

本資料は、サノフィ(フランス・パリ)が2022年2月9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17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。

2022年2月17日

Olipudase alfa が酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症(ASMD)の各種臨床所見を持続的に改善

- * 長期追跡試験より、開発中のolipudase alfaが肺機能(一酸化炭素肺拡散能[DLco])を持続的に改善し、脾容積と肝容積の低下をもたらすことが明らかになりました。
- * 製造販売承認を取得した場合、olipudase alfaは世界初かつ唯一のASMD治療薬となります。

パリ、2022年2月9日 - olipudase alfaの長期非盲検継続投与試験で得られた肯定的な結果より、本剤は、稀でかつ生命に関わる進行性疾患で現在承認された治療薬のない酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症(ASMD)の、非中枢神経系症状がみられる成人および小児患者において、肺機能(一酸化炭素肺拡散能[DLco]で評価)の持続的な改善と、脾容積と肝容積の低下が認められることが明らかになりました。今回得られたデータは、ASMDの成人患者5名における6.5年間の転帰と、小児患者20名における2年間の転帰のデータ、および成人を対象とした第III相ASCEND試験の非盲検継続投与期間のデータで構成されます。これらのデータは、今週、米国カリフォルニア州サンディエゴで開催されたWORLDSymposium™2022で発表されました。

Alaa Hamed, M.D., MPH, MBA

サノフィ希少疾患メディカルアフェアーズ グローバルヘッド

「ASMDは様々な臓器系で進行性の臓器障害を引き起こし、症状の悪化にともない若年死のリスクが上昇します。現時点では、このきわめて稀な疾患の患者に対する治療の選択肢は皆無です。今回得られた所見は、olipudase alfaがASMDの進行に対して好ましい影響を及ぼし、改善が早期から認められ、最長で6.5年間にわたる追跡期間中も効果の減弱がみられなかったことを示しています」

ASMDの成人患者と小児患者における長期データ

単群非盲検長期試験(NCT02004704)には、NCT01722526試験を完了したASMDの成人患者5名と、NCT02292654試験を完了した小児患者20名が参加しました。長期試験は、現在開発中のolipudase alfaによる酵素補充療法を長期間継続した患者における安全性の評価を主な目的としました。

5名の成人患者における6.5年間のデータ

非盲検第Ib相試験では、ASMDの非中枢神経系症状がみられる成人患者5名(22~47歳)がolipudase alfaの投与を受けました。6カ月後、5名はいずれも長期試験に移行し、合計6.5年間にわたりolipudase alfaの投与を受けました。これら5名の安全性と有効性の転帰が報告されました。

改善は全ての患者で認められ、6.5年時点の追跡調査では次の結果が認められました(数値は全て、第Ib相試験の開始時点からの変化を示しています)。

- DLcoの予測正常値に対する百分率は、平均で55.3%上昇
- 脾容積は平均で59.5%低下
- 肝容積は平均で43.7%低下

有害事象のほぼ全て(99%)は軽度で、治療薬に関連する重篤な有害事象はなく、5名とも長期投与試験を継続しています。5名中4名は、治験実施計画書で定義した輸注関連反応がみられ、このうち78%は投与開始後1年間に発現しました。治療薬に関連する有害事象のなかで頻度が高かった有害事象は、腹痛、関節痛と悪心(4名認められ、いずれも治療薬との関連ありと判断)、頭痛(3名で治療薬との関連ありと判断)でした。

20名の小児患者における2年間のデータ

7カ国で実施した単群非盲検第II相試験(ASCEND-Peds)には、1~17歳のASMDの小児患者20名が参加しました。神経症状に急速な進行がみられる患者は、除外しました。この試験の主たる目的は、olipudase alfaを最大用量を3 mg/kgとする用量漸増法を用い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す。非盲検ASCEND-Peds試験の終了後、全ての患者がolipudase alfaの長期安全性試験に移行し、治療を継続しました。

この試験におけるolipudase alfaの忍容性は2年間にわたりおおむね良好で、65~104週時点で認められた有害事象の大部分(99%)は、軽度か中等度でした。重篤な有害事象は4名で7件認められ(3名は1年目、1名は2年目に発現)、1名ではアナフィラキシー反応が現れ、患者の状態にあわせた脱感作療法を行った後、投与を再開し、目標用量に到達しました。1名では一過性のアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇が2回現れ、1名では蕁麻疹と発疹が発現、1名では過敏症反応が2回現れました。

