

すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュグループ

2019年11月29日

各位

視神経脊髄炎スペクトラムに対するサトラズマブの第 III 相国際共同治験成績が The New England Journal of Medicine 電子版に掲載

- ・ サトラズマブと免疫抑制剤によるベースライン治療との併用療法は、視神経脊髄炎スペクトラムに対して再発リスクを有意に減少
- ・ サトラズマブとベースライン治療との併用療法は、良好な忍容性を示す
- ・ SAKuraSky 試験は、抗アкваポリン 4（AQP4 : aquaporin-4）抗体の陽性および陰性を対象とした第 III 相国際共同治験

中外製薬株式会社（本社：東京、代表取締役社長 CEO：小坂 達朗）は、視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD：Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder）を対象として開発中のヒト化抗 IL-6 レセプターサイクリング抗体サトラズマブ（開発コード：SA237）について、第 III 相国際共同治験である SAKuraSky 試験の成績が 11 月 27 日に The New England Journal of Medicine（NEJM）電子版に掲載されたことをご知らせいたします。本試験は、NMOSD を対象としてサトラズマブをベースライン治療に上乗せ投与した際の有効性および安全性を評価した試験です。

論文：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901747>

上席執行役員 プロジェクト・ライフサイクルマネジメント共同ユニット長の伊東 康は、「NMOSD は、再発により障害が蓄積され、生命を脅かすことがあります。このたび NEJM に掲載された臨床成績は NMOSD に対する IL-6 シグナル阻害の重要性を示すものです」と述べるとともに、「SAKuraSky 試験は、抗 AQP4 抗体の発現状況によらず、NMOSD に対する薬物治療の有効性および安全性が示された初めての臨床試験です」と語っています。

SAKuraSky 試験は、抗 AQP4 抗体陽性/陰性をいずれも含む、NMOSD 患者さんの全体集団に相当する対象において実施されました。サトラズマブと免疫抑制剤によるベースライン治療との併用療法を受けた患者さん 41 名のうち、8 名（20%）のみに治験実施計画書で規定された再発が認められました。プラセボとベースライン治療との併用療法を受けた患者さんでは、42 名のうち 18 名（43%）で当該再発が認められました（ハザード比：0.38、95%信頼区間：0.16～0.88、 $p=0.02$ [層別 log-rank 検定]）。また、サトラズマブとベースライン治療との併用療法を受けた患者さんは、治療開始 48 週、96 週、144 週の時点でそれぞれ 89%、78%、74%が無再発でしたが、プラセボとベースライン治療との併用療法を受けた患者さんでは、それぞれ 66%、59%、49%が無再発でした。重篤な有害事象の発現率は、サトラズマブ群とプラセボ群で同様でした。

SAkuraSky 試験 (NCT02028884)

概要 :

NMOSD を対象として、サトラリズマブをベースライン治療に上乗せ投与した際の有効性および安全性を評価した多施設共同第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験

<主要評価項目>

二重盲検期間における治験計画書に規定された初回再発（独立委員会により判定）までの期間

試験デザイン :

- ・ 13～73 歳の男女 83 例をランダム化
- ・ 患者をサトラリズマブまたはプラセボのいずれかに 1 : 1 の割合で無作為に割り付け、ベースライン治療に加え、サトラリズマブ（120 mg）またはプラセボを 0、2 および 4 週目、その後は 4 週間隔で皮下投与する。ベースライン治療は、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルもしくは経口ステロイド*の単剤療法、または、経口ステロイドとアザチオプリンもしくはミコフェノール酸モフェチルの併用療法。
- ・ 二重盲検期間は、治験計画書規定の再発の総数が 26 件に達した段階で終了する。二重盲検期間終了後は、非盲検継続投与期間に移行し、両群ともサトラリズマブにより治療を継続することができる。
- ・ 抗 AQP4 抗体陽性および陰性の視神経脊髄炎（NMO : Neuromyelitis Optica）**または抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD の診断基準に合致した患者を組み入れる。
*ミコフェノール酸モフェチルの国内で承認されている効能・効果は、腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）、臓器移植（腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植）における拒絶反応の抑制、ループス腎炎です。それ以外の薬剤については、各薬剤の最新の添付文書をご参照ください。
**NMO は 2006 年に提唱された疾患分類による

主な成績 :

