

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2020年9月29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9月11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、ACTRIMS-ECTRIMSにて成人の未治療の再発型多発性硬化症におけるオフアツムマブに関する新たなデータを発表

- 第III相 ASCLEPIOS 試験の事後解析の結果、オフアツムマブ投与群では Teriflunomide 投与群と比較して、新たに診断された未治療の患者における年間再発率の低下、MRI 活動病変の低下、および障害悪化までの時間の延長が認められた¹。
- オファツムマブ投与を継続、もしくは過去の試験から治療を切り替えた1,800人を超える患者を対象にした追加の安全性データでは、オフアツムマブが再発型多発性硬化症（RMS）の患者において良好な安全性プロファイルを有していることが改めて確認された²。
- ASCLEPIOS 試験のベースラインの血清ニューロフィラメント軽鎖（NfL）値は、新たに診断された未治療の患者を含むすべての患者における MRI 画像から示唆される疾患活動性及び障害悪化の予後を予測する指標となりうることを示した³。
- オファツムマブは、成人の RMS 患者に対し、自己注射を採用した初めての B 細胞療法として米国食品医薬品局（FDA）より承認された⁴。

2020年9月11日、スイス・バーゼル発-ノバルティスは、新規の再発型多発性硬化症（RMS）患者における事後解析を行い、オフアツムマブの新たな有効性・安全性データを発表しました。MS Virtual 2020（第8回 ACTRIMS-ECTRIMS 合同学会、2020年9月11～13日開催）で発表されたこれらの結果は、オフアツムマブが成人の RMS 患者に対して第一選択薬となりうることを支持するものです。

ペンシルベニア大学の Amit Bar-Or 博士は次のように述べています。「これらの有望なデータは、新たに診断された未治療の患者さんの疾患活動性が、オフアツムマブの投与により低下する可能性があることを示しています。」

第III相 ASCLEPIOS I および II 試験（n = 615）の事後解析では、早期 RMS 患者（新規診断および未治療）のサブグループにおけるオフアツムマブの有効性と安全性プロファイルが評価されました。新たに診断された（スクリーニング前3年以内）未治療患者（過去に疾患修飾薬による治療歴なし）のサブグループにおけるベースライン特性は、初期の多発性硬化症（MS）患者として典型的なものでした（年齢および診断からの罹

病期間の中央値はそれぞれ 36 歳と 0.35 年)。この解析の中で、オフアツムマブは Teriflunomide と比較して、年間再発率 (ARR) を 50.3% (0.09 vs 0.18; $P < .001$) 有意に低下させるとともに、ガドリニウム増強 (Gd+) T1 病変数の平均値を 95.4%

(0.02 vs 0.39; $P < .001$) 有意に減少させ、また、新規または拡大する T2 病変を 82.0% (0.86 vs 4.78; $P < .001$) 減少させました。さらに、オフアツムマブは、3 ヶ月および 6 ヶ月持続する身体障害悪化 (CDW) の相対リスクを 38% ($P = .065$)、46% ($P = .044$) それぞれ有意に減少させました。MS Virtual 2020 の同じポスターにて発表された追加の事後解析では、新たに診断された未治療患者において、オフアツムマブ投与群では Teriflunomide 投与群と比較して、疾患活動性が認められない状態 (NEDA-3; 再発なし、MRI 病変なし、身体障害進行なし) のオッズが、1 年目で 3 倍超 (47.0% vs 24.7%, $P < .001$)、2 年目で 14 倍超 (92.1% vs 46.8%, $P < .001$) となることが示されました。さらに、オフアツムマブは Teriflunomide と概して同様の安全性プロファイルを示しました¹。

進行中の第 IIIb 相 ALITHIOS 試験の個別の安全性解析 ($n = 1,873$) では、RMS 患者におけるオフアツムマブの長期使用についての結果を発表しました。ALITHIOS 試験には、第 III 相 ASCLEPIOS 試験または第 II 相 APLIOS 試験にてオフアツムマブ投与を継続した患者、または ASCLEPIOS 試験にて Teriflunomide 投与からオフアツムマブ投与に切り替えた患者 (新規切り替え患者) が含まれていました。その結果、新たな安全性の懸念は認められず、RMS 患者におけるオフアツムマブの安全性プロファイルは、主な試験で報告された内容と一致していることが改めて確認されました²。

