

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2018年10月15日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

この資料は、ノバルティス（スイス・バーゼル）が2018年9月22日（現地時間）に発表したものを日本語に翻訳（要約）したもので、参考資料として提供するものです。資料の内容および解釈については英語が優先されます。英語版は <https://www.novartis.com> をご参照ください。

ノバルティスのbrolucizumab（RTH258）、新たな第III相臨床試験の解析結果から、nAMDにおける疾患活動性の主要マーカーである網膜滲出液の優れた減少効果を再確認

- 事前に規定した解析の結果から、brolucizumab とアフリベルセプトの直接比較において、36週時から48週時までの期間全体で維持療法の有効性が示された
- brolucizumab 6mg 投与群の患者では、アフリベルセプト投与群の患者と比較して、36週時から48週時の網膜滲出液の頻度が低かった
- 2018年12月より brolucizumab の規制当局への申請を予定

2018年9月22日、スイス・バーゼル発 – ノバルティスは、アフリベルセプト投与群の患者と比べて、brolucizumab（RTH258）6mg投与群の患者では36週時から48週時までの4回の受診を通して、網膜滲出液の頻度が低かったことを示す新たな解析結果を発表しました¹。網膜滲出液は、滲出型加齢黄斑変性症（nAMD）における疾患活動性の主要マーカーです²。第III相臨床試験であるHAWKおよびHARRIER試験の事前に規定した副次評価項目から得られたデータ¹は、2017年11月に発表されたデータの追加成績としてEURETINA 2018で発表されました。

今回のデータからbrolucizumab 6mg群は、36週時から48週時までの4回の受診を通して網膜滲出液の消失が、アフリベルセプト群より優れていることが示されました。この36週から48週の間で行った解析により、nAMDのような慢性疾患において臨床的に重要な維持療法の効果について、注目に値する知見が得られました。また、この解析は、2剤間の投与間隔の違いを考慮しています。すなわち、HAWKおよびHARRIER試験は独自のデザインとなっており、brolucizumab投与群の患者には基本的に12週毎で投与し、疾患活動性に基いて一部の患者には8週毎投与に投与間隔を調整しました。一方で、アフリベルセプト投与群では、試験開始時の添付文書に従って8週毎に固定して投与しました。

36週時から48週時の事前に規定された副次解析によると、HAWKおよびHARRIER試験でbrolucizumab 6mg投与群の患者では、受診時に網膜内滲出液（IRF）/網膜下液（SRF）が観察された回数が有意に少ないという結果でした。HAWK試験では、

brolicizumab 6mgを12週毎に投与された患者または8週毎に調整された患者の47.5%で、いずれの来院時にもIRF/SRFがみられませんでした。アフリベルセプトを投与された患者さんで、IRF/SRFがみられなかったのは42.5%でした (P=0.0012、36週時から48週時のすべての受診時での分布を反映しています)¹。HARRIERでは、brolicizumab 6mg投与群の患者の53%で、いずれの受診時にもIRF/SRFがみられませんでした。アフリベルセプトを投与された患者で、IRF/SRFがみられなかったのは45.5%でした (P=0.0001、36週時から48週時のすべての受診時での分布を反映しています)¹。重要な点は、brolicizumab 6mg群の半数以上の患者が、48週時まで12週毎の投与間隔を維持していたことです。

ノバルティス眼科領域の開発部責任者であるダーク・ザウアー (Dirk Sauer) は、次のように述べています。「網膜滲出液は、疾患活動性と治療の必要性に関する主要なマーカーです。新たに得られたこれらのデータは、48週時の解剖学的所見が確固たるものであるとの更なる知見を医師に提供し、主要な測定項目であるIRF/SRF、網膜色素上皮下の滲出液を含む網膜滲出液、および中心窩サブフィールド厚に対してbrolicizumabがもたらす効果を裏付けています。48週時点でbrolicizumab 6mg群の過半数の患者で12週毎間隔での投与を継続した一方、網膜滲出液の消失にも優れているとの注目に値する結果が得られたことは、nAMDに対する新たな治療を提供するという私たちの目標を支持するものでした」