- ・ 事前に規定された主要解析の結果、抗 AQP4 抗体陽性/陰性をいずれも含む、NMOSD 患者さんの全体集団に相当する対象において、サトラリズマブと免疫抑制剤によるベースライン治療との併用療法を受けた患者さん 41 名のうち、8 名（20%）のみに治験実施計画書で規定された再発が認められました。プラセボとベースライン治療との併用療法を受けた患者さんでは、42 名のうち 18 名（43%）で当該再発が認められました（ハザード比 : 0.38、95%信頼区間 : 0.16～0.88、 $p=0.02$ [層別 log-rank 検定]）。また、Multiple imputation により打ち切りを補完した解析でも頑健な結果が得られています。
- ・ また、サトラリズマブとベースライン治療との併用療法を受けた患者さんは、治療開始 48 週、96 週、144 週の時点でそれぞれ 89%、78%、74%が無再発でしたが、プラセボとベースライン治療との併用療法を受けた患者さんでは、それぞれ 66%、59%、49%が無再発でした。
- ・ 事前に規定された抗 AQP4 抗体陽性に対するサブグループ解析の結果、サトラリズマブの投与を受けた患者さん 27 名のうち 3 名（11%）で再発が認められましたが、プラセボの投与を受けた患者さん 28 名のうち 12 名（43%）で再発が認められました（ハザード比 : 0.21、95%信頼区間 : 0.06～0.75）。抗 AQP4 抗体陰性においては、サトラリズマブの投与を受けた患者さん 14 名のうち 5 名（36%）で再発が認められましたが、プラセボの投与を受けた患者さん 14 名のうち 6 名（43%）で再発が認められました（ハザード比 : 0.66、95%信頼区間 : 0.20～2.24）。

- ・ 重篤な有害事象の発現率は、サトラリズマブ群とプラセボ群で同様でした。感染症（重篤な感染症を含む）の発現率は、プラセボ群と比較して、サトラリズマブ群で低下しました。サトラリズマブ群の主な有害事象は上部気道感染、鼻咽頭炎（感冒）および頭痛でした。

視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）について

NMOSD は、視神経と脊髄の炎症性病変を特徴とする中枢神経系の自己免疫疾患であり、永続的な神経障害により、生涯にわたって著しい生活の質の低下が生じます。NMOSD の患者さんは、症状を繰り返す再発経過をたどることが多く、神経の損傷や障害が蓄積されます。症状として、視覚障害、運動機能障害や生活の質の低下などが現れます。症状の発生が致死的な結果となる場合もあります。NMOSD の 3 分の 2 以上の患者さんでは、病原性の抗体である AQP4 抗体が検出されており、AQP 抗体はアストロサイトと呼ばれる中枢神経に存在する細胞を標的とし、視神経や脊髄、脳に炎症を引き起こすことが知られています¹⁻⁴。炎症性サイトカインである IL-6 は、NMOSD の発症に重要な役割を果たしていることが明らかになりつつあります⁵⁻⁹。2006 年に視神経炎および脊髄炎を伴う視神経脊髄炎（NMO : Neuromyelitis Optica）の診断基準、2007 年に視神経炎や脊髄炎のみの症例に対する NMOSD の診断基準が提唱されました。2015 年に両疾患を整理・統合し、広義の疾患群として新たに NMOSD の概念が提唱され、現在広く用いられています¹⁰。

サトラリズマブについて

サトラリズマブは中外製薬が創製した、ヒト化抗 IL-6 レセプターリサイクリング抗体です。NMOSD の病態に深くかかわるとされる IL-6 シグナルを阻害することで、NMOSD の再発を抑制することが期待されています。NMO および NMOSD の患者さんを対象とした 2 つの第 III 相国際共同治験において、免疫抑制剤によるベースライン治療に対する上乗せ投与および単剤投与でそれぞれ主要評価項目を達成しました。これらの 2 試験は希少疾患に行われた最も大規模な臨床試験の一つです。日本で視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患を対象として希少疾病用医薬品の指定を受け、欧州および米国においても同じ疾患群に対して希少疾病用医薬品の指定を受けています。また、2018 年 12 月には米国食品医薬品局から Breakthrough Therapy（画期的治療薬）の指定を受けました。本年に欧州医薬品庁（EMA）および FDA より承認申請が受理され、また厚生労働省に承認申請を行っています。

出典

1. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012;9:14.
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-12.
3. Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: Distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology* 2013;80:2194-200.
4. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007;130:1235-43.
5. Chihara N, Aranami T, Sato W et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3701-6.

6. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol* 2010;40:1830-5.
7. Lin J, Li X, Xia J. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review. *Int J Neurosci* 2016;126:1051-60.
8. Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;4(1):e311.
9. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med* 2013;19:1584-96.
10. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.

以上