

「SMA（脊髄性筋萎縮症）に関する開発中の医薬品について」

1 治験薬名：IONIS-SMNRX “SPINRAZA” Nusinersen/ヌシネルセン（国内治験薬）

（1）概要

米バイオジェン社と米イオニス医薬品がパートナーとして開発。国内においても独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「主たる治験情報リスト」に記載されている治験薬であり、国内下記の二カ所で治験中。

- ア 治験成分記号： ISIS 396443 *会社名を ISIS から IONIS へ変更
届出名： INC reseach japan 株式会社 *医薬品開発業務委託機関
対象疾患： 脊髄性筋萎縮症
治験期間： 2015/2/13～2017/5/28
- イ 治験成分記号： SMART *プロジェクト名であり、他にパルプロ酸ナトリウムの治験を実施中
届出者名： 東京女子医科大学付属遺伝子医療センター 齋藤加代子
対象疾患： 小児期発症脊髄性筋萎縮症
治験期間： 2015/12/04～2017/2/28 *2016年11月30日リストの更新終了

（2）細部治験薬情報

- ア 試験の中間解析では、IONIS-SMNRX の投与を受けた乳児群が、運動マイルストーンの達成において、投与を受けなかった群の乳児に比べ、統計的に有意な改善を示した。【別紙1参照】
- イ 11月7日のビジネスワイヤの配信記事によるとバイオジェン社は米国において IONIS-SMNRX を早くて2016年の終わり、又は2017年始めに米国内販売への可能性について準備をしている。

（3）その他参考資料

- ア 投薬を受けた幼児の画像リンク（YouTube） *2016年7月アップロード
https://www.youtube.com/watch?v=bVi9L_3LWw4
- イ 東京女子医科大学付属遺伝子医療センター治験者の募集関連情報
（ア）同センターの WEB リンク
<https://www.smastudy.com/jp>
（イ）治験希望者は SMART コンソーシアムへの患者登録により、該当者に連絡が来るシステムとのこと。

2 海外開発薬名：CK-2127107

（1）概要

国内アステラス製薬は米サイトキネティックス社と骨格筋活性化剤の研究開発・商業化に関する提携契約改定により、CK-2127107 を含む速筋トロポニン活性化剤の提携範囲を拡大し、脊髄性筋萎縮症（SMA）及びその他の神経筋適応症を追加し開発する。

米サイトキネティックス社は2016年1月4日に SMA 患者への同薬剤の米国内第Ⅱ相臨床試験における患者登録を開始したと発表した。【日経バイオテックより】

（2）細部開発薬情報

アステラス製薬及びサイトキネティックス社公表文章 【別紙2参照】

3 商品薬名：田辺製薬セレジスト/TRH

(1) 概要

国立病院機構長良医療センター臨床研究部が甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 類似薬が筋肉の萎縮や筋力低下の原因となっていた SMN タンパク質の減少を改善することに成功した。本研究ではタンパク質量を上げるメカニズムを遺伝子レベルで明らかにし TRH が SMA の重要な治療薬になる可能性を
【ぎふ医療 Web より】

TRH は SMA では保険適用外。

【SMA 家族の会より】

(2) 細部開発薬情報

ア 発症が比較的多いⅢ型の SMA 患者の 1 人の皮膚の細胞から iPS 細胞を樹立し、TRH を投与すると刺激を受けた SMN タンパク質の機能が回復し欠失していた運動神経細胞に成長が見られた。

イ SMA 病態の運動神経細胞には TRH 受容体が存在し、TRH の刺激により欠失していない SMN2 遺伝子のたんぱく質の合成反応が活性化され、SMN たんぱく質の安定化にも有効に働いていた。

【ぎふ医療 Web より】

4 商品薬名：デパケン / ベルプロ酸ナトリウム

(1) 概要

東京女子医科大学付属遺伝子医療センターにて治験薬名:IONIS-SMNRX と同じプログラム「SMART」にて治験中の治験薬であり、てんかんの治療薬として一般診療ですでに処方されている薬である。

