

※本プレスリリースは、8月7日に米国本社にて発表したプレスリリースの抄訳版です。必ずしも日本の状況を反映したものではないことをご了承ください。本資料の正式言語は英語であり、その内容及び解釈については英語が優先します。本資料（英文）については、[こちら](#)をご参照ください。

<https://www.jnj.com/media-center/press-releases/groundbreaking-nipocalimab-study-of-pregnant-individuals-at-high-risk-for-early-onset-severe-hemolytic-disease-of-the-fetus-and-newborn-published-in-the-new-england-journal-of-medicine>

nipocalimab は現在開発中であり、現時点でいずれの国においても承認されていません。

早発型重度胎児新生児溶血性疾患のリスクが高い妊婦を対象とした nipocalimab（ニポカリマブ）の革新的な試験結果が「The New England Journal of Medicine」に掲載

ニポカリマブは重度の胎児貧血の発症を遅延又は予防し、第 II 相臨床試験（UNITY 試験）参加者の 54%が、子宮内胎児輸血（IUT）を必要とせずに妊娠期間 32 週以降に新生児を出産した

現在、第 III 相臨床試験（AZALEA 試験）の患者の組み入れ・登録中：ニポカリマブは、重度の胎児新生児溶血性疾患（HDFN）のリスクを有する妊婦に向け、HDFN に対する臨床開発中の唯一の治療薬候補である

ペンシルベニア州スプリングハウス（米国時間 2024 年 8 月 7 日） - ジョンソン・エンド・ジョンソンは、本日、早発型重度（early onset severe: EOS）胎児新生児溶血性疾患（hemolytic disease of the fetus and newborn: HDFN）のリスクを有する同種免疫感作²の妊婦を対象としたニポカリマブの第 II 相非盲検 UNITY 試験の結果が、「The New England Journal of Medicine（NEJM）」誌に掲載されたことを発表しました。本試験では、ニポカリマブを投与された妊婦の 54%が、子宮内胎児輸血（IUT）を必要とせずに妊娠期間（GA）32 週以降に新生児を出産し、主要評価項目を達成しました¹。現在ニポカリマブは、HDFN に対して臨床開発が進められている唯一の治療薬候補です。HDFN は、妊婦と胎児の血液型不適合により発症し、胎児又は乳児の命に関わる重度の貧血を来す可能性がある重篤な希少疾患です²。本試験の結果によると、ニポカリマブは、EOS HDFN の再発リスクが高い妊娠において、出生前治療を必要とする重度の胎児貧血の発症を遅延又は予防し、IUT の必要性を低減することが示されました¹。

本試験の治験責任医師であり、テキサス大学オースティン校デル・メディカル・スクールの総合胎児ケアセンター共同ディレクター兼女性健康学部教授を務める Kenneth J. Moise Jr.（M.D.）³は、次のように述べています。「NEJM 誌に掲載された第 II 相試験のデータは、ニポカリマブが重度 HDFN の既往歴がある妊婦に対する治療薬となる可能性を示し、より大規模な第 III 相試験においてさらなる研究開発を進めるための道を切り拓くものであり、勇気づけられるものです。重度 HDFN を発症した場合、多くの患者さんの予後は不良で、現在の標準治療は、IUT を繰り返したり、追加の胎児治療を行うなど、専門医療へのアクセスが必要かつ胎児の生命を脅かすリスクを伴うものであり、患者さんに大きな負担を与えるものです。ニポカリマブが承認されれば、HDFN のリスクが高い妊娠に対する初の非外科的薬物治療法となります³」

第 II 相 UNITY 試験は、EOS HDFN の再発リスクが高い妊婦を対象として、14 週から 35 週までのニポカリマブ静脈内投与を評価する、多施設共同、非盲検、単群試験です¹。本試験の主要評価項目は、IUT を実施しない GA 32 週以降の新生児出産です。本試験の結果、これまでのベンチマークの 10%に対し、妊婦の 54%（13 例中 7 例）で主要評価項目を達成しました（95%信頼区間 [CI]、25.1-80.8；P<0.001）¹。NEJM 誌での報告には、過去の妊娠²と UNITY 試験に参加した妊娠の転帰を比較評価した新しいデータが含まれています¹。その結果、試験に参加した妊婦において、新生児出産の割合が高く（92% vs 38%）、IUT を必要とする参加者

