

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2020年3月6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2020年2月24日（現地時間）に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・要約したもので、報道関係者の皆様に対する参考資料として提供するものです。本剤は日本国内では未承認です。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、FDA および EMA が再発型多発性硬化症（RMS）に対する新たな B 細胞療法であるオフアツムマブの承認申請を受理したことを発表

- 本申請は、オフアツムマブ投与群が、年間再発率（ARR）として評価した確定再発数において、極めて有意かつ臨床的に意義のある減少を示した第 III 相 ASCLEPIOS I および II 試験の結果に基づいて実施された¹。
- オファツムマブは、良好な安全性プロファイルを有し、持続的な有効性をもたらす新たな B 細胞療法である¹。
- オファツムマブが承認された場合、広範な RMS 患者に対し第一選択薬となり、また、ペン型のオートインジェクターを用いた在宅自己注射も選択できる初の B 細胞療法となる可能性がある。
- オファツムマブは、米国においては2020年6月、欧州においては2021年第2四半期までに承認取得見込みである。

2020年2月24日、スイス・バーゼル発—ノバルティスは2020年2月24日、米国食品医薬品局（FDA）と欧州医薬品庁（EMA）が、オフアツムマブ（OMB157）について、成人の再発型多発性硬化症（RMS）の治療薬として、生物製剤承認一部変更申請（sBLA）と販売承認申請（MAA）を受け入れたことを発表しました。

オフアツムマブは、良好な安全性プロファイルを有し、持続的な有効性をもたらす新たな B 細胞療法です¹。オフアツムマブが承認された場合、幅広い RMS 患者に対して使用できる治療薬となるとともに、ペン型のオートインジェクターを使用した在宅自己注射にて月1回の皮下投与で治療管理も容易である初の B 細胞療法となる可能性があります。

本申請は、成人の RMS 患者を対象に、オフアツムマブ 20 mg の月1回皮下投与の有効性および安全性を teriflunomide（国内未承認）14 mg 錠の1日1回経口投与と比較検討した第 III 相 ASCLEPIOS I および II 試験の肯定的な結果に基づいています^{2,3}。

いずれの teriflunomide との直接比較試験においても、オフアツムマブが RMS 患者に対する治療薬として、優れていることが示されました。また、いずれの試験においても主要評価項目を達成し、オフアツムマブは、年間再発率（ARR）として評価した確定再発数に対して極めて有意かつ臨床的に意義のある減少効果を示しました¹。また、両試験では主要な副次評価項目も達成され、障害進行が確認される（CDP⁺）までの時間の

遅延効果が示されました¹。第 35 回欧州多発性硬化症学会 (ECTRIMS) にて発表された ASCLEPIOS I および II 試験において、オフアツムマブ投与群では：

- 年間再発率 (ARR) が対照群に対しそれぞれ 50.5% (0.11 vs 0.22) および 58.5% (0.10 vs 0.25) (両試験ともに $p < 0.001$) 抑制された¹。
- Gd 増強 T1 病変ならびに新規または拡大する T2 病変が極めて有意に抑制され、新規の炎症活動性が著明に抑制された¹。
- 3 ヶ月持続する障害進行および 6 ヶ月持続する障害進行が生じる相対リスクがそれぞれ 34.4% ($p = 0.002$) および 32.5% ($p = 0.012$) 抑制された¹。

概して、CD20 陽性 B 細胞を標的とする強力なヒトモノクローナル抗体であるオフアツムマブ皮下投与は、高い有効性と優れた安全性プロファイルを示しました¹。

ASCEPIOS 試験で認められたオフアツムマブの安全性プロファイルは、第 II 相試験から得られた所見と一致しています^{1,4}。

加えて、ノバルティスは、ASCLEPIOS I および II 試験で使用されたプレフィルドシリンジとペン型のオートインジェクターを用いた皮下投与の生物学的同等性を明らかにするため、RMS 患者を対象とした非盲検第 II 相試験である APLIOS 試験を実施しました⁵。この試験で示された肯定的な結果は、米国フロリダ州で開催される米国多発性硬化症会議 (ACTRIMS) で発表される予定です。これらの結果から、オフアツムマブは、患者が使いやすいペン型のオートインジェクターを用いて、在宅自己投与できる非常に有効な B 細胞療法となる可能性があることが示されました。

