

本資料は、サノフィ(フランス・パリ)が2020年1月30日(現地時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・要約し、2月6日に配信するものです。本資料の正式言語はフランス語・英語であり、その内容および解釈については両言語が優先します。日本で承認されている主な製品名および一般名についてはカタカナ表記をしています。

2020年2月6日

世界初かつ唯一の酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症(ASMD)治療薬である olipudase alfaによるポジティブな臨床開発後期の結果を発表

- 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症(ASMD)は、まれで生命に関わる進行性疾患であり、既承認の治療法がない病気です。

フランス・パリー2020年1月30日ー酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症(ASMD)の成人患者と小児患者を対象に現在開発中のヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ製剤olipudase alfa(遺伝子組換え)(以下、olipudase alfa)を評価する2件の臨床試験において、肯定的な結果が得られました。olipudase alfaは、ASMDの治療薬としての臨床開発後期に入った世界初かつ唯一の酵素補充療法の薬剤です。現在、ASMDの治療薬として承認されている医薬品はありません。

サノフィのグローバル研究開発担当ヘッドのジョン・リード(John Reed, M.D., Ph.D.)は、次のように述べています。「olipudase alfaで得られた素晴らしい結果は、ASMDの治療に向けた大きな科学的進歩であるとともに、承認された医薬品がない重篤な疾患であるASMDの小児と成人患者さんに医薬品をお届けするという目標に向けた重要な一歩です。今後、この新薬候補を患者さんにお届けできるよう規制当局と連携してまいります」

成人ASMD患者を対象とした臨床試験(ASCEND)

ASCEND試験は、16カ国の24施設でASMDの成人患者36名が参加した第II/III相無作為化二重盲検試験で、52週間にわたりプラセボまたはolipudase alfaを最大3mg/kgで隔週静脈内投与を行いました¹。

試験の主要評価項目として、ASMDの主な臨床所見である進行性肺疾患と脾腫大の2項目を検討しました。試験計画書では、これら2つの主要評価項目のうち1項目が達成した場合は、肯定的な結果が得られたと判定することと定義しました。

これら2つの主要評価項目のうち、肺機能の改善は肺のガス交換能を調べる検査である一酸化炭素肺拡散能(DLco)について計算式から正常予測値を求め、それに対するパーセントとして評価し、試験ではこの項目に達成したため、ASCEND試験から肯定的な結果が得られたと判断しました。第52週時点の相対的改善は、olipudase alfa群は22%、プラセボ群は3%でした。2群間の差(19%)は、統計学的に有意でした($p=0.0004$)。もう1項目の主要評価項目である脾臓の大きさは、正常な脾容積との比較の倍数(MN)として示し、ベースラインからの変化率を評価しました。試験では、この項目も試験計画書の規定を満たしました。olipudase alfa群の脾容積は39.5%減少したのに対し、プラセボ群では0.5%増加しました。2群間の差(40%)は、統計学的に有意でした($p=0.0001$)。

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿 3-20-2 東京オペラシティタワー
www.sanofi.co.jp



米国では、患者さんが**Splenomegaly Related Score (SRS、脾腫関連スコア)**を用いて関連症状を評価し、この結果を**Patient-Reported Outcome (PRO、患者の報告に基づくアウトカム)**として脾容積とあわせた評価を行いました。**olipudase alfa**群では**SRS**はベースラインから**8.0**ポイント低下したのに対してプラセボ群では**9.3**ポイント低下し($p=0.70$)、脾容積と**SRS**を組み合わせた評価項目では、試験計画の規定に到達しませんでした。

ASCEND試験の責任医師である、アルバート・アインシュタイン医科大学の小児科遺伝学の教授でモンテフィオー小児病院の小児遺伝診療科部長 (Chief, Division of Pediatric Genetic Medicine, Children's Hospital at Montefiore) の**Melissa Wasserstein, M.D.**は、次のように述べています。「現在承認されている治療法がない疾患で、これらのデータが得られたことは重要です。**olipudase alfa**の治療により、この進行性疾患で生じる重大な所見である肺機能と脾臓容積に臨床的意義のある改善がみられました。これらの所見は、**olipudase alfa**の各臨床試験でみられました。この試験では脾容積が有意に減少したにもかかわらず、**SRS**に効果がなかったことについてはさらに検討する必要があります。」

