



2020年6月29日

各位

「エンズプリング皮下注 120mg シリンジ」、 視神経脊髄炎スペクトラム障害に対し、日本で製造販売承認を取得

- ・ 抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) に対する新規作用機序を有する、成人および小児の NMOSD に対する治療薬
- ・ 当社独自のリサイクリング抗体技術を初めて適用し、4 週 1 回の皮下投与による利便性を確保
- ・ NMOSD の再発リスクを有意に減少した 2 本の第 III 相国際共同治験の成績に基づく承認

中外製薬株式会社（本社：東京、代表取締役会長 CEO：小坂 達朗）は、当社創製の pH 依存的結合性ヒト化抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体「エンズプリング®皮下注 120mg シリンジ」〔一般名：サトラズマブ（遺伝子組換え）〕について、「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」を効能又は効果として、厚生労働省より製造販売承認を取得したことをお知らせいたします。エンズプリングは、2019 年 9 月に希少疾病用医薬品の指定を受けており、同年 11 月に承認申請を行いました。

代表取締役社長 COO の奥田 修は、「視神経脊髄炎スペクトラム障害は、予測できない重度の発作により失明や運動機能障害などにつながる恐れがあり、治療選択肢の限られたアンメットメディカルニーズの高い慢性自己免疫疾患です。エンズプリングは、視神経脊髄炎スペクトラム障害の主な原因であるとされる IL-6 のシグナル伝達を阻害する新規の作用機序を有する抗体医薬品であり、高い再発抑制効果が示されています」と述べるとともに、「加えて、エンズプリングは当社独自のリサイクリング抗体技術を初めて適用しており、4 週 1 回の皮下投与による利便性の高い治療が可能です。本剤が視神経脊髄炎スペクトラム障害に対する新しい治療選択肢として、患者さんの治療に広く貢献できることを確信しています」と語っています。

本承認は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD：Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder）を対象に実施された第 III 相国際共同治験 SAKuraSky 試験（NCT02028884）および SAKuraStar 試験（NCT02073279）の成績に基づいています。SAKuraSky 試験はエンズプリング皮下投与と免疫抑制剤によるベースライン治療との併用療法、SAKuraStar 試験はエンズプリング皮下投与の単剤療法の試験です。

エンズプリングは中外製薬が創製した、pH 依存的結合性ヒト化抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体で、当社独自のリサイクリング抗体技術を初めて適用しています。NMOSD の主な原因である IL-6 シグナルを阻害することで、NMOSD の再発を抑制するとされています。エンズプリングはカナダで世界で初めて承認されました。日本では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（FDA）から Breakthrough Therapy（画期的治療薬）の指定を受けまし

た。2019年に欧州医薬品庁（EMA）およびFDAより承認申請が受理され、日本においても同年11月に厚生労働省に承認申請を行いました。

※添付文書の記載について

【効能又は効果】

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

【効能又は効果に関連する注意】

- 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の患者に使用すること。
※「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」（日本神経学会）を参考にすること。
- 抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与すること。

【用法及び用量】

通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として1回120mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

【用法及び用量に関連する注意】

- 本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以降は、その投与を基点とし、当初の投与間隔どおりに投与すること。
- 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤の投与中止を検討すること。
- 小児患者では、臨床試験で組み入れられた患者の体重を考慮して、投与の可否を検討すること。

【参考情報】

- SAKuraSky 試験

視神経脊髄炎スペクトラムに対するサトラリズマブの第 III 相国際共同治験成績が The New England Journal of Medicine 電子版に掲載（2019年11月29日発表プレスリリース）

https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20191129110000_880.html

- SAKuraStar 試験

視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するサトラリズマブの2本目の第 III 相国際共同治験のポジティブな成績が Lancet Neurology に掲載（2020年4月24日発表プレスリリース）

https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20200424150001_965.html

視神経脊髄炎スペクトラム障害（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を伴う疼痛などが現れます。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抗アクアポリン 4 抗体が検出されており、抗アクアポリン 4 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、脳の炎症性脱髄病変に繋がる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。

上記本文中に記載された製品名は、法律により保護されています。

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