2016年8月4日の治験促進センターWEB 上において探索的な前期第 II 相臨床試験と記載がある。

(2) 細部開発薬情報

主に脳の中枢に作用して、けいれんを抑制し、「ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害効果」によって「SMN 蛋白質」を増やすことが知られており、SMA 患者に対しては、この「SMN 蛋白質」が増えることによって病態が改善する効果が期待される。副作用として高アンモニア血症などの Rye 様症候群（急性脳症により、悪心、精神症状が生じる病気）や重篤な肝障害が認められており、併用薬が必要とのこと。
【同センター治験者募集 PDF より】

5 海外開発薬名：AVXS-101

(1) 概要

米 Avexis 社が開発中の遺伝子組み換え治療用薬であり、米国の希少疾病用医薬品法及び画期的な治療薬に指定され第 1 相臨床試験中。
【同社 WEB より】

(2) 細部開発薬情報

欠損、変異している SMN 遺伝子 (SMN 蛋白質の産出) と NAIP 遺伝子 (細胞自己死滅の抑制) を外部から患者に取り入れ、健常者の遺伝子構造と同じにするとのこと。
【完治する未来 WEB より】

6 海外開発薬名：RG7916

(1) 概要

スイス ロシエ ダイアグノステック社と米 PTC 社が開発中の治験薬であり、2 型・3 型の小児及び成人を対象に、安全性、耐容性、有効性を試験する第 2 相臨床試験を開始したと発表した。

(2) 細部開発薬情報

経口治療薬であり、SMA 患者も保有する SMN2 遺伝子に作用し、正常な SMN 遺伝子と同等の力を発揮させるようにする効果があるとのこと。
【完治する未来 WEB より】

7 他の治療薬候補

リルテック、クレアチン等が知られている。

本文以上

治験薬：IONS-SMNRx SPINRAZA（ヌシネルセン）細部情報

本資料は、米バイオジェン社が 2016 年 9 月 26 日（現地時間）に発表したプレスリリースを日本語訳として発表させていただくものです。よって必ずしも日本の状況を反映したものでないことをご了承ください。内容につきましては原本である英文が優先します。

バイオジェンが脊髄性筋萎縮症の治療薬候補ヌシネルセンの段階的申請方式での FDA への承認申請を完了
欧州医薬品庁（EMA）への承認申請も追って提出予定

マサチューセッツ州ケンブリッジ、カリフォルニア州カールスバッド - 2016 年 9 月 26 日：バイオジェン（NASDAQ 略号: BIIB）と Ionis Pharmaceuticals（NASDAQ 略号: IONS）は、バイオジェンが開発中の脊髄性筋萎縮症（SMA）治療薬候補であるヌシネルセンについて、米食品医薬品局（FDA）への段階的申請方式での新薬承認申請（NDA）の提出を完了したことを発表しました。バイオジェンは優先審査の申請も行っています。優先審査申請が認められれば、NDA 受理後のヌシネルセンの審査期間が短縮されることになります。

バイオジェンのエグゼクティブ・バイスプレジデント兼チーフメディカルオフィサーであるアルフレッド・サンドロック M.D., Ph.D. は次のように述べています。「乳児期発症型 SMA における ENDEAR 試験の中間解析の良い結果を先月発表して以来、多くのご家族からヌシネルセンについての喜びの声が届きました。その声に私たちはたいへん勇気づけられており、私たちがヌシネルセンの審査を行う FDA を支援する際に常に念頭に置いています。申請手続きにおける FDA の協力的な姿勢に感謝するとともに、SMA に対する初めての治療薬となるヌシネルセンを一刻も早く、できるだけ多くの患者さんにお届けするという目標に向け、この建設的な対話を続けていけることを願っています」。