52週間の試験期間中、プラセボ群も**olipudase alfa**群のいずれの患者も、1件以上の有害事象がみられました。発現件数は、**olipudase alfa**群は242件、プラセボ群は267件と、**olipudase alfa**群の方が少数でした。重度の有害事象の発現件数は、**olipudase alfa**群は3件、プラセボ群は13件と、**olipudase alfa**群の方が少数でした。重篤な有害事象は、**olipudase alfa**群では5件、プラセボ群は11件発現し、いずれも臨床試験との関連はないと判断されました。臨床試験の中止や試験の脱落に至った有害事象はありませんでした。本試験内で高頻度にみられた有害事象(有害事象の発生率が2%以上で、**olipudase alfa**群の2名以上にみられ、**olipudase alfa**群での発現率がプラセボ群より高い有害事象と定義)は、頭痛、鼻咽頭炎、上気道感染、咳嗽、および関節痛でした。

ASMDの小児患者の試験(ASCEND-Peds)

ASCEND-Peds試験は第II相非盲検単群試験で、6カ国の小児患者(出生後～18歳未満)が20名参加しました。神経症状に急速な進行がみられる患者は、除外されました。この試験の主たる目的は、**olipudase alfa**の最大用量を**3mg/kg**として隔週静脈内投与を64週間行った場合の安全性と忍容性を評価することでしたⁱⁱ。

64週間の治療期間中、全ての患者に1件以上の有害事象がみられました。有害事象の多くは軽度と中等度で、1名は重度で重篤なアナフィラキシー反応(後述)が現れ、**olipudase alfa**との関連があるとされました。治療に関連する重篤な有害事象は、3名中5件現れました。1名では、症状を伴わない一過性のアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加が2回現れ、1名では蕁麻疹と発赤が1回ずつ現れ、1名でアナフィラキシー反応が1回現れました。有害事象により治療中止に至った患者はいませんでした。高頻度にみられた有害事象(有害事象の発生率が2%以上で、**olipudase alfa**群の2名以上にみられた有害事象と定義)は、発熱、咳嗽、嘔吐、鼻咽頭炎、下痢、頭痛、上気道感染、挫傷、腹痛、鼻閉、発疹、蕁麻疹、引っかき傷および鼻出血でした。

本試験では、副次評価項目として、肺疾患と脾腫大の進行を評価しました。1年間(52週)の治療後の**DLco**(正常予測値に対する百分率)は、ベースライン時点で検査が実施できた9名(5歳以上で、検査が実施できる患者)で平均**33%**上昇しました。また、第52週時点で、脾容積の**MN**は平均で**49%**減少しました(範囲: **23~61%**)。

これらの臨床試験の結果は今後学会で発表し、世界各地での承認申請のデータとして提出する予定です。承認申請は、**2021年下半期から開始**となる見込みです。



酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD) について

ASMDは、歴史的にニーマン・ピック病 (NPD) A型およびB型とも呼ばれる希少疾患で、進行性で、生命が脅かされることがあるライソゾーム病の一種です。ASMDは、ライソゾームという細胞内器官でスフィンゴミエリンと呼ばれる脂質を分解する酵素である酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) の活性が低いために現れる疾患です。ASMが存在しないか、活性が低い場合、スフィンゴミエリンは適切に代謝されずに細胞内に蓄積します。やがて細胞は死滅し、内臓の機能に異常が現れます。ライソゾーム酵素であるASMの欠損は、スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ1の遺伝子 (SMPD1) の変異により現れます。欧米ではASMD患者数は、約2,000人と推定されています。

ニーマン・ピック病A型は、神経症状が急速に進行し、中枢神経系の合併症により小児期の早い段階で死に至る疾患です。ニーマン・ピック病B型は、重篤で生命が脅かされる可能性のある疾患で、主に肺、肝臓、脾臓と心臓に症状が現れます。ニーマン・ピック病A/B型は、A型とB型の間にある疾患で、神経症状は患者さんによって様々です。ニーマン・ピック病C型と呼ばれる疾患もありますが、これはASMDとは無関係の疾患です。

Olipudase alfa について

Olipudase alfa は、欠損しているか機能が低下している ASM を補充し、スフィンゴミエリンの分解を促す目的で用いる、現在開発中の酵素補充療法の製剤です。olipudase alfa は ASMD の治療薬として開発中です。Olipudase alfa は、現在開発中の医薬品であり、米国食品医薬品局 (FDA)、欧州医薬品庁 (EMA) など日本を含む各国の審査当局は、本剤の審査をまだ行っていません。