以前に発表したとおり、HAWKおよびHARRIER試験では、48週時の最良矯正視力 (BCVA) の平均変化量から、brolicizumabはアフリベルセプトに対して非劣性であるとの主要評価項目が達成されました。また、36週時から48週時の間にみられたBCVAの平均変化量が非劣性であるとの事前に規定した重要な副次評価項目も満たしました。

brolicizumabの安全性はアフリベルセプトと同等であり、有害事象の全体的な発現率は、両試験とも全ての投与群で同程度でした³。最も高頻度に見られた眼の有害事象 (いずれかの投与群で患者さんの5%以上に発現) は、視力低下、結膜出血、硝子体浮遊物および眼痛でした⁴。最も高頻度に見られた眼以外の有害事象は、nAMD集団に報告されることが多い有害事象で、顕著な群間差はみられませんでした⁴。

brolicizumab (RTH258) について

brolicizumab (RTH258) はヒト化一本鎖抗体フラグメントであり、開発段階で臨床的に最も進歩したヒト化一本鎖抗体フラグメントで、現在の開発ステージに至っているものです。一本鎖抗体フラグメントは、一般的な抗体と比較して分子量が小さく、組織への透過性が高く、体循環からのクリアランスが早く、また薬物輸送上の特徴をもつことから、開発ニーズの高い医薬品です^{5,6,7}。

brolicizumabはこの革新的な独自の構造により分子量が小さくなり (26 kDa)、すべてのVEGF-Aアイソフォームに高い親和性をもち、それらのシグナル伝達を阻害します^{5,8}。非臨床試験において、brolicizumabはVEGFと相互作用することによりVEGF受容体の活性化を阻害しました^{5,7,8}。VEGF経路を介したシグナル伝達の亢進は、眼の病的な血管新生および網膜浮腫と関連しています⁹。脈絡網膜疾患を有する患者において、VEGF経路の阻害は、血管新生病変の増殖の阻害、網膜浮腫の消失、および視力改善をもたらすことが明らかになっています¹⁰。なお、日本においては現在第III相臨床試験を実施中です。

HAWK および HARRIER 試験の試験デザインについて

全世界の400の医療機関から1,800人を超える患者が参加したHAWK

(NCT02307682) およびHARRIER (NCT02434328) 試験は、nAMD患者を対象とした最初のプロスペクティブな国際共同、直接比較試験です。革新的な12週毎 (q12w) /8週毎 (q8w) のレジメンで48週時点の有効性が示され、患者の過半数では導入期直後に12週毎 (q12w) の投与が行われています^{3,11,12}。いずれの試験も96週間のプロスペクティブ、無作為化、二重遮蔽、多施設共同試験で、brolucizumabの第III相臨床開発の一環として行われています^{11,12}。

また、いずれの試験もnAMD患者を対象に、brolucizumab 6mg (HAWKおよびHARRIER試験) および3mg (HAWK試験のみ) とアフリベルセプト2mgの硝子体内注射の有効性および安全性を比較するよう設計されました^{11,12}。いずれの試験でも、患者はbrolucizumabまたはアフリベルセプトに無作為に割り付けられました。brolucizumab群の患者には、3カ月間の導入期直後に12週毎 (q12w) の間隔で投与を行い、規定の来院時に遮蔽下で行う疾患活動性評価に基づき8週毎 (q8w) の投与を行うことも選択できました。アフリベルセプト群では、試験開始時の添付文書に従って2カ月毎に投与しました^{3,11,12*}。

brolucizumabはベースラインから48週時点までの最高矯正視力 (BCVA) の平均変化量について、アフリベルセプトに比べて非劣性であるという有効性に関する主要な目的を高い統計的有意性をもって達成しました³。また、brolucizumabは、nAMDの主なマーカーと考えられた3つの副次評価項目である中心窩網膜厚、網膜滲出液 (網膜内滲出液、網膜下液) および疾患活動性に関して優越性を示しました³。上述の結果は、brolucizumab群の過半数の患者 (HAWK試験で56%、HARRIER試験で51%) が導入期直後から48週時まで12週毎投与スケジュールを維持しながら、達成されました³。

滲出型加齢黄斑変性症 (nAMD または滲出型 AMD) について

nAMDは、北米、欧州、オーストラリアおよびアジアの65歳以上の人々における重度の視力喪失および法的盲の主な原因です。全世界で2,000~2,500万人がこれに罹患していると推定されています^{13,14}。nAMDは、網膜の中で鮮やかな中心視力を担う部位である黄斑の下に、異常な血管が形成されたときに生じます。このような血管は脆弱で、血液が漏出することで、正常な網膜構造を乱し、最終的に損傷を引き起こします^{15,16,17}。

nAMDの初期症状として変視症 (視覚の歪み) が生じたり、ものを明確に見ることが難しくなります¹⁸。迅速な診断と治療が不可欠です。疾患が進行するにつれ、細胞の損傷が進み、視覚の質がさらに低下します。このような進行によって中心視力が完全に消失し、患者はものを読んだり、運転したり、家族の顔を認識することができなくなります¹⁵。無治療のままでは視力は急速に悪化します¹⁹。

