定期補充療法を受けていない (出血時治療を実施している) 患者集団において、以下の結果が得られました。

- 治療を要する出血の年換算の出血率 (ABR) の平均 (推定値) が Mim8 の週 1 回投与では 97.1%、Mim8 の月 1 回投与では 98.7%減少しました。
- 出血時治療を継続した患者集団における ABR の平均 (推定値) 15.75 回/人・年に対し、Mim8 の週 1 回投与および月 1 回投与を実施した場合の ABR の平均 (推定値) はそれぞれ 0.45 回/人・年および 0.20 回/人・年であり、治療を要する出血が減少することが示されました。
- Mim8 を週 1 回投与した患者の 85.7%、Mim8 を月 1 回投与した患者の 95.0%で治療を要する出血が認められませんでした。

本試験組み入れ前に血液凝固因子製剤による定期補充療法を実施していた患者集団では、以下の結果が得られました。

- 観察期間中の血液凝固因子製剤による定期補充療法時に比べ、ABR の平均 (推定値) が Mim8 の週 1 回投与では 48%、Mim8 の月 1 回投与では 42.6%減少しました。
- Mim8 の週 1 回投与および月 1 回投与では、観察期間中の血液凝固因子製剤による定期補充療法と比較して、治療を要する出血の回数が減少しました。治療を要する出血の ABR の平均 (推定値) は、Mim8 の週 1 回の定期投与では 2.51 回/人・年 (観察期間中に実施していた血液凝固因子製剤による定期補充療法では 4.83 回/人・年)、Mim8 の月 1 回の定期投与では 1.78 回/人・年 (観察期間中に実施していた血液凝固因子製剤による定期補充療法では 3.10 回/人・年) でした。

- Mim8 を週 1 回投与した患者の 66.3%、Mim8 を月 1 回投与した患者の 65.3%で治療を要する出血が認められませんでした。

IRCCS フマニタス研究病院 (イタリア・ミラノ) の血栓症・出血性疾患センター血液学シニアコンサルタントであり、FRONTIER 2 試験の主任研究者でもあるマリア エリザ マンキューソ博士は次のように述べています。「治療の進歩にもかかわらず、血友病 A とともに生きる人々には依然として満たされていない多くのニーズがあります。FRONTIER 2 試験のデータは、インヒビターの有無にかかわらず血友病 A とともに生きる人々において、Mim8 の定期投与が出血時治療および本剤投与前の血液凝固因子製剤による定期補充療法のいずれと比較しても治療を要する出血エピソードの回数を減少させることを示しました。試験の一部のサブグループでは、出血が認められなかった患者さんの割合が Mim8 投与で 95%に上るという有望な結果も得られています。」

Mim8 は血液凝固第 VIIIa 因子 (FVIIIa) 機能を代替する次世代のバイスペシフィック抗体です。本剤は現在、インヒビターを保有する、または保有しない血友病 A 患者さんに対し週 1 回、または月 1 回投与により出血傾向を抑制することを目的として開発中です。皮下投与すると、Mim8 は血液凝固第 IXa/X 因子 (FIXa/FX) を架橋し、欠損している FVIII の機能を代替します。これにより、トロンビン産生能が回復して血液凝固が促進されます<sup>1</sup>。これまでの試験と同様に、本試験でも Mim8 は忍容性が良好であり、安全性上の懸念 (血栓塞栓性事象または関連する重篤な有害事象) は報告されませんでした。

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 ホルスト ランゲは次のように述べています。「FRONTIER 2 試験の有効性と安全性のデータは非常に有望なものです。Mim8 の投与により、出血のない生活を提供できる可能性があると同時に、ライフスタイルやニーズにあった柔軟で利便性の高い投与が可能になると考えられます。このデータについて規制当局と話し合うのが楽しみです。」

規制当局と協議中ではありますが、ノボ ノルディスクは 2024 年末に米国において、その後順次他の国においても Mim8 の製造販売承認申請を行うことを目指しています。実施中の FRONTIER 第 3 相試験プログラムのデータは、これから開催される学会や論文で 2024 年と 2025 年にも発表される予定です。