FDA は、本剤を Breakthrough Therapy (画期的治療薬) に指定しました。画期的治療薬の指定は、重篤または生命が脅かされる疾患を対象に開発中の新薬の開発と審査を促進する目的で行われます。画期的治療薬の指定の基準には、臨床上意義のある評価項目の検討で既存薬を大きく上回る改善をもたらす可能性を示す予備的な臨床エビデンスが得られていることなどの項目があります。

EMA も、olipudase alfa に対して PRIME (PRiority MEDicines の略称) の対象に指定しています。PRIME 指定は、既存の治療薬を超える治療上の利点があるか、治療選択肢のない患者さんに有用と考えられる新薬の開発と審査を促進する目的で行われます。日本では、olipudase alfa は、先駆け審査指定制度の対象品目として指定されています。先駆け審査指定制度は、対象疾患の重篤性などの指定基準を満たす画期的新薬の日本での研究開発を支援する制度です。

参考文献等

ⁱ www.clinicaltrials.gov; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02004691

ⁱⁱ www.clinicaltrials.gov; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02292654



サノフィについて

サノフィは、健康上の課題に立ち向かう人々を支えています。私たちは、人々の健康にフォーカスしたグローバルなバイオ医薬品企業として、ワクチンで人々を守り、革新的な医薬品で痛みや苦しみを和らげます。希少疾患をもつ少数の人々から、慢性疾患をもつ何百万もの人々まで、寄り添い支え続けます。

サノフィでは、100 カ国において 10 万人以上の社員が、革新的な医学研究に基づいたヘルスケア・ソリューションの創出に、世界中で取り組んでいます。

サノフィは、「Empowering Life」のスローガンの下、ヘルスジャーニー・パートナーとして人々を支えます。

日本法人であるサノフィ株式会社の詳細は、<http://www.sanofi.co.jp> をご参照ください。

サノフィの今後の見通しに関する記述

当プレスリリースには、1995 年民間有価証券訴訟改正法(修正を含む)でいう「今後の見通しに関する記述」が含まれています。今後の見通しに関する記述とは、歴史的事実を述べるものではない記述です。これらの記述には、計画と予測ならびにそれらの根拠となる前提、将来の財務結果、事象、事業、サービス、製品の開発および可能性に関する計画、目標、意向および期待に関する記述、ならびに、将来の実績に関する記述が含まれます。一般的に、今後の見通しに関する記述は、「予想」、「期待」、「見込み」、「予定」、「予測」、「計画」などの表現によって識別されます。サノフィの経営陣はそのような今後の見通しに関する記述に反映された予想を妥当と考えますが、投資家は今後の見通しに関する情報と記述がさまざまなリスクと不確実性の影響を受けやすく、それらの多くが予測困難であり、通常サノフィが制御できず、そのために実際の結果と進展が、今後の見通しに関する情報と記述の中で表現された、暗示された、または予測されたものとは実質的に異なる場合があることに注意してください。そのようなリスクと不確実性には、研究開発、市販後を含む今後の臨床データおよび解析、薬剤・機器・生物学的製剤などの製品候補について提出される申請の承認の是非および時期に関する FDA や EMA などの規制当局の決定、ならびにそのような製品候補の利用可能性や商業的可能性に影響を及ぼすラベリングその他の問題に関する当局の決定に付随する不確実性、製品候補が承認された場合に商業的に成功するという保証の欠如、代替治療薬の将来的な承認および商業的成功、サノフィが外部成長の機会から利益を得る可能性および/または規制当局の承認を得る能力、知的財産に関連するリスクおよび知的財産に関する現在係争中または将来に生じる訴訟、当該訴訟の最終結果に付随する不確実性、為替レートと実勢金利のトレンド、不安定な経済情勢、コスト削減イニシアチブとその後の変更の影響、期中平均発行済み株式数、ならびにサノフィの 2018 年 12 月 31 日終了事業年度フォーム 20-F 年次報告書の「リスク要因」および「今後の見通しに関する記述」項目を含む、サノフィが作成した SEC および AMF に対する公の届け出の中で議論されているかまたは特定されているものが含まれます。サノフィは、適用法によって義務付けられている場合を除き、今後の見通しに関する情報または記述の更新または見直しを行う義務を負うものではありません。