

Press Release

2018年10月5日

Cytokinetics 社とアステラス製薬 共同で研究開発を進めている骨格筋プログラムの アップデート

Cytokinetics, Incorporated (本社:カリフォルニア州サンフランシスコ、以下「Cytokinetics 社」とアステラス製薬株式会社(本社:東京、代表取締役社長 CEO:安川健司、以下「アステラス製薬」)は、神経筋疾患および非神経筋疾患を対象とした reldesemtiv の臨床試験など、両社が共同で研究開発を進めている骨格筋プログラムの最新の状況をお知らせします。

現在、両社は、骨格筋の筋力低下や疲労に伴うさまざまな疾患の治療薬候補となりえる低分子骨格筋活性化剤の創出を目的として共同研究を進めています。また、reldesemtiv の他にもう1つの骨格筋速筋トロポニン活性化剤 (Fast Skeletal muscle Troponin Activator: FSTA) を治験許可申請 (IND) に向けた前臨床試験段階に進めており、共同で進めている研究プログラムを 2019 年まで継続します。

Cytokinetics 社は reldesemtiv を、脊髄筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA)、筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS)、その他の衰弱性神経筋疾患および骨格筋の筋力低下や疲労と関連する疾患の治療薬として開発中です。同時に、アステラス製薬は、慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) 患者および運動機能が低下している高齢患者を対象として非神経疾患における次世代 FSTA の開発方針を検討するため、reldesemtiv を用いた臨床試験を実施しています。

神経筋プログラム

脊髄性筋萎縮症 (SMA)

- 本年 6 月、Cytokinetics 社は、II 型、III 型、または IV 型の SMA 患者 36 人を 2 つのコホートにそれぞれ組み入れ、reldesemtiv 懸濁製剤を 8 週間、経口投与した際の薬力学的効果を評価するために計画された第 II 相二重盲検無作為化プラセボ対照臨床試験のデータを発表しました。副次的目的は、reldesemtiv の安全性、忍容性および薬物動態の評価です。本試験で reldesemtiv 群では、有酸素運動能と持久力の最大下運動負荷試験である 6 分間歩行距離 (6 Minute Walk Distance: 6MWD) のベースラインからの変化において濃度依存的に統計学的に有意な増加を示しました。本試験

では、呼吸筋の強さの指標である最大呼気圧(Maximal Expiratory Pressure: MEP)においても統計学的に有意な増加を示しました。米国で SMA を適応症として承認された薬剤の開発で用いられた Hammersmith 運動機能評価スケールを含め、他の評価項目[上肢モジュール(Revised Upper Limb Module)、Timed Up and Go、努力肺活量(Forced Vital Capacity)、米国食品医薬品局(FDA)基準の患者報告アウトカム指標(Patient Reported Outcome Measure: PROM)に適合するように開発された指標である SMA Health Index(SMA-HI)]では、reldesemtiv 群とプラセボ群との間に差は認められませんでした。なお、有害事象は両群間で同様でした。

- 英国オックスフォードで開催された 2018 Muscle Study Group Scientific Meeting で発表された追加結果では、治験薬の投与中止から 4 週間後(追跡調査)の 6MWD および MEP の評価項目で、持続的な増加を示しました。reldesemtiv を 1 日 2 回 450 mg 投与した際の 6MWD のベースラインからの変化量におけるプラセボに対する平均増加量は、8 週間投与後 24.89 m ($p = 0.0584$)および追跡調査時 30.81 m ($p = 0.0381$)でした。同様に、reldesemtiv を 1 日 2 回 450 mg 投与した時の MEP のベースラインからの変化量におけるプラセボに対する平均増加量は、8 週間投与後 13.15 cm H₂O ($p = 0.0298$)および追跡調査時 9.47 cm H₂O ($p = 0.1344$)でした。
- 追加解析では、reldesemtiv を 1 日 2 回 450 mg 投与するコホートでの 6MWD のベースラインからの変化量は、SMA-HI の特定の評価項目でのベースラインからの変化量と相関性を示しました。特に疲労度(相関係数 ($r = -0.90$, $p = 0.01$))および活動への参加意欲 ($r = -0.82$, $p = 0.05$))では有意に相関しました。SMA-HI スコアの減少は、PROM によって評価される疾病負荷(disease burden)の減少を反映します。したがって、負の相関係数は、6MWDが増加するにつれて、SMA-HI の評価項目によって評価される疾病負荷が減少することを示しました。
- Cytokinetics 社は最近、SMA 患者を対象とした reldesemtiv の第 II 相試験について議論する専門家会議を開催しました。専門家からは、建設的なフィードバックならびに今後の開発の方向性についてアドバイスを受けました。
- Cytokinetics 社は、SMA 患者を対象とした reldesemtiv の臨床試験において 6MWD を評価項目とすることが受け入れ可能か、本年中に FDA と協議したいと考えています。

筋萎縮性側索硬化症(ALS)

- Cytokinetics 社は FORTITUDE-ALS 試験(Functional Outcomes in a Randomized Trial of Investigational Treatment with CK-2127107 to Understand Decline in Endpoints – in ALS)を実施しており、ALS 患者 445 例を試験に組み入れる予定です。本試験は、reldesemtiv を 12 週間投与した際の肺活量(SVC)および骨格筋機能の他

