

2021年9月27日

## ポンペ病治療剤「ネクスビアザイム®点滴静注用 100mg」 日本で製造販売承認を取得

### ポンペ病の酵素補充療法で新たな標準治療となる可能性

サノフィ株式会社(本社:東京都新宿区、代表取締役社長:岩屋孝彦、以下「サノフィ」)はネクスビアザイム®点滴静注用 100mg(一般名:アバルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)、以下「ネクスビアザイム®」)が「ポンペ病」の効能又は効果で、本日、製造販売承認を取得したことをお知らせいたします。ネクスビアザイム®は、ポンペ病(糖原病Ⅱ型)において、乳児型ポンペ病(IOPD)および遅発型ポンペ病(LOPD)の新たな標準治療となる可能性があります。

ポンペ病は、進行性の筋疾患で、運動機能や呼吸機能の低下をもたらす希少疾患です。世界でのポンペ病の患者数は5万人と推定されています。乳児期から成人後期のいずれの時期においても発症する可能性があります。

2021年1月、2つの臨床試験で得られた肯定的な結果に基づき、日本でネクスビアザイム®の承認申請をしました。

- ピポタル第Ⅲ相二重盲検比較試験であるCOMET試験では、遅発型ポンペ病の患者を対象としてネクスビアザイム®の安全性と有効性を標準治療薬であるマイオザイム®(アルグルコシダーゼ アルファ)との比較で検討しました。
- 第Ⅱ相Mini-COMET試験では、アルグルコシダーゼ アルファの投与経験のある乳児型ポンペ病患者を対象にネクスビアザイム®の安全性を主に評価するとともに、探索的に有効性の評価を行いました。

COMET試験では、遅発型ポンペ病の患者さんを対象にネクスビアザイム®とアルグルコシダーゼ アルファとの比較を行い、以下の結果が得られました。

- ネクスビアザイム®により、アルグルコシダーゼ アルファに比べ、第49週時点における努力肺活量(%FVC)が2.4ポイント改善し、主要評価項目である非劣性が示されました( $p=0.0074$ ; 95% CI, -0.13, 4.99)。
- 6分間歩行試験では、ネクスビアザイム®群は、アルグルコシダーゼ アルファ群に比べ、歩行距離が30メートル延長しました(95% CI, 1.33, 58.69)。
- 49週間にわたる実薬対照二重盲検試験の期間中に重篤な副作用が現れた患者さんは、ネクスビアザイム®群では1名(2%)、アルグルコシダーゼ アルファ群では3名(6%)でした。ネクスビアザイム®群に高頻度(>5%)で認められた副作用は、頭痛、そう痒(かゆみ)、悪心、蕁麻疹と疲労でした。
- 注入に伴う反応は、ネクスビアザイム®群では13名(26%)、アルグルコシダーゼ アルファ群では16名(33%)で認められました。ネクスビアザイム®群のうち複数の患者さんで認められた注入に伴う反応はいずれも軽度～中等度で、頭痛、下痢、そう痒、蕁麻疹や発疹などでした。重度の注入に伴う反応は認められませんでした。



アルグルコシダーゼ アルファによる治療で十分な効果が得られなかったか効果の減弱がみられた年齢 18 歳未満の乳児型ポンペ病の患者さんを対象として行った Mini-COMET 試験では、以下の結果が得られました。

- 試験中に高頻度で報告された有害事象はいずれも軽度か中等度で、嘔吐(6名)、発熱(6名)、上気道感染(5名)、咳嗽(4名)と発疹(4名)などでした。重篤または重度の治療と関連する有害事象は認められませんでした。投与中止や死亡に至った有害事象は認められませんでした。
- 6ヵ月時点では、アルグルコシダーゼ アルファの治療時に悪化または効果不良がみられた患者さんにおいて、有効性の評価項目である粗大運動能力尺度-88、簡易運動機能検査、ポンペ Paediatric Evaluation of Disability Inventory、左室心筋重量の Z スコアおよび眼瞼の位置に改善または安定化がみられました。

ポンペ病は、ライソゾーム酵素のひとつである酸性  $\alpha$ -グルコシダーゼ (GAA) の遺伝子の異常により GAA 活性の低下または欠損が原因で生じる疾患で、複合多糖(グリコーゲン)が全身の筋肉内に蓄積します。グリコーゲンの蓄積は、不可逆的な筋損傷を引き起こし、肺を支える横隔膜などの呼吸筋や、運動機能に必要な骨格筋に影響が及びます。ネクスピアザイム®は、筋細胞の中にあるライソゾームに GAA を送り届けてグリコーゲンの分解を促すことで、ポンペ病がもたらす重大な症状である呼吸機能、筋力・身体機能(運動能力など)をアルグルコシダーゼ アルファよりも改善させる目的で開発されました。

ポンペ病で生じるグリコーゲン蓄積を低下させるには、筋細胞の中にあるライソゾームに GAA を送り届ける必要があります。サノフィは、筋細胞内のライソゾームに GAA を送り届ける効率を高めるための手段として、GAA の輸送に大きな役割を果たすマンノース 6 リン酸 (M6P) 受容体を標的とする研究を行ってきました。

サノフィは、希少疾患領域において、引き続き日本の患者さんに希望をお届けできるよう鋭意努力し、患者さんとそのご家族や医療関係者へ更なる貢献をしてまいります。

#### 【今回承認された効能又は効果、用法及び用量について】

販売名	ネクスピアザイム®点滴静注用 100mg
一般名	アバルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)
効能又は効果	ポンペ病
用法及び用量	通常、アバルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、遅発型の患者には 1 回体重 1kg あたり 20mg を、乳児型の患者には 1 回体重 1kg あたり 40mg を隔週点滴静脈内投与する。
国内製造販売承認取得日	2021 年 9 月 27 日

#### ネクスピアザイム®について

ネクスピアザイム®は、アルグルコシダーゼ アルファと比較して M6P レベルを約 15 倍増加させた分子として設計し、細胞内への酵素の取り込みを向上させ、標的組織において高いグリコーゲン除去効果を得る目的で開発されました！

ネクスピアザイム®は、日本において 2020 年 11 月 27 日付で、希少疾病用医薬品に指定されています。米国食品医薬品局は、ネクスピアザイム®をブレイクスルーセラピー(画期的治療薬)に指定し、ファストトラック審査を経て、2021 年 8 月に承認しました。また英国の医薬品・医療製品規制庁は、ネクスピアザイム®を有望な革新的医薬品(Promising Innovative Medicine: PIM)に指定しています。

<sup>i</sup> Zhou Q et al. Bioconjug Chem. 2011; 22(4): 741-751



### 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、革新的な医科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。

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。