

本資料は、サノフィ(フランス・パリ)が2020年6月16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、6月25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6月25日

## サノフィが遅発型ポンペ病の治療薬として 開発中の酵素補充療法剤により、臨床上意義ある症状改善を達成

- **avalglucosidase alfa**により、アルグルコシダーゼアルファ(標準治療)に比べ、努力肺活量(%FVC)が2.4ポイント改善しました。
- 6分間歩行試験では、**avalglucosidase alfa**投与群は標準治療群に比べ、歩行距離が30メートル延長しました。
- 世界各国での承認申請は2020年下半期の予定です。

**2020年6月16日、パリ** - サノフィは本日、学術セッションを開催して第III相試験の結果を発表し、酵素補充療法剤として現在開発中の**avalglucosidase alfa**が、遅発型ポンペ病の患者さんの臨床症状(呼吸障害と運動性の低下)に対し臨床上意義ある改善をもたらすことを報告しました。第III相試験で遅発性ポンペ病の患者さんを対象にアルグルコシダーゼアルファ(標準治療薬)を比較対照として**avalglucosidase alfa**を評価し、呼吸機能の改善における非劣性を主要評価項目として検討したところ、**avalglucosidase alfa**が主要評価項目を達成しました。今回のデータに基づき、2020年下半期に世界各国での承認申請を行う予定です。米国食品医薬品局(FDA)は、ポンペ病と確定診断された患者さんに対する治療薬候補として**avalglucosidase alfa**を画期的新薬に指定し、ファストトラック審査の対象に指定しています。

試験での主要評価項目は、呼吸筋機能の変化とし、立位での予測値に対する比率をパーセントで表した努力性肺活量(%FVC)に基づき評価しました。**avalglucosidase alfa**群の患者は、標準治療群の患者に比べ、%FVCが2.4ポイント改善し(95%信頼区間(CI): -0.13 / 4.99)、試験計画で規定した非劣性の基準を上回る呼吸機能の改善を示しました(p=0.0074)。

試験では主要評価項目の優越性についても検討しましたが、**avalglucosidase alfa**群は統計学的に有意な優越性を示すには至りませんでした(p=0.0626)。このため、試験計画で定めた解析の実施順序に従い、副次評価項目に関する正式な統計学的検討は行いませんでした。

主な副次評価項目として、6分間歩行試験による運動性の評価を行いました。**avalglucosidase alfa**群の6分間歩行距離は、標準治療群より30メートル延長しました(95% CI: 1.33 / 58.69)。その他の副次評価項目として、呼吸筋力、運動機能と生活の質(QOL)を評価しました。

評価項目	avalglucosidase alfa* N = 51	アルグルコシダー ゼアルファ* N = 49	調整平均値 5%CI) N = 100
<b>主要評価項目</b>			
FVC(予測値に対するパーセント)	2.89 (0.88)	0.46 (0.93)	2.43 (-0.13, 4.99)
<b>副次評価項目</b>			
6分間歩行試験	32.21 (9.93)	2.19 (10.40)	30.01 (1.33, 58.69)
最大吸気圧(予測値に対するパーセント)	-0.29 (3.84)	-2.87 (4.04)	2.58 (-8.54, 13.71)
最大呼気圧(予測値に対するパーセント)	2.39 (4.00)	5.00 (4.20)	-2.61 (-14.22, 9.00)
ハンドヘルドダイナモメーター検査 総スコア	260.69 (46.07)	153.72 (48.54)	106.97 (-26.56, 240.50)
簡易運動機能検査 総スコア	3.98 (0.63)	1.89 (0.69)	2.08 (0.22, 3.95)
<b>健康関連QOL (SF-12)</b>			
身体的側面のサマリースコア	2.37 (0.99)	1.60 (1.07)	0.77 (-2.13, 3.67)
精神的側面のサマリースコア	2.88 (1.22)	0.76 (1.32)	2.12 (-1.46, 5.69)

\*ベースラインから第49週までの変化の調整平均値(標準誤差)

英国ニューキャッスル大学 John Walton 筋ジストロフィー研究センターの神経筋障害・トランスレーショナル医学・遺伝学の教授(Professor of Neuromuscular Disorders, Translational Medicine and Genetics at the John Walton Muscular Dystrophy Research Center, Newcastle University, UK)であるジョルディ・ディアス・マネラ博士(Jordi Diaz-Manera, M.D., Ph.D.)は、次のように述べています。「ポンペ病は筋力が徐々に低下し衰弱に至る可能性のある疾患です。新たな選択肢となりうる治療薬は、呼吸機能や運動機能の様々な指標で臨床的意義ある改善をもたらすことが求められます。今回の第III相試験で得られた結果は勇気づけられる内容で、ポンペ病の特徴的な症状に対する新たな治療選択肢としての可能性を示すavalglucosidase alfaの臨床所見にさらなるエビデンスを追加するものとなりました」

また同試験では、第49週に標準治療からavalglucosidase alfaに切り替える非盲検の継続投与を行い、その際の%FVCと6分間歩行距離の変化を検討する予備的な解析が試験計画書に従って行われ、結果が発表されました。患者の登録は随時行ったために、データ発表時の予備的解析は97週時点について行い、%FVCについては切り替え例49例中20例、6分間歩行試験については切り替え例49例中21例のデータについて行われました。切り替え例の検討では、avalglucosidase alfaへの切り替えにより%FVCは0.15ポイント改善(95% CI, -1.95 / 2.25)、6分間歩行試験は23.32m改善しました(95% CI, -3.87 / 50.51)。