眼科領域におけるノバルティスの活動について

ノバルティスは、70年超にわたり、世界中の患者、介護者および医療従事者に対し眼疾患の最新の治療法を提供してきました。今後とも、科学ならびに戦略的提携への投資を続け、患者がスクリーニング、診断、眼の治療を受けやすくするよう努めてまいります。弊社のビジョンへのコミットメントは、年齢層を問わず、早産児から高齢者まで、まれな疾患から何百万人という人々が罹患している疾患まで、点眼

薬から遺伝子治療まで、世界的に拡大しています。私たちの目指すものは、従来の眼の治療を塗りかえることで、誰もが可能性を見いだせるようにすることです。

免責事項

本リリースには、現時点における将来の予想と期待が含まれています。したがって、その内容に関して、また、将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、現在の予想と異なる場合があることをご了解ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けております Form20-F をご参照ください。

ノバルティスについて

ノバルティスは、ヘルスケアにおける世界的リーダーです。革新的な新薬、アイケア（眼科用医療機器、コンタクトレンズなど）、高品質かつ安価なジェネリック医薬品など、幅広い分野の製品を提供しています。ノバルティスグループ全体の2017年の売上高は491億米ドル、研究開発費は90億米ドルでした。スイス・バーゼル市に本拠を置くノバルティスは約125,000人の社員を擁しており、世界150カ国以上で製品が販売されています。詳細はホームページをご覧ください。

<https://www.novartis.com>

以上

参考文献

1. Ramin T, et al. Comparative assessment of retinal fluid in patients treated with brolicizumab and aflibercept: 36-48 Week data from HAWK and HARRIER. Paper presentation at EURETINA congress. 2018.
2. Arnold J et al. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration--a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. BMC Ophthalmol. 2016;143(4):679-680.
3. Dugel P, et al. HAWK & HARRIER: 48-week results of 2 multi-centered, randomized, double-masked trials of brolicizumab versus aflibercept for neovascular AMD. Presented at: The American Academy of Ophthalmology 2017 Annual Meeting on November 10, 2017, New Orleans.
4. Data on file.
5. Escher D, et al. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. Oral presentation at EURETINA congress. 2015. Abstract. Available at: <http://www.euretina.org/nice2015/programme/free-papers-details.asp?id=4072&day=0> (link is external). Accessed November 2017.
6. Nimz EL, et al. Intraocular and systemic pharmacokinetics of brolicizumab (RTH258) in nonhuman primates. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) annual meeting. 2016. Abstract 4996.
7. Gaudreault J, et al. Preclinical pharmacology and safety of ESBA1008, a single-chain antibody fragment, investigated as potential treatment for age related macular degeneration. ARVO Annual meeting abstract. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:3025. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2354604> (link is external).
8. Tietz J, et al. Affinity and Potency of RTH258 (ESBA1008), a Novel Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor A for the Treatment of Retinal Disorders. IOVS. 2015; 56(7): 1501.
9. Qazi Y, et al. Mediators of ocular angiogenesis. J. Genet. 2009;88(4):495-515.
10. Kim R. Introduction, mechanism of action and rationale for anti-vascular endothelial growth factor drugs in age-related macular degeneration. Indian J Ophthalmol. 2007;55(6):413-415.
11. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT02307682. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307682> (link is external). Accessed November 2017.
12. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT02434328. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434328> (link is external). Accessed November 2017.
13. Schmidt-Erfurth U, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014;98:1144-1167.
14. Chopdar A, et al. Age related macular degeneration. BMJ. 2003;26(7387):485-488.
15. World Health Organization. Priority eye diseases: Age-related macular degeneration. Available at <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html> (link is external). Accessed November 2017.
16. NHS Choices. Macular Degeneration. Available at <http://www.nhs.uk/Conditions/Macular-degeneration/Pages/Introduction.aspx> (link is external). Accessed November 2017.
17. National Eye Institute. Facts About Age-Related Macular Degeneration. Available at https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts (link is external). Accessed November 2017.
18. NHS Choices. Macular degeneration - Symptoms. Available at <http://www.nhs.uk/Conditions/Macular-degeneration/Pages/Symptoms.aspx> (link is external). Accessed November 2017.
19. van Lookeren Campagne M, et al. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. J Pathol. 2014; 232(2):151-64. doi: 10.1002/path.4266.