FDA への承認申請に続き、バイオジェンはヌシネルセンの販売承認申請（MAA）を今後数週間のうちに欧州医薬品庁（EMA）に提出する予定です。EMA のヒト用医薬品委員会（CHMP）は最近、ヌシネルセンを迅速評価の対象としましたので、標準的な審査期間より短くなる可能性があります。バイオジェンは今後数カ月の間に、他の国々でも承認申請を行っていく方針です。

Ionis Pharmaceuticals の最高執行責任者（COO）である B. Lynne Parshall は次のように述べています。「ヌシネルセンの臨床試験プログラムをこれまで、またこれからも同様に進めていくことができるのは、治験に参加して下さった患者さんご家族、その支援に全力で当たって来られた医師、看護師、患者団体関係者など全ての SMA 関係者の多大なご協力のおかげです。私たちは SMA 治療薬の開発に向けた皆さんの揺るぎない献身さに深く感謝しています。本日のマイルストーンはまさしく全員が一致団結して獲得した成果です」。

承認申請は次の内容で構成されています。

乳児期発症型（1 型を発症する可能性が高い）の SMA 患者対象の第 III 相試験である ENDEAR 試験のあらかじめ規定されていた中間解析の結果

現在までに得られた、1 型以外の患者さんの非盲検データを含むその他全ての臨床データ及び前臨床データ

ENDEAR 試験の中間解析では、ヌシネルセンの投与を受けた乳児群が、運動マイルストーンの達成において、投与を受けなかった群の乳児に比べ、統計的に有意な改善を示しました。バイオジェンは、今後数カ月の間に、FDA から妥当性の確認と承諾について連絡を受けると予想しています。

ヌシネルセン臨床試験プログラム

ヌシネルセン臨床試験プログラムは ENDEAR 試験と CHERISH 試験という二つの検証試験で構成されていま

す。ENDEAR 試験は乳児期発症型 SMA の患者さん 122 名の 13 カ月にわたる試験として設計されました。これらの患者さんは、SMA の兆候と症状が生後 6 カ月以下で発現し、かつスクリーニング時の年齢が生後 7 カ月以下でした。予め規定されていた中間解析の結果に基づき、ENDEAR 試験は終了します。希望する患者さんに対しては、現在 SHINE 試験（非盲検）への移行を行っており、本試験では全員がヌシネルセンの投与を受けることになります。ENDEAR 試験の中間解析の結果は今後の医学会で発表される予定です。

CHERISH 試験では 15 カ月にわたり、126 名の歩行不能な 2 型と同等の遅発型 SMA の患者さんにおいて、ヌシネルセンの試験が行われています。これらの患者さんは、SMA の兆候と症状が生後 6 カ月以降で発現し、かつスクリーニング時の年齢が 2 歳から 12 歳の間でした。CHERISH 試験は 2016 年 5 月に患者登録が完了しており、現在も進行中です。

SHINE 試験（非盲検）は ENDEAR 試験と CHERISH 試験に参加した患者さんの非盲検延長試験として実施されます。ヌシネルセンの長期的な安全性と忍容性を評価するよう設計されたものです。

ヌシネルセンについて追加データを収集するために、EMBRACE 試験と NURTURE 試験という二つの第 II 相試験が設計されました。EMBRACE 試験は、ENDEAR 試験または CHERISH 試験の年齢等の基準を満たさない乳児期発症型または遅発型 SMA の患者さんの部分集団についての追加データを収集するために設計されています。乳児期発症型（1 型を発症する可能性が高い）の SMA 母集団においてエビデンスが示されたため、EMBRACE 試験のシャム（実薬でない）群は中止となり、患者さんには非盲検延長試験を通じてヌシネルセンの投与を受ける選択肢が提供されています。NURTURE 試験は発症前の乳幼児（初回投与時に生後 6 週間以下）を対象として実施中の非盲検試験で、発症前の治療により SMA 症状の発現を予防または遅らせることができるかどうかを判断するための試験です。