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。「avalglucosidase alfaの投与により、ポンペ病の標準的な評価項目である呼吸機能と運動性の両方において臨床的意義ある改善が認められ、嬉しく感じています。今回の試験結果により、avalglucosidase alfaをポンペ病の新たな標準治療薬として確立させるという私たちの目標に向けた歩みがまた一歩進みました」

avalglucosidase alfaの安全性プロファイルは、標準治療薬と同様でした。49週間の二重盲検試験の期間中、avalglucosidase alfa群の44例、標準治療群の45例に有害事象が現れました。重度の有害事象は、avalglucosidase alfa群の6例、標準治療群の7例に現れました。重篤な有害事象が現れた患者数は、avalglucosidase alfa群(8例、うち1例は投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象)の方が標準治療群(12例、うち3例は投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象)より少数でした。標準治療群では、4例が有害事象のため投与中止に至り、1例は重篤な有害事象である急性心筋梗塞(投与との因果関係なし)のため死亡しました。avalglucosidase alfa群では、投与中止や死亡は認められませんでした。試験計画で規定した点滴静脈内投与に伴う反応がみられた患者の割合は、avalglucosidase alfa群(25.5%)の方が標準治療群(32.7%)より低値でした。免疫原性に関するデータは現在解析中で、今後、学会または論文誌に発表する予定です。

### 試験計画

COMET試験は、無作為化二重盲検第III総試験で、20カ国の56施設において治療経験のない遅発型ポンペ病の小児患者または成人患者100例を対象とし、直接比較を行う試験です。患者を無作為化し、avalglucosidase alfa群またはアルグルコシダーゼアルファ(標準治療薬)群に割りつけ、いずれの群とも49週間にわたり1回20 mg/kgの点滴静脈内投与を隔週で受けました。49週間後、非盲検の継続投与を行い、標準治療群についてはavalglucosidase alfa 20 mg/kgによる治療に切り替えました。

### ポンペ病について

ポンペ病は、ライソゾーム酵素のひとつである酸性 $\alpha$ -グリコシダーゼ(GAA)の遺伝子欠損または活性低下が原因で生じる疾患で、グリコーゲンが近位筋肉や横隔膜をはじめとする筋肉内に蓄積し、進行性の不可逆的な筋疾患が生じます。ポンペ病は希少疾患の一種で、世界では、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も発症する可能性があります。ポンペ病は主に、遅発型ポンペ病と乳児型ポンペ病に分類されます。遅発型ポンペ病は、1歳以降から成人後期までのいずれかの時期に発症します。遅発型ポンペ病の特徴的な症状は、呼吸機能の低下と筋力低下で、多くの場合、運動機能の低下に至ります。患者さんは、歩行が困難となり車椅子での生活を余儀なくされることが多く、呼吸困難が現れ人工呼吸器が必要となることもあります。ポンペ病患者さんの主な死因は呼吸不全です。生後1年以内に発症するポンペ病は、乳児型ポンペ病に分類されます。骨格筋の筋力低下に加え、心機能障害がみられます。

### avalglucosidase alfaについて

ポンペ病の酵素補充療法の目標は、筋細胞の中にあるライソゾームに酵素を送り届け、欠損しているか機能低下がみられる酸性 $\alpha$ -グリコシダーゼに代わって筋肉内のグリコーゲン蓄積を防ぐことにあります。avalglucosidase alfaは、ポンペ病の治療薬として現在開発中の酵素補充療法剤で、筋肉内、特に骨格筋の細胞に酵素を送り届ける機能を高めるよう設計されました。avalglucosidase alfaは、標準治療で用いられるアルグルコシダーゼアルファに比べ、-マンノース-6-リン酸の含量を約15倍に高めた物質で、酵素の細胞内へ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<sup>ii</sup>。この差の臨床的意義は、まだ確認されていません。

avalglucosidase alfaの臨床開発プログラムでは、今回の第III相COMET試験に加え、第II相NEO-EXT試験<sup>iii</sup>が行われています。この試験では第I/II相NEO1試験に参加した遅発型ポンペ病の患者を対象に、最長約8年間にわたりavalglucosidase alfaを投与し、長期安全性、忍容性、薬物動態と薬力学を検討し、有効性の探索的検討を行います。また、現在実施中の第II相mini-COMET試験<sup>iv</sup>では、アルグルコシダーゼアルファによる治療経験のある乳児型ポンペ病の患者を対象に、avalglucosidase alfaの安全性と有効性を検討しています。avalglucosidase alfaの臨床開発プログラムに関する詳細については、<https://www.clinicaltrials.gov>をご覧ください。

FDAをはじめとする各国の審査当局は、上記用途での本剤の使用を承認していません。

#### 参考文献等

- i [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02782741
- ii Zhou Q. Bioconjug Chem. 2011 Apr 20;22(4):741-51
- iii [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02032524
- iv [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03019406

#### 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と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、経済情勢や市場状況の変化、コスト削減イニシアチブとその後の変更の影響、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が当社、顧客、サプライヤー、ベンダーその他のビジネスパートナーに及ぼす影響、これらのうちいずれかの財務状況、および当社の従業員、世界経済全体に及ぼす影響、これらのいずれかにCOVID-19が影響を及ぼした場合には、当社にも悪影響が生じる可能性があります。状況は急速に変化しており、現時点では把握していない影響が生じるおそれや、既に確認されているリスクがさらに悪化するおそれがあります。またそのようなリスクと不確実性には、サノフィの2019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。