

進行型多発性硬化症適応の臨床治験でのポジティブデータ

2017年10月、MN-166の進行型多発性硬化症適応のフェーズ2b臨床治験で2つの主要評価項目（プライマリーエンドポイント）を達成したことをご報告しました。さらにその後、新たなポジティブデータが得られ、2018年2月に米国で開かれたACTRIMS（多発性硬化症に関する治療、研究、アメリカ委員会）の年次総会で発表されました。

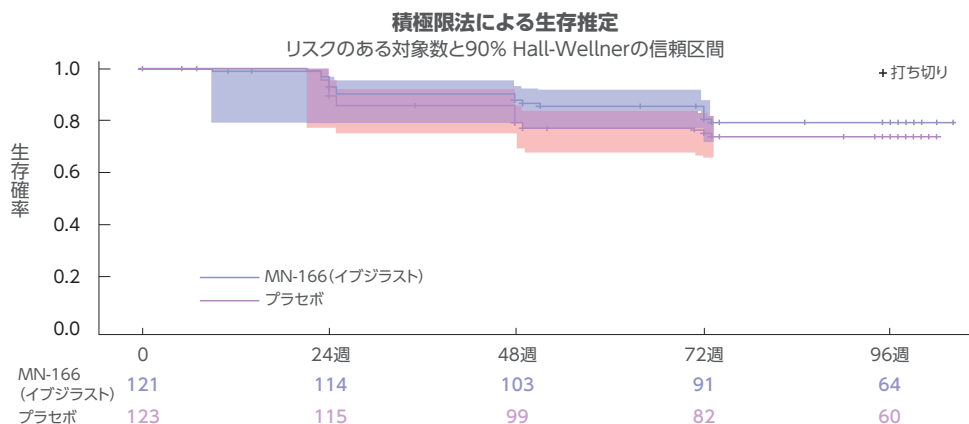
2018年2月、フェーズ2b臨床治験の新たなポジティブデータを発表

現在実施中のMN-166の進行型多発性硬化症適応のフェーズ2b臨床治験において、“継続する身体的障害の進行リスク”がMN-166治療群はプラセボ群に比べ26%低下（Hazard Ratio=0.74）しました。

これはEDSS（総合障害度評価尺度）で評価したもので、本治験では二次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）でしたが、フェーズ3臨床治験ではプライマリーエンドポイントになると考えられます。本治験で確認された、継続する身体的

障害の進行リスクの低下に基づくパワー分析では、フェーズ3臨床治験で同エンドポイントでの統計的有意性を達成するのに十分な被験者数は、約700人と推定されました。

このデータは2018年2月1日（現地時間）、前述のACTRIMSの年次総会で「進行型多発性硬化症適応のフェーズ2臨床治験：トップライン結果」と題したポスタープレゼンテーションで発表されました。



MN-166

2017年10月、フェーズ2b臨床治験で2つのプライマリーエンドポイントを達成

すでに2017年10月にご報告の通り、同治験で2つのプライマリーエンドポイントを達成しています。その際、全脳萎縮の進行抑制が認められましたが、全脳の萎縮は多発性硬化症における身体障害の進行と強く相関することが知られており、進行型多発性硬化症のフェーズ2臨床治験の成果として重要な指標です。

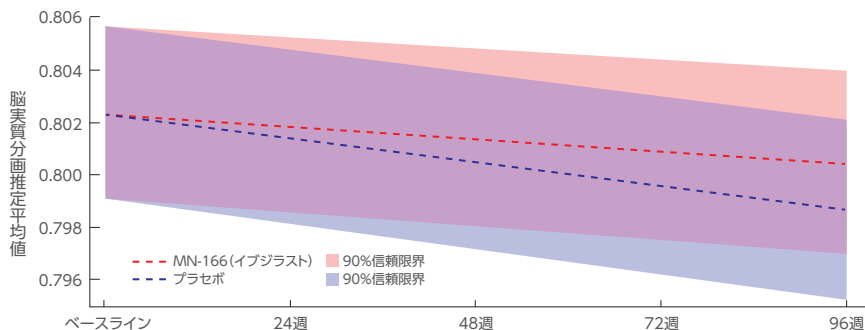
本治験でMN-166が示した結果は、大変堅牢なものです。

さらに安全性、認容性においても、他の治療薬に比べ好ましい結果を示しました。

臨床症状のエンドポイントなどについては、本治験を行ったNeuroNEXTネットワークにより解析が行われています(4月20日時点)。すべてのデータ解析が完了後、次のステップに向けて速やかに米国食品医薬品局(FDA)との協議を行う予定です。