SMA について 1-5

脊髄性筋萎縮症（SMA）の特徴は、脊髄および下位脳幹における運動ニューロンの欠損であり、重篤で進行性の筋萎縮や筋無力を引き起こします。最後には、最も重篤なタイプの SMA の患者さんは麻痺を起こし、呼吸や嚥下など生命維持のための基本的な身体機能に支障をきたす恐れがあります。

SMN1 遺伝子の欠損または損傷により、SMA の患者さんは運動ニューロン維持に必要な SMN (Survival Motor Neuron) タンパク質を十分に産生することができません。SMA の重篤度は SMN タンパク質の量と相関関係があります。最も重篤で生命を脅かす 1 型 SMA の患者さんでは SMN タンパク質がほとんど生成されず、支えなしに座ることや呼吸器による補助なしに 2 年以上生存することができません。2 型と 3 型の患者さんでは、より多くの SMN タンパク質が生成され重篤度も下がりますが、日々の生活と人生に困難を強いられます。

現在、SMA の根本治療として承認された治療法はありません。

SMA の疾患啓発支援のため、バイोजェンは米国で「Together in SMA」というプログラムを立ち上げ、SMA 関係者に資料や情報提供を行っています。詳細は、<https://www.togetherinsma.com/>をご覧ください。

ヌシネルセンについて

ヌシネルセンは SMA の治療薬として開発中の疾患修飾療法剤です。ヌシネルセンはアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）であり、SMN1 とほとんど同じ遺伝子である SMN2 のスプライシングを変えるよう設計されています。その目的は完全に機能する SMN タンパク質の産生を増やすことにあります。

ASO は標的 RNA と結合して遺伝子発現を調節するよう設計された短鎖の合成ヌクレオチドです。このテクノ

ロジックを使うことで、ヌシネルセンは機能的 SMN タンパク質の量を増やす潜在力を備えています。

米国と欧州連合の規制当局は、審査プロセスを早めるため、特別な配慮を提供しています。米国ではファスト・トラック指定に、また米国、EU ともにオーファンドラッグに指定されています。

次に掲げる組織のヌシネルセンに対する支援に謝辞を申し上げます。筋ジストロフィー協会、SMA 財団、Cure SMA、およびコールド・スプリング・ハーバー研究所とマサチューセッツ大学医学部からの知的所有権のライセンス供与。

バイオジェンについて

最先端の科学と医学を通じて、バイオジェンは神経変性疾患、血液疾患、自己免疫疾患の革新的な治療法の発見および開発を行い、世界中の患者様に提供します。1978 年に設立されたバイオジェンは、世界で最も長い歴史のある独立したバイオテクノロジー企業の一つであり、多発性硬化症と血友病の治療法における先進性と革新性で世界中の患者さんに貢献しています。製品情報、プレスリリース、同社に関するその他の情報については、<http://www.biogen.com> およびバイオジェン社専用 Twitter (<https://twitter.com/biogen>) をご覧ください。

Ionis Pharmaceuticals について

Ionis 社は RNA 標的化医薬品の発見と開発におけるリーディング企業であり、重篤な希少疾患など最もアンメットニーズの大きい患者さんのための医薬品開発に注力しています。Ionis 社は独自のアンチセンス技術を使い、ファースト・イン・クラスとベスト・イン・クラスの医薬品の大規模なパイプラインを構築してきました。このパイプラインには 12 種類以上の中期から後期の開発品が含まれています。現在、第 3 相試験が行われている医薬品の中でも volanesorsen については 100%子会社の Akcea Therapeutics を通じての製品化を計画中です。Volanesorsen は家族性カイロミクロン血症症候群または家族性部分的リポジストロフィーの治療薬です。IONIS-TTRRx は Ionis 社が GSK と共同開発している医薬品であり、あらゆる形態の TTR アミロイドーシスの患者さんの治療薬です。ヌシネルセンはバイオジェンと共同開発中の、脊髄性筋萎縮症の乳児と小児対象の治療薬です。Ionis 社の特許は同社の医薬品とテクノロジーを強力かつ幅広く保護しています。Ionis 社についての追加情報は次のサイトで入手できます。 www.ionispharma.com