ノバルティスの Neuroscience Global Program Head である Krishnan Ramanathan は、「効果的な治療法を模索する患者さんや医師にとって、オフアツムマブが心強い第一選択薬となる可能性があることを嬉しく思います。私たちは、オフアツムマブによって、多発性硬化症患者さんのより充実した、すこやかな毎日のために、新しい発想で医療に貢献できるよう、絶え間ない取り組みを進めています。今後、多発性硬化症患者さんが一日も早くこの薬剤にアクセスできるよう、規制当局と緊密に連携していく予定です。」と述べています。

米国におけるオフアツムマブの承認は 2020 年 6 月、欧州で 2021 年第 2 四半期までに見込まれています。ノバルティスは、オフアツムマブを世界中の患者さんに届けられるよう注力しており、現在、他の国・地域においても承認申請を進めています。

オフアツムマブについて

オフアツムマブは、多発性硬化症 (MS) に対し開発されている完全ヒト抗 CD20 モノクローナル抗体 (mAb) で、月 1 回皮下注射で自己投与するものです。オフアツムマブは B 細胞表面の CD20 分子に結合することにより作用し、強力な B 細胞の溶解および減少を誘発します⁴。オフアツムマブの優れた標的選択性と皮下投与を採用したことによって、MS の炎症活動性を抑制するためのリンパ節への正確なターゲティングと、免疫機能維持に必要な脾臓での B 細胞温存を両立することが可能となりました^{4,5}。オフアツムマブの月 1 回の投与は、投与中断後の B 細胞の迅速な回復も可能とし⁴、初回投与時の観察や臨床検査によるモニタリングが不要なため、利便性の向上に寄与します。ノバルティスは、2015 年 12 月に MS を含むすべての適応症について、オフアツムマブに対する権利をジェンマブから取得しました。

ASCLEPIOS I および II 試験について

ASCLEPIOS I および II 試験 (NCT02792218 および NCT02792231) は、RMS の診断が確定した成人を対象として、オフアツムマブ 20 mg 月 1 回皮下投与の安全性と有効性を teriflunomide 14mg 錠 1 日 1 回投与との比較から評価するツイン、同一デザイン、可変投与期間 (最長 30 ヶ月間)、二重盲検、無作為化、多施設共同、第 III 相試験です^{2,3}。これらの試験には、総合障害度評価尺度 (Expanded Disability Status Scale、EDSS) スコアが 0~5.5 であった 18 歳から 55 歳までの 1,882 名の MS 患者が登録されました^{2,3}。試験は、37 ヶ国の 350 を超える医療機関で実施されました。オフアツムマブ投与群では、ASCLEPIOS I および II 試験において、teriflunomide 投与群と比較して 3 ヶ月持続する障害進行および 6 ヶ月持続する障害進行が生じる相対リスクがそれぞれ 34.4% (p=0.002) および 32.5% (p=0.012) (両試験とも p<0.001) 抑制されました¹。また、オフアツムマブ投与群では teriflunomide 投与群と比較して、Gd 増強 T1 病変ならびに新規または拡大する T2 病変に対して極めて有意な抑制効果がみられ、新規の炎症性の活動性が著明に抑制されました。概して、CD20 陽性 B 細胞を標的とする強力なヒトモノクローナル抗体であるオフアツムマブ皮下投与は、優れた安全性プロファイルを併せ持つ高い有効性を示しました。ASCLEPIOS 試験で認められたオフアツムマブの安全性プロファイルは、第 II 相試験から得られた所見と一致しています^{1,4}。その他の副次評価項目として、ニューロフィラメント軽鎖 (NFL) の血清中濃度、脳容積減少率が含まれています^{2,3}。

APLIOS 試験について⁵

APLIOS 試験は、ASCLEPIOS I および II 試験で使用されているプレフィルドシリンジと自己注射ペンを介した皮下投与の生物学的同等性を明らかにするため、RMS 患者を対象として実施した 12 週、非盲検の第 II 相生物学的同等性試験です。参加者は、腹部および大腿部を含む注射箇所や使用機器によって無作為化されました。また、血中 B 細胞数は 12 週の間 9 回測定されました。