プライマリーエンドポイント1

MN-166は脳実質分画法を用いたMRI検査による評価で、全脳萎縮の進行度をプラセボと比較して48%抑制しました。(p=0.04)



資料:合同学術集会で用いられたスライドより。下記URLで全頁閲覧できます。
http://www.medicinova.jp/pdf/other/102017_ECTRIMS.pdf

プライマリーエンドポイント2

MN-166の安全性、認容性は良好でした。MN-166群はプラセボ群と比較して、重篤な副反応・副作用の発生頻度には違いは見られませんでした。MN-166による日和見感染、悪性新生物(がん)、心血管イベント(心筋梗塞や脳梗塞など重篤、急激な循環器系疾患)の発症や死亡例はありませんで

した。認容性についてはMN-166群とプラセボ群で有意な違いは見られませんでした。最も多く報告された副作用は、消化器症状(吐き気、軟便等)で、MN-166群でより多く報告され、次に多く報告されたのは上気道感染症で、プラセボ群で多く報告されました。

良好な結果、優位性を得て次なるステージへ

すでに認可済みあるいは開発中の進行型多発性硬化症治療薬に比べ、イブジラスト治療による脳萎縮の抑制や、継続する身体障害の進行リスクの低下はより強く、安全性でも良好であり、経口薬という点でも他の競合薬に比べて優位性を

示したと考えられます。本治験の良好な結果を踏まえ、FDAとのミーティングを早急に要請するとともに、次の治験準備を開始します。

■進行型多発性硬化症治療薬の認容性比較

薬剤	対象疾患の病態	投与方法	治験段階／被験者数	2年後の全脳萎縮の抑制効果	継続する身体的障害の進行抑制効果
オクレリズマブ	一次性進行型	静脈注射	フェーズ3 n=732	17.5%	24%
シポニモド	二次性進行型	経口	フェーズ3 n=1651	15%	21%
MN-166	一次性進行型 二次性進行型	経口	フェーズ2b n=255	48%	26%

■ 進行型多発性硬化症治療薬の安全性比較

薬剤	安全性の問題	最も一般的な有害反応
オクレリズマブ	<ul style="list-style-type: none"> •乳がんを含む悪性腫瘍がん •重度の注入反応 •感染症 	<ul style="list-style-type: none"> •上気道感染症 •輸液反応 •皮膚感染 •下気道感染症
シポニモド*	<ul style="list-style-type: none"> •徐脈性不整脈 •黄斑浮腫 •リンパ球減少症 •高用量の肝機能検査 	<ul style="list-style-type: none"> •頭痛 •鼻咽頭炎 •尿路感染 •転倒・転落 •高血圧
MN-166	特になし	<ul style="list-style-type: none"> •胃腸の副作用

*Novartis announced positive Phase 3 data in September 2016 but does not plan to file NDA until 1H 2018

進行型多発性硬化症を適応とするMN-166のフェーズ2b臨床治験のまとめ

● 共同プロジェクトについて

- NeuroNEXT、クリーブランドクリニック、米国多発性硬化症 (MS) 協会およびメディシノバの共同プロジェクトで実施
- メディシノバは、MN-166に関する科学データ、分析面のサポートおよび医薬品とプラセボを供給
- 米国国立衛生研究所 (NIH) の支部である米国国立神経疾患脳卒中研究所 (NINDS) とMS協会から治験研究助成費を受け、NeuroNEXTネットワークの下で実施

● 本臨床治験について

- 米国全土28カ所の臨床施設で実施
- 被験者は255名

- 一次進行型または二次進行型多発性硬化症患者を対象にMN-166の安全性、認容性および有効性をプラセボと比較し評価

● 進行型多発性硬化症について

- 多発性硬化症患者は全世界で約230万人 (MS協会調べ)
- 約15%の患者は発病時に一次進行型と診断。約85%は再発寛解型と診断されるが、ほとんどが時間の経過とともに二次進行型多発性硬化症へ進行
- 多発性硬化症の現行の治療法は炎症反応に対処するもので、神経変性または脳組織の修復に対する効果は限定的

ALS適応の臨床治験でポジティブな結果

2017年12月、ALS(筋萎縮性側索硬化症)を適応として実施されたMN-166の臨床治験において、登録された51名全員のデータを解析した結果、ポジティブなトプラインデータが得られました。本治験のプライマリーエンドポイント“MN-166の良好な安全性および認容性”を達成し、さらに治療効果においてはMN-166に有益な傾向が確認されました。