が少なく（85% vs 46%）、初回 IUT 実施時の GA 中央値が遅く（27 週 1 日 vs 20 週 4 日）、出産時の GA 中央値が遅い（36 週 4 日 vs 23 週 6 日）ことが明らかになりました¹。さらに、本試験に参加した妊婦のうち、7 例が過去の妊娠で胎児水腫の既往を有していましたが、本試験の妊娠では胎児水腫の発症は認められませんでした¹。

UNITY 試験において最も頻繁に報告された有害事象は、妊娠及び HDFN で一般的に認められるものと一貫していました¹。重篤な副作用は、絨毛膜下血腫及び胎盤早期剥離を含む HDFN またはその他の妊娠関連疾患と一貫していました¹。ニポカリマブの投与を受けた母体の児に見られた感染症や疾患は、新生児期や乳児期に一般的に認められるものと一貫していました¹。本試験において、母体又は新生児・乳児の死亡は認められませんでした¹。IUT に伴う合併症に関連した胎児死亡が 1 例認められました¹。

UNITY 試験では、ニポカリマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付ける有望な有効性及び安全性の結果が示されました¹。これは、重度 HDFN の治療薬としてのニポカリマブのさらなる臨床開発を支持するものです¹。現在、ニポカリマブの有効性と安全性をさらに評価するため、AZALEA 第 III 相比較試験を実施しており、過去の妊娠で重度 HDFN の既往歴があり、重度 HDFN のリスクを有する妊婦を組み入れ・登録中です⁴。さらにジョンソン・エンド・ジョンソンは、HDFN の血小板反応と考えられている胎児・新生児同種免疫性血小板減少症（FNAIT）を対象としたニポカリマブの第 III 相試験を実施しています⁵。FNAIT は、妊婦の免疫システムが胎児又は新生児の血小板を攻撃することによって生じる、妊娠による同種免疫性疾患であり、血小板減少と出血のリスクを高め、児の生命に危険を来たす可能性があります⁶。

Johnson & Johnson Innovative Medicine の Vice President であり、Autoantibody Diseases and Maternal-Fetal Immunology Disease Area Leader でもある Katie Abouzahr (M.D.) は、次のように述べています。「私たちは、同種抗体に起因する母体・胎児疾患の治療に有効であり、証明された安全性プロファイルを有する非外科的薬物治療法の開発に注力しています。NEJM 誌に掲載されたデータは、現在開発中のニポカリマブが、他に治療法のない、重篤かつ生命を脅かす希少疾患である重度 HDFN における高いアンメット・メディカル・ニーズを満たす可能性を強調するものです」

用語の説明：

- 同種免疫感作：遺伝子学的に異なる細胞や組織に曝露された際に起こる外来抗原に対する免疫反応
- Kenneth Moise 博士はヤンセンのコンサルタントを務めていますが、メディア関連の活動に関する報酬は受け取っていません
- 過去の妊娠：UNITY 第 II 相試験の適格条件と同じ HDFN を発症した前回の妊娠

UNITY 試験 (NCT03842189) について

UNITY は、早発型重度（EOS）HDFN のリスクが高い妊婦を対象に、ニポカリマブの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を評価するためにデザインされた国際多施設共同、非盲検第 II 相臨床試験です⁷。本試験には、重度の胎児貧血、胎児水腫又は GA 24 週以前の死産の既往歴があり、EOS-HDFN のリスクが高い単胎妊娠の RhD (D) または Kell (K) の同種免疫感作の妊婦が登録されました¹。主要評価項目は、全妊娠期間を通じて子宮内胎児輸血（IUT）を必要としない GA 32 週以降の新生児出産でした¹。安全性は、登録された母体 13 例では出産後 24 週間、児では出生後 96 週間まで追跡調査を行いました。参加者には、1 週間に 1 回の静脈内投与を行いました¹。本試験では、ニポカリマブを投与された妊婦の 54%が、全妊娠期間を通じて IUT を必要とせずに GA 32 週以降に新生児を出産し、主要評価項目を達成しました¹。

