

News release

2024年3月21日

Orchard Therapeutics 小児の早期発症型異染性白質ジストロフィーに対する米国で唯一の画期的治療 Lenmeldy™ (atidarsagene autotemcel) の FDA からの承認取得を公表

本ニュースリリースは、Orchard Therapeutics plc が米国時間 3 月 18 日に発表した英文プレスリリースの内容を、当社が日本語に翻訳、再構成し、発表しています。本ニュースリリースの正式言語は英語であり、その内容・解釈については英語が優先しますことにご留意下さい。[協和キリン 英語リリース](#)

- 最長 12 年間の追跡調査（中央値 6.76 年）の結果、Lenmeldy は 1 度きりの治療で酵素機能が正常化することで、病気の進行を止める、または遅らせる可能性が示された

協和キリン株式会社（本社：東京都千代田区、代表取締役社長：宮本 昌志）は、子会社である Orchard Therapeutics plc（本社：英国ロンドン、CEO: Bobby Gaspar、以下「Orchard」）が（早期発症型）小児の異染性白質ジストロフィー（MLD）の治療法として開発した OTL-200、製品名 Lenmeldy™ (atidarsagene autotemcel) が、3 月 18 日（現地時間）に米国食品医薬品局（FDA）から承認されたことをご知らせします。

Orchard の共同設立者であり最高経営責任者である Bobby Gaspar は、次のように述べています。「Lenmeldy が FDA に承認されたことで、これまで支持療法や終末期医療以外の治療選択肢がなかった早期発症型 MLD の子どもたちに、とてつもなく大きい、また新しい可能性が開かれることとなります。MLD は急速に進行し、最終的に命を落としてしまう希少疾患であり、罹患した子どもとその家族に非常に深刻な影響を与えます。今回の承認は、長年 San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy の皆さんと共同によるアカデミアと臨床の間でなされた研究開発の集大成です。臨床試験に参加して下さった患者さんやご家族、そして MLD コミュニティのみなさんの貢献や協力なくして今日という日を迎えることはできず、心から感謝の意を表したいと思います。この瞬間を実現するためにたゆまぬ努力を続けてきた Orchard のチーム全員を、私は心から誇りに思います。そして、このすばらしい技術革新を経て生まれたこの製品が、必要としている患者さんに広く、持続的にアクセスできるようになることを楽しみにしています。」

MLD はアрилスルファターゼ A(ARSA)という酵素をコードする遺伝子の変異が原因で、神経障害と発達退行を引き起こす、生命を脅かす遺伝性の希少な代謝性疾患です。最も重篤な MLD のタイプでは、乳幼児期の後半になると急速に歩行能力や言語能力を失い、周囲との関係構築が困難になります。この疾患に罹患している小児は 24 時間の集中治療を必要とすることもあり、また多くの患者さんは発症から 5 年以内に死亡することから、患者さんとその家族、あるいは医療制度に大きな負担を強いることとなります。

Lenmeldy は、患者さん自身の造血幹細胞のゲノムに、レンチウイルスベクターを用いて機能的なヒト ARSA 遺伝子を 1 コピー以上、ex vivo（体外）で挿入することにより、MLD 発症の原因となる遺伝的要因を修復することを目指しています。遺伝子が修復された細胞を患者さんに戻すと、生着後に多様な細胞に分化します。さらに、その一部の細胞は血液脳関門を越えて中枢神経系に移行し、正常な酵素を産生するように機能します。これにより、一度きりの治療で酵素機能が正常し、病気の進行を止めたり遅らせたりできる可能性があります。

Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago の担当医、遺伝学、ゲノム・代謝学の Barbara Burton 医師は次のように述べています。

「Lenmeldy がこの深刻な病気に対する臨床効果の大きさを FDA が認めたことは誇らしく、また記念すべき出来事です。私は同僚とともに患者さんの家族を非常に長い間、慰め続けてきました。これまで、つらい診断結果に至り、その悲惨な予後と治療法のないことを告げられた幼い子どもがこの世を去って行くのを見届けなければなりません。未治療の MLD 患者さんが経験する症状はたいへんつらいものですが、今回の承認により、未来の世代の子どもたち、家族、医療従事者が、これらの症状を直接経験する必要がなくなることに、我々は大きく一歩近づいたのです。」

Calliope Joy Foundation の共同創設者であり、Cure MLD の創設メンバーでもある Maria Kefalas 博士は次のように述べています。

「MLD によって自分の子供を失った母親として、この瞬間が患者さんや家族、支援者にとってどれほどの節目であるかを言葉でうまく言い表せません。私は、この病気のコミュニティにいる多くの人々と共に、MLD による恐怖がおわることを人生の使命として取り組んできました。それは私たちのような悲しい経験を他の家族がすることがないようにするためです。今日、私たちのビジョンの実現が一層近づいていますが、まだまだやるべきことはあります。初めてのこの小児疾患の治療法が承認されたことで、米国において MLD の新生児検査の普及を実現するために緊急かつ協力的な行動を起こさなければなりません。これにより、遺伝子変異を持つ赤ちゃんの診断が適切なタイミングで行われ、症状が発現する前に適切な治療を受けることが可能になります。」