試験では、探索的有効性評価項目として、肺疾患、脾腫大と肝腫大の進行を検討しました。ベースライン時点の肺機能検査が行えた9名のうち(実施可否の主な理由は年齢)、DLco(予測正常値に対する百分率)はASCEND-Pedsの開始時点から2年後までの期間中、平均で46.6%増加しました。24カ月時点の脾容積と肝容積は、ベースラインからそれぞれ60.9%および49%減少しました。

成人ASMD患者におけるデータ(ASCEND継続投与期)

二重盲検ASCEND試験((NCT02004691)では、36名の患者を無作為化し、olipudase alfa群またはプラセボ群に割り付けました。主要解析期間中(52週)、第1の主要評価項目であるDLcoで差が認められ、ASCEND試験は肯定的な結果が得られました。別の主要評価項目である脾容積に対するolipudase alfaの影響については、試験計画書に示した基準を満たしました。米国では、患者がSplénomegaly Related Score (SRS、脾腫関連スコア)を用いて関連症状を評価し、この結果を患者の報告に基づくアウトカム(PRO)として脾容積とあわせた評価を行いました。SRSのベースラインからの改善は、olipudase alfa群、プラセボ群ともに同程度で、この複合エンドポイントは達成しませんでした。主要解析の所見は、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。

1年間の主要解析の実施後、ASMDの成人患者33名が非盲検単群継続投与試験で2年目の投与を受け、olipudase alfaの長期有効性と安全性を検討しました。試験開始時にolipudase alfa群に割り付けられ、2年目も投与を継続した患者(n=18)では、以下の結果が得られました(ベースラインとの比較)：

- DLcoの予測正常値に対する百分率は、平均で28.5%上昇、n=10(1年後時点では22.2%上昇、n=17)
- 脾容積は平均で47%減少、n= 14 (1年後時点では39.5%減少、n=17)
- 肝容積は平均で33.4%減少、n= 14 (1年後時点では27.8%減少、n=17)

Melissa Wasserstein, MD

モンテフィオーレ小児病院小児遺伝子内科学部長、アルバート・アインシュタイン医科大学小児科・遺伝学教授、ASCEND試験責任医師

「今回得られた最新の臨床所見は、olipudase alfaは、疾患の進行を示す主要指標に対して長期間にわたり改善をもたらすことを示しています」

当初の試験でプラセボの投与を受けた患者(n=18)は、olipudase alfaに切り替え、3 mg/kgまで用量を漸増しました。これらの患者で2年目に認められた改善は、主要解析期間にolipudase alfa群で認められた

改善と同様でした(いずれもベースラインとの比較):

- DLCoの予測正常値に対する百分率は、平均で28%上昇, n=10
- 脾容積は平均で36%低下, n=11
- 肝容積は平均で30.7%低下, n=11

治療薬に関連する有害事象のほぼ全て(99%)は軽度か中等度で、治療薬に関連する重篤な有害事象は1名に現れました。報告頻度が最も高かった有害事象は、頭痛と一過的な肝トランスアミナーゼ上昇(肝酵素上昇)でした。有害事象による試験中止例はありませんでした。

いずれの非盲検継続投与試験においても、olipudase alfaは隔週で静脈内投与を行い、用量は最大用量3 mg/kg (目標維持用量)まで漸増しました。

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疾患で、現時点では承認された治療法がありません。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。やがて細胞死を招き、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は、同じ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、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、肺、肝臓、脾臓をはじめとする様々な臓器に影響が現れます。ASMD A/B型は、A型とB型の中間にある疾患で、神経症状は患者によって様々です。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は現在、ASMDの小児患者と成人患者の非中枢性症状の治療薬として評価中です。ASMD A型を対象とした本剤の試験は行っていません。

米国食品医薬品局(FDA)は、olipudase alfa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。olipudase alfaの生物学的製剤承認申請(BLA)は、FDAが優先審査の対象として受理しています。

欧州医薬品庁(EMA)は、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。EMAは、olipudase alfaの医薬品販売承認申請を優先審査の対象として受理しています。

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。サノフィは、olipudase alfaの日本における承認申請を行いました。

olipudase alfa は、各国の規制当局からの承認を得ておらず、安全性と有効性は現在審査中です。

サノフィについて

サノフィは、人々の暮らしをより良くするため、科学のもたらす奇跡を追求する、というゆるぎない使命を原動力に進み続ける革新的でグローバルなヘルスケア企業です。約 100 カ国の社員は、医療を変革し、不可能を可能に変えるため、日々研鑽に努めています。私たちは、社会的責任と持続可能性を企業の本質とし、画期的な医薬品や生命を守るワクチンを開発し、世界何百万もの人々に届けていきます。

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、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があり、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 2020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。