胎児新生児溶血性疾患（HDFN）について

HDFN は、母体と児の間の血液型不適合妊娠によって生じる希少疾患（重症型は超希少疾患）です⁸。母体の免疫システムによって胎児の赤血球に対して産生された同種抗体が、妊娠中に胎盤を通過して胎児の赤血球を攻撃し、胎児貧血や、出生後の新生児に新生児高ビリルビン血症や貧血を引き起こします²。HDFN の症状は、軽度の黄疸から、神経毒性を伴う新生児高ビリルビン血症、侵襲的治療を必要とするような命に関わる胎児貧血まで、多岐にわたります⁹。妊娠に関連した同種免疫感作により、不適合妊娠をする度により早期の GA で胎内発症する可能性があり、重篤な転帰のリスクが高まります¹⁰。重度 HDFN のリスクが高い妊娠に対して、現時点で承認を受けている非外科的薬物治療法はありません³。重度 HDFN を発症した妊娠では、専門医療機関で専門医によって行われる侵襲的かつ技術的に複雑な外科的治療である子宮内胎児輸血（IUT）を繰り返し必要とする場合があり、このような処置は胎児死亡率や早

産率の上昇に関連します^{11,12,13}。HDFN で最も治療が困難とされる症例は、妊娠期間（GA）24 週以前に発症し、胎児・新生児の高い罹患率及び死亡率をもたらす EOS HDFN です。American Journal of Obstetrics and Gynecology 誌によると、米国では、毎年 10 万件の妊娠のうち約 80 件が HDFN を発症していると推定されています¹⁴。

ニポカリマブについて

ニポカリマブは現在開発中のモノクローナル抗体であり、高い親和性で結合して FcRn を阻害し、循環免疫グロブリン G（IgG）抗体の濃度を下げつつ、広範囲な免疫抑制を引き起こさずに免疫機能も維持するよう設計されています。その対象には、3 つの重要な自己抗体疾患である「希少な自己抗体疾患」、母体の同種抗体が介在する「母体胎児疾患」および「比較的罹患率の高いリウマチ性疾患」において複数の疾患の根本的な原因となっている自己抗体や同種抗体が含まれます^{10, 15,16,17,18,19,20,21,22}。

また、胎盤で IgG と FcRn の結合を阻害することで、母体の同種抗体が胎盤を介して胎児に移行することを防げるとも考えられています^{23,24}。

米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）は、ニポカリマブに対して以下の重要な指定を行っています。

- 2019 年 7 月に胎児新生児溶血性疾患（HDFN）および温式自己免疫性溶血性貧血（wAIHA）、2021 年 12 月に全身性重症筋無力症（gMG）、2024 年 3 月に胎児・新生児同種免疫性血小板減少症（FNAIT）に対する Fast Track 指定を受けました
- 2019 年 12 月に wAIHA、2020 年 6 月に HDFN、2021 年 2 月に gMG、2021 年 10 月に慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）、2023 年 12 月に FNAIT に対するオーファンドラッグ指定を受けました
- 2024 年 2 月に HDFN に対するブレイクスルーセラピー指定を受けました
- 欧州医薬品庁より 2019 年 10 月に HDFN に対するオーファンドラッグ指定を受けました

Johnson & Johnson について

ジョンソン・エンド・ジョンソンは、健康こそすべてだと考えています。ヘルスケアイノベーションにおける私たちの強みが、複雑な病を予防、治療、治癒し、治療をよりスマート化した、低侵襲なものに進化させ、一人ひとりの患者さんに合ったソリューションを提供することができる世界を築く力になります。Innovative Medicine と MedTech における専門性を生かし、将来の飛躍的な進化に向けてヘルスケアソリューションの幅広い領域でイノベーションを推し進め、人々の健康に大きなインパクトを与えていきます。

日本における Johnson & Johnson Innovative Medicine について

Johnson & Johnson Innovative Medicine は、米 J&J グループにおける医療用医薬品事業の名称です。日本では、1978 年の設立以来、これまでヤンセンファーマ株式会社として、患者さんの治療に貢献する多くの医薬品をお届けしてきました。私たちは、アンメットニーズに基づく開発戦略のもと、注力疾患領域—がん、免疫疾患、精神・神経疾患、心血管疾患、肺高血圧症、および網膜疾患領域における学術および情報提供活動を強化しながら、私たちの薬剤を必要とする全ての患者さんが適切なタイミングでベストな治療を選択するための活動を続けています。新しい Johnson & Johnson Innovative Medicine ブランドとともに、私たちは、今後も医療の未来を切り拓き、日本の患者さんに革新的な医薬品をお届けしていきます。