ノバルティスの Neuroscience Global Program Head である Krishnan Ramanathan は次のように述べています。「これらの試験結果によって、オフアツムマブが、新規および治療経験のある RMS 患者さんにとって良好な安全性プロファイルを備えた優れた B 細胞療法であることを示す一連のエビデンスが加わりました。私たちは、この疾患で苦しむ人々に対し、新たな治療を創出し、革新的な選択肢をもたらすことに尽力してまいります。」

さらに、ASCLEPIOS 試験のプール解析では、RMS 患者の長期的な疾患コースを評価するためのマーカーとして、血清ニューロフィラメント軽鎖 (NfL) の有用性が示されました³。NfL のマーカーとしての有用性は APLIOS 試験の結果においても支持されており、新規 Gd+ T1 病変または再発のいずれの疾患活動性とも NfL は明確に相関することが示されています⁵。

アブストラクトはすべて、学会終了後 the Multiple Sclerosis Journal に掲載される予定です。

オフアツムマブは、8 月に FDA より成人における RMS (将来的に MS となりえる患者が初めて臨床症状を示した状態 (CIS)、再発寛解型、および再発を伴う二次性進行型を含む) に対する皮下注射剤として承認を取得しました。オフアツムマブは、ペン型のオートインジェクター製剤を使用した在宅自己注射にて月 1 回皮下投与する初めての B 細胞療法です⁴。

ノバルティスはオフアツムマブを世界中の患者に提供できるよう、現在、他の海外規制当局に対して承認申請を準備中又は申請中です。ヨーロッパでの承認取得は 2021 年第 2 四半期を予定しています。

なお、ノバルティスは、日本での承認取得のためにデザインされた APOLITOS 試験を日本とロシアで実施しました。APOLITOS 試験において、オフアツムマブは投与 12 週後から 24 週後までの Gd 造影病変数をプラセボに比べ有意に抑制し、その有効性は地域間で同様でした¹⁷。

オフアツムマブについて

オフアツムマブは、成人の RMS において、標的に対し正確に投与および送達される B 細胞療法で、自己投与によってより柔軟な疾患管理ができる可能性のある製剤です。本剤は、完全ヒト抗 CD20 モノクローナル抗体 (mAb) で、月 1 回皮下注射で投与するものです^{4,6}。オフアツムマブ導入時には 0,1,2 週目に医師の指導の下、投与されます。前臨床試験で示されているように、オフアツムマブは B 細胞表面の CD20 分子の他の抗 CD20 抗体分子とは異なるエピトープ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⁷。また、オフアツムマブの標的選択性と皮下投与を採用したことによって、B 細胞の減少を必要とするリンパ節への正確なターゲティングと、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⁸。オフアツムマブの月 1 回の投与は、B 細胞の迅速な回復も可能とし、利便性の向上に寄与します⁹。オフアツムマブはジェンマブによって開発され、グラクソ・スミスクラインにライセンス供与されました。ノバルティスは、2015 年 12 月に、RMS 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グラクソ・スミスクラインから導入しました¹⁰。

*オフアツムマブは日本において MS に対する治療薬として開発中です。

*オフアツムマブの在宅自己注射の日本における適応については未定です。

ASCLEPIOS I および II 試験について

ASCLEPIOS I および II 試験は、RMS の成人患者を対象として、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 回経口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。ASCLEPIOS I および II 試験は、総合障害度評価尺度 (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。試験は、37 ヶ国の 350 を超える医療機関で実施されました¹¹。

ASCLEPIOS I および II 試験において、オフアツムマブ投与群では、teriflunomide 投与群 (両方の試験で $P < .001$) と比較して、主要評価項目である年間再発率 (ARR) をそれぞれ 51% (0.11 vs 0.22) および 59% (0.10 vs 0.25) と大幅に減少させました。また、オフアツムマブは ASCLEPIOS 試験で示されているように、事前に決められた統合解析で teriflunomide 投与群と比較して、3 ヶ月間持続する CDP で 34.4% ($P = .002$) の相対リスク低下も示しました⁴。

また、オフアツムマブ投与群は、teriflunomide 投与群と比較して Gd 増強 T1 病変と新規または拡大 T2 病変の両方の有意な抑制を示しました。両試験ともに、オフアツムマブ投与群は、Gd 増強 T1 病変の平均値を減少させ (ASCLEPIOS I および II 試験それぞれ 98% と 94% の相対的な減少、両方とも $P < .001$) 新規または拡大 T2 病変についても同様でした (ASCLEPIOS I および II 試験それぞれ 82.0% と 84.5% の相対的な減少、両方とも $P < .001$)⁴。

