

すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュグループ

2020年9月10日

各位

## エンブリング、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）に対する再発リスクと再発重症度に関する新たなデータを発表

- ・ エンブリングは、第 III 相試験である SAKura 試験群（SAKuraSky 試験、SAKuraStar 試験）において、二重盲検期間中の再発重症度を低下
- ・ SAKura 試験群の非盲検継続投与期間のデータから、エンブリングが再発リスクを低下させる持続的な効果を確認
- ・ 現在実施中のデータから、エンブリングの良好な安全性プロファイルを確認

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 依存性的結合性ヒト化抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体エンブリング<sup>®</sup> [一般名：サトラリズマブ（遺伝子組換え）] について、希少な中枢神経系疾患である視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD：Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder）に対する再発重症度の低下に関する新たなデータを発表することをお知らせいたします。NMOSD の再発リスク低下に関するエンブリングの持続的な効果やベネフィットリスクプロファイルに関する長期の有効性と安全性データと合わせて、第 8 回米国多発性硬化症学会（ACTRIMS）- 欧州多発性硬化症学会（ECTRIMS）合同会議、MS Virtual 2020 で発表されます。

代表取締役社長 COO の奥田 修は「NMOSD において、患者さんの障がい度は再発ごとに段階的に悪化することが知られており、長期間にわたり再発の重症度と頻度の両方を抑えることが重要です」と述べるとともに、「今般、NMOSD の主な原因である IL-6 のシグナル阻害による新規作用機序を有するエンブリングが、長期にわたり再発のリスクと重症化を抑える可能性を示しました。これらの有効性データは、エンブリングを用いた治療をする上で臨床上有用な知見となります」と語っています。

事後解析の結果、SAKura 試験群（SAKuraSky 試験、SAKuraStar 試験）の二重盲検期間において、エンブリング投与群はプラセボと比較して重度の再発リスクを 79%減少させました [27 例中 5 例（19%）対 34 例中 12 例（35%）]。神経の障がいや損傷を不可逆的に蓄積させる重度の再発を抑制することは、NMOSD 治療において目指すべき目標です。また、エンブリングで治療された患者さんは、プラセボと比較して、再発に対するレスキュー治療を必要としませんでした（オッズ比：0.46、95%信頼区間：0.25～0.86）。再発は、Expanded Disability Status Scale で 2 ポイント以上の変化があった場合に重度と分類しました。

別のプール解析の結果、二重盲検期間と非盲検継続投与期間を統合して評価した場合、エンブリング投与群は試験開始当初のプラセボ群と比較して再発リスクを 51%減少させました（ハザード比：0.49、95%信頼区間：0.31～0.79）。この効果は、より重度な病状をたどる傾向にある抗アクアポリン 4 抗体（AQP4-IgG）陽性の患者さんでは、プラセボ群と比較して再発リスクが 66%減少しました（ハザード比：

0.34、95%信頼区間：0.19～0.62）。二重盲検期間におけるエンズプリング投与群、プラセボ投与群の投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 96.1 週（8～224 週）、54.6 週（7～219 週）、非盲検継続投与期間まで含めたエンズプリング投与群の中央値（範囲）は、131.9 週（13～276 週）でした。

二重盲検期間において感染症の発現率は、SAkuraStar 試験では、エンズプリング投与群、プラセボ群でそれぞれ 99.8/100 患者年、162.6 件/100 患者年でした。SAkuraSky 試験では群間で感染症の発現率に差は認められませんでした。重篤な感染症の発現率は両群間（エンズプリング投与群対プラセボ群）で同程度でした（SAkuraSky 試験：2.6 対 5.0 件/100 患者年、SAkuraStar 試験：5.2 対 9.9 件/100 患者年）。非盲検継続投与期間まで含めた投与期間を通じ、エンズプリング投与群の感染症および重篤な感染症の発現率は、有害事象の性質および発現率の点で二重盲検期間と一致しており、時間の経過とともに増加しませんでした。

## エンズプリングについて

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適用した初めての薬剤です。視神経脊髄炎スペクトラム障害

（NMOSD：Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder）の主な原因であるサイトカインの IL-6 のシグナルを阻害することで、NMOSD の再発の抑制が期待されます。視神経脊髄炎（NMO：Neuromyelitis Optica）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との併用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 試験は希少疾患である NMOSD に対して行われた最も大規模な臨床試験の一つです。エンズプリングはこれまでに日本、米国、カナダ、スイスにて承認されています。欧州では、2019 年に欧州医薬品庁（EMA）より承認申請が受理されています。

## 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）について<sup>1</sup>

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 70～80%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<sup>2-5</sup>。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<sup>6-10</sup>。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、現在では NMOSD という疾患名が認められています<sup>11</sup>。

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. 視神経脊髄炎（NMOSD）Online. <https://nmosd-online.jp/> Accessed Sep 2020.

2. 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.
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364:2106-12.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol* 2010; 40:1830-5.
8. Lin J, Li X, Xia J. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review. *Int J Neurosci* 2016; 126:1051-60.
9. 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.
10. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med* 2013; 19:1584-96.
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85:177-89.

以上