Johnson & Johnson Innovative Medicine に関する詳しい情報は www.janssen.com/japan をご覧ください。また、www.facebook.com/JanssenJapan/ をフォローしてください。

【本件に関するお問合せ先】

Johnson & Johnson Innovative Medicine
コミュニケーション&パブリックアフェアーズ部
E-mail: JP-PR@its.jnj.com
TEL: 070-4099-8773（イライザ・ハン）

-
- ¹ Kenneth J. Moise Jr., et al. Nipocalimab in Early-onset Severe Hemolytic Disease of the Fetus & Newborn. *N Engl J Med*. 2024; DOI: 10.1056/NEJMoa2314466.
- ² National Library of Medicine. Hemolytic Diseases of the Newborn. StatPearls Publishing. 2023 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557423/>. Last accessed: August 2024.
- ³ DeMoss, P., Asfour, M. and Hersey, K. Anti-K1 (Kell) antibody expressed in maternal breastmilk: A case report of a neonate with multiple intrauterine transfusions and postnatal exposure to Kell antibody in maternal breastmilk, *Case reports in pediatrics*. 2017. Doi:10.1155/2017/6927813. Last accessed: August 2024.
- ⁴ Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of M281 Administered to Pregnant Women at High Risk for Early Onset Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN). Last accessed: August 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03842189>.
- ⁵ Orphanet. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/853>. Last accessed: August 2024.
- ⁶ NORD. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. Published online July 2022. <https://rarediseases.org/rare-diseases/fetal-and-neonatal-alloimmune-thrombocytopenia/>. Last accessed August 2024.
- ⁷ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03842189. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03842189>. Last accessed: August 2024.
- ⁸ Hemolytic disease of the newborn. Medline Plus. Last accessed: August 2024. <https://medlineplus.gov/ency/article/001298.htm>
- ⁹ Ree IMC, Smits-Wintjens VEJH, van der Bom JG, et al. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease, *Expert Review of Hematology*, 10:7, 607-616, doi: 10.1080/17474086.2017.1331124. Last accessed: August 2024.
- ¹⁰ Lobato G, Soncini CS. Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Mar;277(3):245-8. Doi: 10.1007/s00404-007-0446-x. Last accessed: August 2024.
- ¹¹ Texas Children's Hospital. Intrauterine Transfusion. Available at: <https://women.texaschildrens.org/program/texas-childrens-fetal-center/procedures-offered/intrauterine-transfusion>. Last accessed: August 2024.
- ¹² de Winter DP, Kaminski A, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023;23(12). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05329-z>. Last accessed: August 2024.
- ¹³ Lindenburg IT, van Kamp IL, van Zwet EW, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D. Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG*. 2013 Jun;120(7):847-52. doi: 10.1111/1471-0528.12063.
- ¹⁴ Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. (2015) 2015(1):146-151. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.146>. Last accessed: August 2024.
- ¹⁵ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04951622. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04951622>. Last accessed: August 2024. ClinicalTrials.gov. NCT03842189. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03842189>. Last accessed: June 2024
- ¹⁷ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05327114. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05327114>. Last accessed: June 2024
- ¹⁸ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04119050. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119050>. Last accessed: June 2024.
- ¹⁹ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05379634. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05379634>. Last accessed: June 2024.
- ²⁰ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05912517. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05912517>. Last accessed: June 2024
- ²¹ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06028438. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06028438>. Last accessed: June 2024.
- ²² ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04968912. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04968912>. Last accessed: June 2024.
- ²³ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04882878. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882878>. Last accessed: June 2024.
- ²⁴ Lobato G, Soncini CS. Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Mar;277(3):245-8. DOI: 10.1007/s00404-007-0446-x. Last accessed: June 2024.
- ²⁵ Roy S, Nanovskaya T, Patrikeeva S, et al. M281, an anti-FcRn antibody, inhibits IgG transfer in a human ex vivo placental perfusion model. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(5):498 e491-498 e499.