### 血友病について

血友病は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。世界中で血友病患者数は約 112 万 5,000 人と推定されており、血友病 A は血友病全体の 80~85%を占めると推定されます<sup>2</sup>。X 連鎖性潜性遺伝 (劣性遺伝) に関連した希少疾患という性質のため、女性よりも男性に多くみられ、世界中で血友病と診断される方のうち、およそ 88%は男性です<sup>3,4</sup>。血友病には異なるタイプがあり、機能が低下している、あるいは欠乏している凝固因子の種類によって特徴づけられます。血友病 A は血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) が欠乏あるいは機能が低下していることで引き起こされます。血友病患者さんの中にはインヒビターを発生する方もいますが、インヒビターがあると補充療法として使われる血液凝固因子に対する免疫システムの反応が起こり、治療の効果がなくなります。現在、重症型の血友病 A とともに生きる人の 30%がインヒビターを保有していると推定されます<sup>5</sup>。

### FRONTIER 2 臨床試験について

FRONTIER 第 3 相臨床開発プログラムは、インヒビター保有あるいは保有しない血友病 A 患者さんに対する Mim8 による出血傾向の抑制を検討するプログラムです。第 3 相プログラムには FRONTIER 2 試験<sup>6</sup>、FRONTIER 3 試験<sup>7</sup>、FRONTIER 4 試験<sup>8</sup>、FRONTIER 5 試験<sup>9</sup>があります。

FRONTIER 2 試験は、インヒビターを保有する、または保有しない 12 歳以上の血友病 A 患者を対象とした 52 週間の第 3 相試験で、Mim8 の週 1 回投与および月 1 回投与の有効性および安全性を、定期補充療法なし (出血時治療) または本剤投与前の血液凝固因子製剤による定期補充療法 (26~52 週間の観察期

間を設定)と比較しました。主要期間である 26 週間が完了し、さらに 26 週間の延長期間を現在実施中です。

本試験では被験者を以下の 5 群に無作為に割り付けました。

本試験組み入れ前出血時治療を受けていた被験者:

- 1 群: 定期補充療法なし (出血時治療) の継続、本試験の主要期間では Mim8 の投与は行わない
- 2a 群: Mim8 を週 1 回投与
- 2b 群: Mim8 を月 1 回投与

本試験組み入れ前に血液凝固因子製剤による定期補充療法を受けていた被験者:

- 標準治療の血液凝固因子による定期補充療法を受けていた患者は 26-52 週間の観察期間後に以下の群に組み入れられた:
- 3 群: 本試験の主要期間に Mim8 を週 1 回投与
- 4 群: 本試験の主要期間に Mim8 を月 1 回投与

### 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 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))

### 参照資料

- <sup>1</sup> Østergaard H, Lund J, Greisen PJ, et al. A factor VIIIa-mimetic bispecific antibody, Mim8, ameliorates bleeding upon severe vascular challenge in hemophilia A mice. *Blood*. 2021;138(14):1258-1268. doi:10.1182/blood.2020010331
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> Centers for Disease Control and Prevention. What is Hemophilia? Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html> Accessed: June 2024
- <sup>4</sup> 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: June 2024
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> ClinicalTrials.gov. A Research Study Investigating Mim8 in Adults and Adolescents With Haemophilia A With or Without Inhibitors. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05053139> Last accessed: June 2024.
- <sup>7</sup> ClinicalTrials.gov. A Research Study Looking at Mim8 in Children With Haemophilia A With or Without Inhibitors. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05306418> Last accessed: June 2024

---

<sup>8</sup> ClinicalTrials.gov. A Research Study Looking at Long-term Treatment With Mim8 in People With Haemophilia A (FRONTIER 4) (FRONTIER 4). Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05685238?term=NCT05685238&rank=1> Last accessed: June 2024.

<sup>9</sup> ClinicalTrials.gov. A Research Study Looking at How Safe it is to Switch From Emicizumab to Mim8 in People With Haemophilia A (FRONTIER 5) (FRONTIER 5). Available at: [https://clinicaltrials.gov/study/NCT05878938#xd\\_co\\_f=ZDM2YmY4ZmMtMmRhNi00YT11LWI4YmItNTBjOWE4Yjg4NGI1~](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05878938#xd_co_f=ZDM2YmY4ZmMtMmRhNi00YT11LWI4YmItNTBjOWE4Yjg4NGI1~) Last accessed: June 2024.