オフアツムマブ投与群と teriflunomide 投与群は重篤な感染症や悪性腫瘍の発現率においても同等の安全性プロファイルを有していました。上気道感染、頭痛、注射に関連する反応、注射部位への反応は、両群で最もよくみられた有害事象でした (発現頻度 $\geq 10\%$)⁴。

別の解析によると、オファツムマブが RMS 患者における新たな疾患活動を抑制することも示されました。オファツムマブ投与群と teriflunomide 投与群において、NEDA-3（再発なし・MRI 病変なし・身体障害進行なし）を達成した患者割合は、1 年目でオッズ比 3 倍超（47.0% vs 24.5%; $p < .001$ ）、2 年目で 8 倍（87.8% vs 48.2%; $p < .001$ ）でした¹²。

CD20 陽性 B 細胞を標的とする完全ヒトモノクローナル抗体であるオファツムマブは、概して優れた有効性を示し、感染症の発現率など teriflunomide と同等の安全性プロファイルを示しました⁴。

ALITHIOS 試験について

ALITHIOS 試験は、過去にノバルティスのオファツムマブの MS に関する臨床試験に参加した RMS 患者におけるオファツムマブの長期的な安全性、忍容性、および有効性を評価する、進行中の非盲検、単群、多施設共同の第 III 相臨床試験です。主要評価項目は、有害事象または臨床検査値異常、バイタル指標および/また心電図の検査値、自殺傾向の結果です。副次評価項目には、1 年あたりの再発率、3 ヶ月および 6 ヶ月持続する CDW、6 ヶ月、12 ヶ月および 24 ヶ月で確認された身体障害の改善状況および試験終了までの改善状況が含まれます。この試験には、RMS 患者におけるいくつかのワクチンおよびキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）ネオアンチゲンに対する抗体産生へのオファツムマブの影響を評価するワクチン接種のサブスタディが含まれています¹³。

APLIOS 試験について

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ペン型のオートインジェクターを介した皮下投与による B 細胞抑制に関する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。B 細胞の抑制は 12 週間にわたって 9 回測定され、ベースラインからの Gd 増強病変の値は 4、8、12 週目に評価されました。使用機器または注射箇所にかかわらず、オファツムマブ 20mg の皮下投与は毎月実施され、迅速かつほぼ完全な形で B 細胞を持続的に抑制しました。B 細胞濃度が 10 細胞/ μ L 未満の患者の割合は、初回投与後 7 日時点で 65%を超え、4 週目時点で 94%となり、その後、残りの投与とともにすべて 95%以上を維持しました。オファツムマブ投与により、Gd 増強病変の平均値はベースライン（1.5）からそれぞれ 4、8、12 週までに 0.8、0.3、0.1 に減少しました。評価時に Gd 増強病変のない患者の割合は、それぞれ 66.5%、86.7%、および 94.1%でした⁶。

APOLITOS 試験について

APOLITOS 試験は、日本での承認取得のためにデザインされた、24 週間の二重盲検、プラセボ対照試験で、最長 48 週間のオープンラベルの継続投与期が付与されました。過去 2 年間に 1 回以上の再発、及び過去 1 年間に MRI 画像で疾患活動性を示した RMS 患者を対象とし、オファツムマブ 20mg 皮下注又はプラセボ皮下注に 2 : 1 のランダム化比で割り付けられました。日本とロシアで 32 名ずつ、計 64 名の被験者（オファツムマブ群 43 名、プラセボ群 21 名）がランダム化されました。オファツムマブは Gd 造影 T1 病変をプラセボに比べ 93%抑制（ $p < 0.001$ ）し、この抑制効果は日本とロシアの地域間で同様でした。有害事象はオファツムマブ群の 69.8%、プラセボ群の 81.0%で生じ、最も多く報告された有害事象は注射に伴う反応（オファツムマブ群 20.9%、プ