この試験で示された肯定的な結果は、米国フロリダ州で開催される米国多発性硬化症会議 (ACTRIMS) で発表される予定です。

多発性硬化症について

多発性硬化症 (MS) は、炎症や組織の変性によって、脳、視神経および脊髄の正常な機能が障害される疾患です⁶。多発性硬化症の患者数は全世界でおよそ 230 万人に上ります⁷。多発性硬化症は、一次性進行型 MS (PPMS)⁸、再発寛解型 MS (RRMS)、および再発寛解期を経て再発の有無にかかわらず持続的障害進行 (認知機能および身体的機能の低下) を特徴とする、二次性進行型 MS (SPMS)⁹ の 3 種類の病型があります。患者の約 85% は、再発型多発性硬化症 (RMS) として発症します⁷。

多発性硬化症に対するノバルティスの取組みについて

ノバルティスの多発性硬化症治療薬のポートフォリオには、RMS に対して適応を有する「ジレニア®」 (S1P モジュレーター) があります。また、米国および欧州連合においてジレニアは、RMS を持つ成人患者および 10 歳以上の小児と青少年患者の治療に適応されています。

シポニモドフマル酸は、S1P1 および S1P5 受容体に選択的に結合します。米国では、シポニモドフマル酸は、CIS[‡]、RRMS、疾患活動性を有する SPMS を含む RMS の成人患者に対する治療薬として承認されました。欧州連合 (EU) では、シポニモドフマル酸は、疾患活動性 (再発や画像上での炎症性疾患活動の所見) を有する SPMS に対する成人患者の治療薬として承認されました。また、2019 年 11 月にシポニモドフマル酸を成人

SPMS患者に対する治療薬として、オーストラリア医療製品管理局（TGA）から承認を取得しました。

皮下注射用インターフェロンベータ-1bは、米国においてCIS[†]、RRMSおよび疾患活動性を有するSPMSを含むRMSの治療薬として承認され、欧州ではRRMS、疾患活動性を有するSPMS、およびMSを示唆する単相性の臨床症状を有する患者に対する治療薬として承認を取得しています。

ノバルティスのサンド事業部門は、米国において、テバ社のグラチラマー酢酸塩のジェネリック医薬品であるグラチラマー酢酸塩注射剤20 mg/mL、40 mg/mLを販売しています。

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、より充実したすこやかな毎日のために、これからの医薬品と医療の未来を描いています。私たちは、医薬品のグローバルリーディングカンパニーとして、革新的な科学とデジタルテクノロジーを駆使し、医療ニーズの高い領域で変革をもたらす治療法の開発を行っており、新薬開発のために、常に世界トップクラスの研究開発費を投資しています。ノバルティスの製品は、世界中の7億5千万人以上の患者さんに届けられています。また、私たちは、ノバルティスの最新の治療法に多くの人がアクセスできるように革新的な方法を追求しています。約10万9千人の社員が世界中のノバルティスで働いており、その国籍は約140カ国に及びます。詳細はホームページをご覧ください。 <https://www.novartis.com>

†CDPは、CDW（confirmed disability worsening）と同義語として使用される。

‡CIS（Clinically isolated syndrome）は、一般に、炎症性脱髄性疾患を示唆する中枢神経症状を呈する状態が24時間以上続く急性発作で、それ以前には脱髄性疾患を示唆する発作がないものをさす¹⁰。

以上

参考文献

1. Hauser S. Efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: results of the phase 3 ASCLEPIOS I and II trials. Oral presentation.ECTRIMS 2019.
2. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (ASCLEPIOS I) . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792218>. Accessed February 2020.
3. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. (ASCLEPIOS II) . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792231>. Accessed February 2020.
4. Bar-Or A, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018; 90 (20) :e1805–1814.
5. Bar-or A, et al. Onset Of B-cell Depletion With Subcutaneous Administration Of Ofatumumab In Relapsing Multiple Sclerosis: Results From The APLIOS Bioequivalence Study. Abstract. ACTRIMS 2020.
6. National Multiple Sclerosis Society. Definition of MS. <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS>. Accessed February 2020.
7. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Accessed February 2020.

8. MS Society. Types of MS. <https://www.mssociety.org.uk/what-is-ms/types-of-ms>. Accessed February 2020.
9. National Multiple Sclerosis Society. Secondary Progressive MS (SPMS) . <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondary-progressive-MS>. Accessed February 2020.
10. National MS Society. Clinically Isolated Syndrome (CIS) . [https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Clinically-Isolated-Syndrome-\(CIS\)](https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Clinically-Isolated-Syndrome-(CIS)) . Accessed February 2020.