

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2020年9月2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8月20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 より再発型多発性硬化症（RMS）に対し、自己注射を採用した初めての B 細胞療法であるオフアツムマブの承認を取得

- オファツムマブは、良好な安全性プロファイルとともに高い有効性を有し、在宅自己注射も可能となるため、再発型多発性硬化症（RMS）の臨床上のアンメットニーズを満たすことが期待されます¹。
- 今回の承認は、再発リスク、身体障害進行、Gd 増強 T1 病変ならびに新規または拡大する T2 病変の抑制を示す 2 つの第 III 相 ASCLEPIOS 試験に基づいています¹。
- 本試験の事後解析において、投与開始から 1 年目（0～12 ヶ月）および 2 年目（12～24 ヶ月）において、それぞれ 47.0% および 87.8% の患者が疾患活動性を認めない状態（NEDA-3）を達成していることから、オフアツムマブは、RMS 患者の新規の疾患活動性を抑制することが期待されます²。

2020年8月20日、スイス・バーゼル発—ノバルティスは本日、米国食品医薬品局（FDA）より成人における再発型多発性硬化症（RMS）（将来的に多発性硬化症（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であるオフアツムマブを承認したことを発表しました。オフアツムマブは、Teriflunomide と比較して優れた有効性と同等の安全性プロファイルを有し、RMS 患者の第一選択薬となることが期待されています¹。また、標的に対し正確に投与および送達される B 細胞療法です¹。オフアツムマブは、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 回皮下投与する初めての B 細胞療法です³。

The UCSF Weill Institute for Neurosciences Professor のディレクターであり、ASCLEPIOS I および II 試験の steering committee における Co-chair である Stephen L. Hauser 教授は次のように述べています。「この度の承認は、再発型多発性硬化症患者さんにとって素晴らしいニュースであると考えています。主要な臨床試験結果によると、この画期的な治療薬により、新規脳 MRI 病変が大幅に減少するだけでなく、再発の減少や疾患進行の遅延効果も認められました¹。また、良好な安全性プロファイルと月一回の在宅自己投与という簡便さにより、患者さんの通院負担の減少も可能となります。」

RMS の治療ゴールの 1 つは、神経機能を維持して障害の進行を遅らせることです⁴。RMS においては複数の疾患修飾療法（DMT）が利用可能であるにもかかわらず、患者

さんの多くは疾患活動を十分に抑制することができていません⁵。有効性の高い DMT による早期治療介入が RMS 患者の長期予後改善につながることをエビデンスは支持しています⁶。

「多発性硬化症 (MS) は複雑な疾患であり、疾患修飾治療に対する反応は個人間で異なります。」 Research at the National MS Society の Executive Vice President である Bruce Bebo 博士は述べています。「したがって、さまざまな作用機序と投与方法による治療の選択肢を得ることが大切です。この度、RMS の治療に対し、新たな選択肢が承認されたことを嬉しく思います。」

B 細胞は MS の疾患活動に関連しており、それを抑制する B 細胞療法は、従来、主に病院や輸液治療センターで実施されており、医療コストへの影響や、一部の患者の生活に負担をもたらす可能性がありました^{7,8}。オフアツムマブは、前治療を必要としない月 1 回の皮下注射による自己投与によって、患者の医療機関への通院回数の減少につながります。また、APLIOS 試験 (RMS 患者におけ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によるオフアツムマブの皮下送達 of 生物学的同等性を評価する非盲検第 II 相臨床試験) からの肯定的な結果と ASCLEPIOS 試験の結果は、オフアツムマブが簡便に在宅投与できる非常に効果的な B 細胞療法であることを示しています^{1,3}。

Novartis Pharmaceuticals の President である Marie-France Tschudin は、次のように述べています。「ノバルティスは治療パラダイムに挑戦し、患者さんに最適な治療法を提供することを目指しています。オフアツムマブは、RMS 患者さんに対して高い有効性と安全性の両方を提供するとともに、疾患管理における自由度を向上させるという意義を持つ治療選択肢です。オフアツムマブの開発は、当社の MS に対するコミットメントと知見を示すものであり、それによって患者さんの転帰と症状を大幅に改善する標的治療を見出すことができました。」

オフアツムマブは、当初、慢性リンパ性白血病 (CLL) の治療薬で医師による投与必要な高用量静注製剤として、2009 年に FDA より承認取得しました。その後、B 細胞は MS を含む自己免疫疾患の発症に重要な役割を果たすことが知られているため⁷、RMS においてオフアツムマブの新規の臨床開発プログラムが計画されました。RMS におけるオフアツムマブの臨床開発プログラムには 10 年を要しましたが、世界中の 2,300 人を超える患者が参加したことから、幅広い患者集団を反映した厳密な研究となりました。オフアツムマブは明確な機序を介して作用することが分かっており、特に RMS 用に設計された治療レジメン (投薬) は、結果に重要な役割を果たします⁹。これは、CLL の適応症で以前に承認された投与レジメンおよび投与経路とは異なるものです。

オフアツムマブの承認は、年間再発率 (ARR、主要評価項目)、3 ヶ月持続する障害進行 (CDP)、Gd 増強 T1 病変ならびに新規または拡大する T2 病変において、オフアツムマブ投与群が Tefilunomide 投与群と比較して有意に減少したことを示した第 III 相試験の ASCLEPIOS I および II 試験の結果に基づいています¹。これら試験結果は、2020 年 8 月 6 日号の New England Journal of Medicine に掲載されました。

オフアツムマブは、9 月上旬に米国で発売される予定です。その他の申請については現在世界中で進行しており、ヨーロッパでのオフアツムマブの承認取得は 2021 年第 2 四半期までを予定しています。

*オフアツムマブの投与開始が可能となる時期については医療機関により異なる場合があります。

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¹⁰。

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¹。

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 $P < .001$ ）¹。

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示していました。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 $\geq 10\%$ ）¹。別の解析によると、オフアツムマブが 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。オフアツムマブ投与群と 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²。

概して、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アツムマブは、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。

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、オフアツムマブ 20 mg 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。オフア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^{4,5}。

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可能となる製剤です。本剤は、完全ヒト抗 CD20 モノクローナル抗体 (mAb) で、月 1 回皮下注射で自己投与するものです^{1,3}。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⁹。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¹¹。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¹²。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取得しました¹³。

*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。

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 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>

以上

参考文献

1. Prescribing Information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; August 2020.
2. 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).
3. 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.
4. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;(4):217-33.
5. The Multiple Sclerosis Coalition. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. Accessed August 12, 2020. <http://ms-coalition.org/the-use-of-disease-modifying-therapies-in-multiple-sclerosis-updated/>
6. Cree BA, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(3):365-377.
7. Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(3):161-173.
8. Dieguez G, Engel T, Jacobson N. Site of service and cost dispersion of infused drugs. Accessed August 12, 2020. <https://www.milliman.com/insight/2019/Site-of-Service-and-Cost-Dispersion-of-Infused-Drugs/>
9. 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.
10. Kappos L, Bar-Or A, Cohen J, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: baseline characteristics of two pivotal phase 3 trials (ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II). Poster presentation at: ECTRIMS; October 2018; Berlin, Germany.
11. 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.
12. 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.
13. 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>
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>