ラセボ群 19.0%) でした。本試験で新たな安全性のシグナルは認められず、ASCLEPIOS 試験で得られた結果と同様でした¹⁷。

多発性硬化症について

多発性硬化症 (MS) は、ミエリンの損傷、脳、視神経および脊髄の機能障害を特徴とする中枢神経系の慢性炎症性疾患です¹⁴。世界中で約 230 万人が罹患している¹⁵ MS は、将来的に MS となりえる患者が初めて臨床症状を示した状態 (CIS)、再発寛解型 (RRMS)、二次進行型 (SPMS) および一次進行型 (PPMS) の 4 種類の病型に分けられます¹⁶。MS のさまざまな病型は、患者が再発 (明確に定義できる神経機能を悪化させる急性炎症性発作) を経験するかどうか、および/または疾患の発症から神経損傷および身体障害進行につながるかどうかに基づいて判断されます¹⁴。

ノバルティスの神経内科領域における取組みについて

ノバルティスは、神経内科領域においてアンメットニーズの高い疾患に苦しむ患者さんへの革新的な治療法をお届けすることができるよう研究開発に注力しています。私たちは、MS、片頭痛、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病、てんかん、注意欠陥多動性障害など、複数にわたる疾患の患者さんと医療関係者へのサポートに努め、MS、アルツハイマー型認知症、脊髄性筋萎縮症、および特殊神経領域での有望なパイプラインを揃えています。

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 8 億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々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 11 万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 145 カ国以上におよびます。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. Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, et al. Benefit-risk of ofatumumab in treatment-naïve early relapsing multiple sclerosis patients. ePoster presentation at MSVirtual2020: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting; September 2020
2. Cross AH, Fox E, De Seze J, et al. Safety experience with extended exposure to ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis from Phase 2 and 3 clinical trials. ePoster presentation at MSVirtual2020: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting; September 2020
3. Kuhle J, Kappos L, Cross AH, et al. Baseline serum neurofilament light levels have prognostic value for on-study MRI activity: Results from ASCLEPIOS trials. ePoster presentation at MSVirtual2020: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting; September 2020
4. Kesimpta Prescribing Information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; August 2020.

5. Bar-Or A, Montalban X, Willi R, et al. Assessing the temporal relationship of serum neurofilament light and subclinical disease activity: Findings from APLIOS trial. ePoster presentation at: MSVirtual 2020: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting; September 2020.
6. Bar-Or A, Fox E, Goodyear A, et al. Onset of B-cell depletion with subcutaneous administration of ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: results from the APLIOS bioequivalence study. Poster presentation at: ACTRIMS; February 2020; West Palm Beach, FL.
7. Smith P, Kakarieka A, Wallstroem E. Ofatumumab is a fully human anti-CD20 antibody achieving potent B-cell depletion through binding a distinct epitope. Poster presentation at: ECTRIMS; September 2016; London, UK.
8. Smith P, Huck C, Wegert V, et al. Low-dose, subcutaneous anti-CD20 therapy effectively depletes B-cells and ameliorates CNS autoimmunity. Poster presentation at: ECTRIMS; September 2016; London, UK.
9. Savelieva M, Kahn J, Bagger M, et al. Comparison of the B-cell recovery time following discontinuation of anti-CD20 therapies. ePoster presentation at: ECTRIMS; October 2017; Paris, FR.
10. Genmab Press Release: Genmab announces completion of agreement to transfer remaining ofatumumab rights. December 21, 2015. Accessed August 12, 2020. <https://ir.genmab.com/static-files/9d491b72-bb0b-4e46-a792-dee6c29aaf7d>
11. 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.
12. Hauser S, Bar-Or A, Cohen J, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: analysis of no evidence of disease activity (NEDA-3) from ASCLEPIOS I and II trials. *Eur J Neurol.* 2020;27(S1).
13. U.S. National Library of Medicine. Long-term safety, tolerability and effectiveness study of ofatumumab in patients with relapsing MS. Accessed August 20, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03650114>
14. Guthrie E. Multiple sclerosis: a primer and update. *Adv Studies Pharm.* 2007;4(11):313-317.
15. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013-Mapping Multiple Sclerosis Around the World. Accessed August 12, 2020. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
16. National MS Society. Types of MS. Accessed August 12, 2020. <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>
17. J.-I.Kira, J. Nakahara, D.V.Sazonov, et al. Efficacy and safety of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients in Japan and Russia: Results from the Phase 2 APOLITOS study, ePoster presentation at: MSVirtual 2020: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting; September 2020