Lenmeldy は 2023 年 9 月に優先審査を受けています。また、希少小児疾患（RPD）および再生医療先端治療（RMAT）指定もを受けています。この承認に関連して、Orchard は優先審査バウチャー（Priority Review Voucher: PRV）を受領しますが、ライセンス契約の条件にしたがって GSK に譲渡することになります。

臨床開発プログラムの概要と結果

Lenmeldy の FDA による承認は、造血幹細胞遺伝子治療を一度だけ受けた早期発症 MLD の小児患者 37 名と、自然歴データとの比較に基づいています。上記 37 名は、2 つの単群非盲検試験、および Expanded Access Program（代替治療薬の存在しない重篤な疾患等の治療のために人道的見地から未承認薬の提供を行う制度）のもとで治療を受けた方からなります。すべての患者は、イタリア・ミラノにある Ospedale San Raffaele 病院において Lenmeldy の投与、および治療後の管理を行いました。

最も早期に治療を受けた患者（中央値 6.76 年）における 12 年以上の追跡調査において、Lenmeldy による治療により全生存期間が有意に延長し、ほとんどの乳児期遅発型患者において未治療の患者が重篤な運動機能・認知機

能障害をきたす年齢を過ぎても、運動機能や認知機能が維持されていました。また、早期若年型症例の一部においても、未治療症例と比較して思いもよらず運動機能や認知機能が維持されていました。

臨床検査値以外の主な有害事象は（発現率 10%以上）は、発熱性好中球減少症（85%）、口内炎（77%）、呼吸器感染症（54%）、発疹（33%）、デバイスに関連した感染症（31%）、その他のウイルス感染症（28%）、発熱（21%）、胃腸炎（21%）、肝腫大（18%）でした。臨床検査値の異常は、D ダイマー上昇（67%）、好中球減少（28%）、肝酵素上昇（23%）でした。

MLD について

MLD は生命を脅かす希少な遺伝性の代謝性疾患であり、既報では 10 万人に 1 人の割合で発症すると推定されています。ARSA 遺伝子の変異により、脳をはじめ、肝臓、胆のう、腎臓、脾臓などの部位にスルファチドが蓄積します。時間経過とともに神経系が障害され、運動・認知機能の低下、重度の痙縮、痙攣などの神経症状をきたします。次第に運動・歩行・嚥下・食事が困難になり、視力も失ってしまいます。乳児期遅発型においては発症から 5 年後の死亡率は 50%、若年型における 10 年後の死亡率は 44%と推定されています。

Lenmeldy について

Lenmeldy™（一般名：atidarsagene autotemcel、開発番号：OTL-200）は臨床症状を伴わない乳児期遅発型（PSLI：pre-symptomatic late infantile）、臨床症状を伴わない早期若年型（PSEJ：pre-symptomatic early juvenile）、初期の臨床症状が現れた早期若年型（ESEJ：early-symptomatic early juvenile）の MLD に対して、米国で唯一承認されている治療法です。

Lenmeldy に関するさらなる詳細な情報は、こちらの [Prescribing Information](#) をご確認ください。

ヨーロッパでは、Libmeldy®という製品名で知られており、欧州委員会（EC）、イギリス医薬品・医療製品規制庁（MHRA）、スイス医薬品局（Swissmedic）にて承認されています。Libmeldy に関するさらなる詳細な情報は、EMA のウェブサイト上にある [Summary of Product Characteristics \(SmPC\)](#) をご確認ください。

このプログラムはイタリア・ミラノにある San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget) に端を発し、同研究所との共同で開発が進められました。2018 年に Orchard は GSK 社からライセンス供与を受けています。

Orchard Therapeutics について

協和キリンの子会社であり、遺伝子治療のグローバルリーダーである Orchard Therapeutics は、疾患を治癒する可能性をもつ造血幹細胞遺伝子治療を活用した新しい治療法を研究開発、商業化することで、遺伝性疾患や重篤な疾患に苦しむ方々の生活を改善することに注力しています。造血幹細胞遺伝子治療においては、患者さん自身の造血幹細胞を体外に取り出し、遺伝子を改変して患者さんの体内に戻します。これにより、一度きりの投与で、疾患の根本原因を改善することを目指します。

2015 年に設立された Orchard は、造血幹細胞遺伝子治療に関する研究開発から始まりました。この技術が有望な研究アイデア段階だった時から、人の生活を一変しうることが現実となるうえで、我々は中心的な役割を果たしてきました。現在 Orchard は、協和キリンのグローバル事業を担う一員として、患者、家族、社会にとって負担が大きく、治療選択肢が限られている、もしくは存在しない重篤な疾患に対処するため、造血幹細胞遺伝子治療のパイプラインを推進し続けています。

詳細な情報は www.orchard-tx.com をご覧ください。