MN-166の良好な安全性、認容性を確認

治験参加者の全員が、100mg/日のリルズールを服用しており、リルズールと併用したMN-166の良好な安全性および認容性が認められました。

治験期間中に7件の重篤な有害事象が認められましたが、いずれも治験薬(MN-166、プラセボ)による治療との因果

関係はなく、あると考えられたのはいずれも軽度から中等度でした。最も多く報告されたのは吐き気や食欲不振などMN-166やリルズールでよく知られているもので、重症または命を脅かす有害事象はありませんでした。

運動機能、呼吸機能、QOLを評価するスコアが良好

ALS患者の運動機能、呼吸機能を包括的に評価するALSFRS-Rスコア*1は、時間経過とともに病態進行、症状悪化に伴い減少していきます。同スコアが安定(スコア悪化-1以内)または改善した人を治療反応者と定義し、右の結果を得ました。

*1 ALSFRS-Rスコア:ALS患者の日常生活における機能を把握するために米国で作成された評価方法で、言語、嚥下、身の回りの動作、歩行などの項目で構成される。

ALSFRS-Rスコア

●6カ月の二重盲検による治療反応者の比率

MN-166を服用した群:29.4% プラセボ群:17.6%

●6カ月目からMN-166を投与されたプラセボ群の状態

6カ月後にALSFRS-Rスコアが安定または改善された比率:
35.3%

また、ALS患者のQOLを主観的に評価するALSAQ-5スコア*2を用い、スコアが改善または悪化しなかった人を治療反応者と定義し、以下の結果を得ました。



MN-166

※2 ALSAQ-5スコア:患者自身が身体的可動性、日常生活の自立的活動性、食事・飲料などの経口摂取のレベル、コミュニケーションや情緒反応などを評価する方法。

ALSAQ-5スコア

●6カ月の二重盲検による治療反応者の比率

MN-166を服用した群:50% プラセボ群:23.5%

●6カ月目からMN-166を投与されたプラセボ群の状態

6カ月後のALSAQ-5スコアへの治療反応者の比率:29.4%

つまり、MN-166を6カ月投与されたALSAQ-5スコアにおける治療反応者は43.1%で、プラセボ投与での治療反応の23.5%と比べると統計的に有意に治療へ反応したことがわかります。(p=0.046)

本治験はALSを対象としたMN-166の最初の治験で、統計学的有意差を検出するスタディデザインではありませんが、今回の解析から得られたポジティブな結果は、次のステップを計画するための有益なデータであると考えます。

ALSを適応とするMN-166の臨床治験のまとめ

●本臨床治験について

- 初期および進行ALS患者が対象
- カロライナ・ヘルスケアシステムの神経科学研究所、神経筋/ALS・MDAセンター(所長:ベンジャミン・リックス・ブルックス博士)にて実施
- プラセボ対照、無作為二重盲検6カ月、オープンレベル(非盲検)6カ月の合計12カ月
- MN-166の安全性、認容性および治療効果を評価(ALSFERS-Rを含む)

●ALS(筋萎縮性側索硬化症)について

- 脳および脊椎の神経細胞にダメージを及ぼす進行性の神経変性疾患
- 随意運動が不自由になり病状末期には全身の運動まひに至り人工呼吸器等の補助が必要
- 診断されてからの生存期間は通常2~5年
- 現在米国の患者数は約20,000人で、毎年約6,000人が“新たに診断”されている(米国ALS協会調べ)
- 現在の承認治療薬はリルゾール(Riluzole)とラジカヴァ(Radicava)のみで、その効果は限定的とされる

NASH/NAFLD適応の臨床治験が極めて良好な結果により早期終了

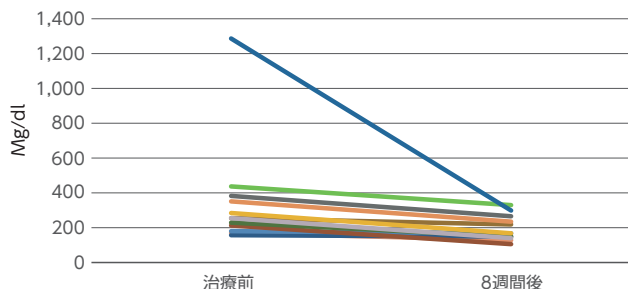
MN-001の高中性脂肪血症を伴うNASH/NAFLDを適応とするフェーズ2臨床治験の中間解析で、極めて良好な結果が認められました。最も重要なプライマリーエンドポイントを満たしたことから、2018年4月1日に本治験を早期に終了することを決定。速やかに次のステップに進む準備に着手します。

プライマリーエンドポイントを達成し、国際学会で発表

MN-001のフェーズ2臨床治験において、プライマリーエンドポイントである血清中性脂肪値は、治療8週間で平均値が「治療前260.1mg/dl→治療後185.2mg/dl」($p=0.00006$)と統計学的に有意に減少しました。MN-001の安全性や許容性も良好でした。