の評価指標におけるプラセボに対するベースラインからの変化を評価するように計画されています。副次評価項目は、ハンドヘルドダイナモメトリー（HHD）およびハンドグリップダイナモメトリーにより測定した筋力のメガスコアのベースラインからの変化の傾き、ALS 機能評価スケール-改訂版（ALS Functional Rating Scale-Recised: ALSFRS-R）のベースラインからの変化、治療下で発現した有害事象の発現率および重症度です。

- 本試験は現在、ALS 患者 350 人以上を組み入れており、2018 年第 4 四半期に患者の組み入れが完了する見込みです。また、2019 年前半に試験の結果が判明する予定です。

非神経筋プログラム

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD）

- アステラス製薬は最近、COPD 患者の運動耐容能における reldesemtiv の効果をプラセボと比較する第 II 相臨床試験を完了しました。本試験では、COPD 患者約 40 例を対象に、2 週間にわたる CWR（Constant Work Rate）持久時間のベースラインからの変化を評価しました。さらに、この試験では心肺および神経筋への影響および安静時肺機能を評価したほか、reldesemtiv の安全性、忍容性および薬物動態を評価しました。
- 本試験では、主要評価項目を達成せず、副次評価項目のいずれにおいても統計学的に有意な差を示しませんでした。なお、有害事象は両群間で同様でした。

運動機能が低下している高齢患者

- アステラス製薬は、運動機能が低下している 70～89 歳の約 60 名の被験者を対象に、骨格筋疲労における reldesemtiv の効果をプラセボと比較して評価する第 Ib 相臨床試験を実施しています。本試験では、等速性膝関節伸展におけるピークトルク値の合計のベースラインから投与 14 日目までの変化などを評価します。また、身体機能に対する reldesemtiv の効果、安全性、忍容性および薬物動態を評価します。
- 本試験の中間解析が最近実施され、独立データモニタリング委員会はあらかじめ設定された薬効欠如の基準を満たしていると判断しました。これにより、アステラス製薬は本試験への患者の組み入れを中止するよう治験責任医師に通知しました。

その他研究開発

両社は、次世代 FSTA の IND に向けた前臨床試験を開始する予定であり、これに伴いアステラス製薬から Cytokinetics 社へ 200 万ドルのマイルストーン支払いが発生します。この新薬候補化合物は、reldesemtiv とは物理化学的特性が異なり、本化合物を非神経筋

疾患の治療薬として開発する可能性があります。また、両社は 2019 年まで共同研究を継続し、アステラス製薬は Cytokinetics 社の研究活動の支援を行います。

以上

Reldesemtiv について

骨格筋収縮能は、骨格筋収縮の基本単位であり、いくつかの重要なタンパク質からなる細胞骨格構造であるサルコメアによって制御されます。骨格筋ミオシンは、アクチンとの相互作用によって化学エネルギーを機械的な力に変換するモータータンパク質です。トロポミオシン、およびいくつかのタイプのトロポニンを含む一連の調節タンパク質によるアクチン-ミオシン相互作用は、細胞内カルシウム濃度の変化に依存します。reldesemtiv は、Cytokinetics 社の骨格筋収縮に関するプログラムから生み出された次世代の骨格筋速筋トロポニン活性化因子 FSTA であり、骨格筋繊維の調節性トロポニン複合体からのカルシウム放出速度を遅くし、サルコメアがカルシウムに感作することにより、骨格筋収縮性を増加させます。reldesemtiv は、筋力低下および疲労に関連する疾患に対する新しい治療選択肢となる可能性があります。SMA の非臨床モデルにおいて、骨格筋アクチベーターは、ニューロン入力に応答した最大下骨格筋力の増加および筋肉疲労の程度の減少と発症の遅延を示しました。reldesemtiv は、健康成人を対象とした 5 つの第 I 相臨床試験を完了しており、これらの試験では、本剤の安全性、忍容性、バイオアベイラビリティ、薬物動態および薬力学を評価しました。SMA 患者、COPD 患者、および運動機能が低下している高齢者を対象とした臨床試験が完了しています。Cytokinetics 社は現在、ALS 患者を対象に第 II 相臨床試験を実施中です。

Cytokinetics 社について

Cytokinetics 社は、筋肉の機能が低下している衰弱性疾患の治療に有用と考えられる革新的な筋肉活性化因子の発見、開発、および商業化に重点的に取り組むバイオ医薬品企業です。Cytokinetics 社は Amgen Inc. と共同で、新しい心筋活性化因子である omecamtive mecarbil を開発しており、心不全患者を対象とした第 III 相試験を実施中です。Cytokinetics 社は、アステラス製薬と共同で、次世代 FSTA である reldesemtiv の開発に取り組んでおり、reldesemtiv は脊髄性筋萎縮症の治療薬として、米国 FDA よりオーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）の指定を受けています。Cytokinetics 社は、ALS 患者を対象に reldesemtiv の第 II 相臨床試験を実施しています。アステラス製薬は、reldesemtiv の開発・商業化に関する独占的ライセンスを保有しています。Cytokinetic 社に関する詳しい情報については、www.cytokinetics.com を参照ください。

アステラス製薬について

アステラス製薬株式会社は、東京に本社を置き、「先端・信頼の医薬で、世界の人々の健康に貢献する」ことを経営理念に掲げる製薬企業です。アステラス製薬の詳細については、(<https://www.astellas.com/jp/>)をご覧ください。

お問い合わせ先:

アステラス製薬株式会社

広報部

TEL: 03-3244-3201 FAX: 03-5201-7473