

本資料は、サノフィ(フランス・パリ)が 2020 年 10 月 27 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、11 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11月6日

olipudase alfa、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症(ASMD)患者の肺機能と脾容積を有意に改善

- 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とした 2 件の臨床試験の結果が、バーチャル形式で開催された第 70 回米国人類遺伝学会(American Society of Human Genetics 2020 Virtual Meeting)で発表されました。
- olipudase alfa は、ASMD の治療薬として開発中の唯一の薬剤であり、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。
- これらの試験の結果に基づき、2021 年下半期より世界各地での承認申請を行う予定です。

マサチューセッツ州ケンブリッジ- 2020 年 10 月 27 日- 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)は、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症(ASMD)の患者の肺機能と脾容積を改善することが明らかにされました。成人患者と小児患者をそれぞれ対象とする 2 件の臨床試験の結果は、今週バーチャル形式で開催された第 70 回米国人類遺伝学会(ASHG 2020)で発表されました。これらの試験結果に基づき、2021 年下半期より世界各地での承認申請を行う予定です。

ASMD は、ニーマン・ピック病(NPD)A 型および B 型とも呼ばれる稀な疾患で、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。ASMD の全世界での発症率は、出生児 10 万人あたり 0.4~0.6 人とされていますⁱⁱ。

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ィ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。「ASMD は進行性で、生命が脅かされることがある遺伝疾患です。現時点では承認された治療薬がありません。このたび行われた成人患者と小児患者を対象とした olipudase alfa の臨床試験では、開発中の治療薬が ASMD の内臓病変を改善し、患者さんの生活に意義ある変化をもたらす可能性が明らかにされました」

成人 ASMD 患者を対象とした臨床試験(ASCEND)のデータ

ASCEND 試験は、ASMD B 型の成人患者 36 名が参加した第 II/III 相試験で、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ⁱⁱⁱ、肺機能、脾容積と肝容積に対する効果を検討

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



しました。参加した患者を対象に **olipudase alfa** の長期有効性・安全性を検討する本試験の非盲検単群継続投与を現在実施中です。

第 52 週時点の肺機能:

- 一酸化炭素肺拡散能 (DL_{CO}) の正常予測値に対するパーセントとして評価する肺機能は、**olipudase alfa** 群ではベースラインから **22%** 改善したのに対し、プラセボ群では **3%** と有意の改善がみられました ($p=0.0004$)。

第 52 週時点の脾容積:

- 脾容積を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たところ、**olipudase alfa** 群では **39.5%** 減少したのに対しプラセボ群では **0.5%** 上昇し、有意差がみられました ($p<0.0001$)。

試験計画書で設定した副次評価項目:

- 肝容積を正常な肝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たところ、**olipudase alfa** 群では **31.7%** 減少したのに対し、プラセボ群では **1.4%** 増加しました ($p < 0.0001$)。
- 平均血小板数は、**olipudase alfa** 群では **16.8%**、プラセボ群では **2.5%** 改善しました ($p = 0.019$)。
- 脾腫に関連する症状を患者自身が評価する **Patient-Reported Outcome (PRO)**、患者の報告に基づくアウトカムとして **Splenomegaly Related Score (SRS)**、脾腫関連スコアを用いた評価を行ったところ、**olipudase alfa** 群は **8.0** ポイント低下したのに対しプラセボ群では **9.3** ポイント低下し ($p=0.70$)、意義ある差は認められませんでした。
- **SRS** のデータを分析したところ、**SRS** はベースラインの脾容積と相関せず、また **SRS** の変化は第 **52** 週時点でみられた脾容積の変化と相関しませんでした。

第 52 週時点の全般安全性と忍容性:

- 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、いずれも治験薬との関連はないと判断されました。投与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。
- 投与関連反応は軽度または中等度で、**olipudase alfa** 群では **44%**、プラセボ群では **33%** に現れました。
- 本試験内で高頻度に見られた有害事象 (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、頭痛、鼻咽頭炎、上気道感染、咳嗽、および関節痛でした。
- **olipudase alfa** 群の **22%** では、本剤の投与開始後に抗薬物抗体が認められました。

サノフィの希少疾患・起床血液疾患開発部門ヘッドの **Karin Knobe** は、次のように述べています。「今回得られた有力なデータは、肺機能と脾容積が有意に改善し、肝容積に臨床上意義ある減少がみられることを示しています。検討項目の全体でこのように力強いデータが得られたことは、**olipudase alfa** が身体に衰弱を及ぼす希少疾患に何十年も苦しんできた成人の患者さんに意義ある改善をもたらす可能性があることを示唆しています」



小児 ASMD 患者を対象とした臨床試験 (ASCEND-Peds) のデータ

ASCEND-Peds 試験は第 II 相非盲検単群試験で、ASMD 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。^{iv} 20 名の患者は全員試験を完了し、長期継続投与試験へ移行しています。

第 64 週時点の安全性データ:

- olipudase alfa の投与を受けた全ての患者に 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した。
- 投与関連反応は 11 名に現れました。最も頻度が高かった反応は、蕁麻疹 (4 名)、発熱 (7 名) および嘔吐 (6 例) でした。
- 治験薬に関連する重篤な有害事象は、3 名に 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) が 2 回現れ、1 例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。
- 有害事象により投与中止に至った患者はいませんでした。
- 高頻度に見られた有害事象 (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、第 52 週時点の有効性を探索的に検討し、肺機能と脾容積、肝容積と患者の成長を検討しました。評価結果より、臨床上意義ある疾病エンドポイントの改善が認められました。

- DL_{CO} (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% (32.9% ± 29.1%) 上昇しました。
- また、脾容積の MN は平均で 49% (49.2% ± 9.7%)、肝容積は 41% (40.6% ± 9.4%) 減少しました。
- 15 名 (78.9%) では身長 Z スコアが上のカテゴリに移動し、4 名 (21.1%) は同カテゴリ内に留まりました。
- 血小板数は 34% 増加しました (34.0% ± 36.42%)。

ASMD について

ASMD は、酵素の欠損により生じる様々な疾患の総称で、そのスペクトラムの両端にある疾患は、ASMD A 型と ASMD B 型と呼ばれることもあります。ASMD 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。ASMD 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。ASMD A/B 型は、A 型と B 型の間にある疾患で、神経症状は患者によって様々です。ASCEND 臨床試験プログラムでは、ASMD A/B 型と ASMD B 型の患者を対象としました。NPD 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 の非中枢神経系病変に対する治療薬として開発中です。ASMD A 型の患者を対象とした本剤の試験は行っていません。

olipudase alfa は臨床開発段階の治験薬であり、現時点ではいずれの規制当局においても本剤の安全および有効性は評価されていません。



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 McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease ty B. *Pediatrics*. 2008; 122(2):341-349

ⁱⁱ McGovern MM, Avetisyan, R., Sanson, B, et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis* 12, 41 (2017) <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>

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

^{iv} 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、事業、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、当該の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・市場情勢、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。