海外開発薬：CK-2127107 細部情報

1 アステラス製薬発表： サイトキネティックス社との骨格筋疾患領域での提携に関する契約改定のお知らせ
アステラス製薬株式会社（本社：東京、社長：畑中 好彦、以下「アステラス製薬」）は、サイトキネティックス社（英名：Cytokinetics, Incorporated、本社：カリフォルニア州サウスサンフランシスコ、）と、両社で 2013 年 6 月に締結した骨格筋活性化剤の研究、開発、及び商業化に関する提携契約を改定しましたので、お知らせします。

本改定契約による提携拡大の内容は、次の通りです。今回の契約改定により、両社は非神経筋適応症に限定されていた CK-2127107 を含む速筋トロポニン活性化剤の提携範囲を拡大し、脊髄性筋萎縮症 (SMA) 及びその他の神経筋適応症を追加します。これに関連して、両社の合意により、サイトキネティックス社は SMA を最初の適応症として、CK-2127107 の第 II 相臨床試験を 2015 年に米国にて開始する予定です。両社は、CK-2127107 及びその他の速筋トロポニン活性化剤の神経筋適応症における開発を共同で行い、また、北米及び欧州においては共同販促を行う可能性があります。さらに、両社は、既存契約で進めてきた新規骨格筋活性化剤の探索を行う共同研究プログラムを 2016 年まで延長します。

アステラス製薬はこれまでの重点領域に加え、外部から革新的なイノベーションを取り込むことで、アンメットメディカルニーズの未だ多く存在する新たな疾患領域に挑戦しています。今回、サイトキネティックス社との骨格筋疾患領域の提携範囲を拡大するとともに、開発中の CK-2127107 を新たなステージに進めることを両社で合意したことで、骨格筋の減弱に関連する疾患に苦しむ患者さんの健康に早期に貢献できることを期待します。なお、本提携拡大に伴うアステラス製薬の当期（2015 年 3 月期）の業績に与える影響は軽微です。

本件については、米国において現地時間 12 月 23 日に対外発表をしています。

アステラス製薬と Cytokinetics 社との既存契約について

両社は、筋肉の障害と減弱に関連する疾患、及び病状に関する画期的な治療薬の研究開発を主な目的として、骨格筋活性化剤の研究、開発、及び商業化について、非神経筋適応症における CK-2127107 の共同研究・共同開発契約を 2013 年に締結しました。

2014 年には、提携範囲を拡大する契約改定を行い、脊髄性筋萎縮症 (SMA) をはじめとする一部の神経筋適応症を含め、SMA を最初の適応症として CK-2127107 の第 II 相臨床開発を進めるほか、2016 年までの共同研究提携の延長などを合意しました。

【アステラス製薬 Web より】

2 サイトキネティックス社発表

サイトキネティックス社はアステラス社と提携してトロポニン骨格筋活性化剤 CK-2127107 (CK-107) を SMA、特定の衰弱性疾患等の患者への潜在的治療として開発中です。

“Tirasemtiv “CK-107 (研究薬) は第一骨格筋繊維の調整トロポニン複合体からのカルシウム放出率を抑制することを目的とします。CK-107 は、SMA と COPD (慢性閉塞性肺疾患) を患う方の筋肉機能と身体的なパフォーマンスを向上させる可能性を有した次世代の骨格筋肉合成物です。

CK-107 は健康なボランティアの方による第 1 段階臨床試験の 5 項目の安全性評価、耐久性、生物学的利用能、薬物動態学、薬力学を完了しました。現在 2 項目の第 2 段階臨床試験中であり、2 型～4 型の SMA 患者の筋力機能への効果を多角的に評価、又 COPD の患者への身体機能と運動耐性の影響を評価しています。

【サイトキネティックス社 Web の和訳】