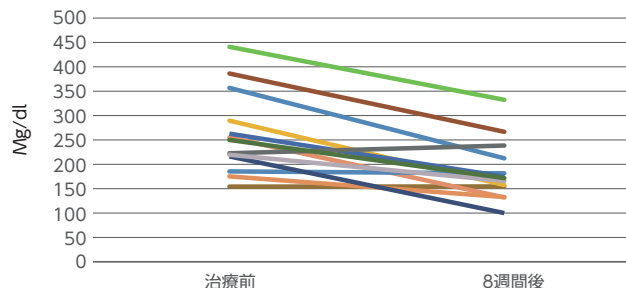
今回のポジティブデータに関して、4月13日にパリで開かれた国際肝臓会議2018/第53回欧州連合肝臓研究会年次総会で次のように発表しました。

■8週間の治療を終えた15名の治験参加者を対象に解析



- 8週間の治療後、15名中14名の血清中性脂肪値が減少
- 血清中性脂肪値の治療前平均値は328.6mg/dl、治療後平均値は192.9mg/dlで、MN-001治療により135.7mg/dlすなわち41.3% ($p=0.02$)と統計学的に有意に低下

■治療前血清中性脂肪値が極めて高値 (治療前1288mg/dl、治療後300mg/dl)を示した1名を除く14名を対象に解析



- 8週間の治療後、14名中13名の血清中性脂肪値が減少
- 血清中性脂肪値の治療前平均値は260.1mg/dl、治療後平均値は185.2mg/dlで、MN-001治療により74.9mg/dlすなわち28.8% ($p=0.00006$)と統計学的に有意に低下

本治験ではMN-001がNASHおよびNAFLD患者における中性脂肪値を有意に減少させる効果が確認されましたが、過去の臨床治験における中性脂肪値データに鑑みると、MN-001の中性脂肪に対する効果はNASHおよびNAFLD患者だけでなく、高い中性脂肪値を認める、より多くの患者に有効な可能性が考えられます。



MN-001

高中性脂肪血症を伴うNASH/NAFLDを適応とするMN-001のフェーズ2臨床治験のまとめ

● 本治験について

- 目的: MN-001の効果、安全性および認容性の評価
- 参加者等: 21歳から65歳までの男女により多施設、オープンレベル(非盲検)で実施
- 参加条件: 組織学的な(肝臓生検による)NASHの診断または画像診断によるNAFLDの診断がされておりスクリーニング期間中に血清中性脂肪値の高値(>150mg/dl)が確認されていること
- 適格参加者は、最初の4週間、1日1回、250mgのMN-001を経口服薬し、続く8週間は1日に2回、250mgのMN-001を服薬
- 治験スケジュール: 最長で4カ月のスクリーニング期間と合計12週間の治療期間に続き、最後の服薬後1週間以内のフォローアップ受診
- プライマリーエンドポイント: 高中性脂肪血症を伴うNASH患者における①血清中性脂肪値に対するMN-001の効果、②コレステロール流出能の評価
- セカンダリーエンドポイント: ①当該患者におけるMN-001の安全性および認容性、②MN-001/MN-002(MN-001の副生成物)の薬物動態、③MN-001のHDL(善玉)コレステロールまたはLDL(悪玉)コレステロール値、総コレステロー

ール値に対する効果、④12週目における肝酵素値、肝臓内脂肪率の変化などに認められるMN-001/002の効果 など

● NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)について

- 一般的な肝疾患は肝炎ウイルスによるウイルス性肝炎や飲酒によるアルコール性肝障害などが考えられるが、それらに関係なく発症する肝臓病のこと
- 肝細胞に脂肪が蓄積するだけの単純性脂肪肝と、炎症や肝細胞へのダメージを伴うNASHに大きく分けられる
- 進行すると肝硬変や肝がんになる恐れがある

● NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)について

- 肝臓に脂肪が貯まり、炎症・肝組織へのダメージが症状としてみられる肝疾患。進行するとしばしば肝硬変を引き起こす
- 発生原因にアルコールが含まれないにもかかわらずアルコール性肝障害に類似した進展を示す
- 米国のNASH有病率は2~5%、米国人の10~20%が脂肪肝(米国国立消化器病情報クリアリングハウスの統計)
- 発生に至る機序は不明確だが、肥満の中年に有病率が高い。血中脂質濃度が高く、糖尿病またはその予備軍であることが多い
- 現在、肝不全を伴う肝硬変には薬物による治療法はなく、最終的には肝臓移植に頼らざるを得ない