



プレスリリース（日本語訳）

2015年10月21日

報道関係各位

アレクシオンファーマ合同会社

この資料は、アレクシオン・ファーマシューティカルズ（米国コネチカット州チェシャー）が2015年10月12日（現地時間）に発表したプレスリリースの日本語抄訳で、参考資料として提供するものです。その内容および解釈については英文プレスリリースが優先されます。英文プレスリリースは <http://www.alexion.com> をご参照ください。

ストレンジック®（アスホターゼ アルファ）投与を受けた 小児の低ホスファターゼ症（HPP）患者さんにおいて 骨石灰化と身体機能に有意な改善がみられ、少なくとも5年間持続

—ストレンジック投与を受けた小児のHPP患者さんにおいて
機能的移動能力の有意な改善も報告される—

—2015年度米国骨代謝学会議で新たなデータを発表—

2015年10月12日、米国コネチカット州チェシャー--（ビジネスワイヤ）--アレクシオン・ファーマシューティカルズ（NASDAQ：ALXN）は本日、少なくとも5年に渡りストレンジック®（アスホターゼ アルファ）投与を受けた、小児の低ホスファターゼ症（HPP）患者さん（n=12、試験登録時5～12歳）を対象とした、現在進行中の第2相非盲検試験の延長試験から得られた新たなデータが示されたことを発表しました。本試験ではストレンジック投与を受けた小児患者さんにおいて、HPPに起因する骨格系障害の治癒と身体機能の明らかな改善が投与開始から3～6ヵ月以内にみられ、これらは治療期間の5年間にわたり持続しました¹。

これらのデータはシアトルで開催された2015年度米国骨代謝学会議（ASBMR）年次会議で口述セッションにて発表されました。同学会で発表された別の解析結果では、進行中の第2相非盲検試験でストレンジック投与を受けた若年期発症のHPP患者さんにおいて、自然経過データベースから抽出した対照群のHPP患者さんと比較して、機能的移動能力に臨床的に有意な改善が認められました²。

HPPは進行性の遺伝性代謝性疾患で多臓器に深刻な影響を及ぼし、消耗性または生命を脅かす合併症を引き起こします³。HPPは患者数が人口100万人あたり20人に満たない疾患として定義される超希少疾患です⁴。HPPはアルカリホスファターゼ（ALP）活性の低下と骨石灰化不全

を特徴とし、骨の変形やその他の骨格異常のほか、重度の筋力低下、けいれん発作、疼痛、および呼吸不全などの全身性合併症を生じ、乳児では早期死亡に至ることもあります^{3,5-8}。

アレクシオンのエグゼクティブバイスプレジデントで R&D グローバルヘッドのマーティン・マッケイは次のように述べています。「ASBMR で発表された今回のデータにより、乳児期および若年期発症の HPP 患者さんに対するストレンジックの使用について臨床知識の体系構築がさらに進み、この生命を脅かす代謝性の超希少疾患に対する理解がますます深まることで、患者さんの診断と治療を向上させることができます。ストレンジックに関する進行中の第 2 相試験から得られたこれらの新たな長期の結果から、HPP 患者さんに対するこの極めて革新的な治療薬の長期的な安全性と有効性に関する重要情報をさらに得ることができました」

アスホターゼ アルファ：5 年間投与した小児の低ホスファターゼ症患者さんにおける持続的な有効性と忍容性 (Asfotase Alfa: Sustained Efficacy and Tolerability in Children with Hypophosphatasia Treated for 5 Years) (口述セッション 1071)¹

口述セッションにおいて、カナダのマニトバ州ウィニペグにあるマニトバ大学小児科特別教授 (Distinguished Professor) で、マニトバこども病院研究所 (Children's Hospital Research Institute of Manitoba) のクリニカルサイエンティストであるシェリル・ロックマン-グリーンバーグ医師 (Cheryl Rockman-Greenberg, M.D.) は、ストレンジックを少なくとも 5 年間投与した小児の HPP 患者さん (n=12、試験登録時 5~12 歳) に対する、国際共同第 2 相非盲検試験の延長試験から得られた新しいデータを発表しました¹。

ロックマン-グリーンバーグ医師の報告内容：

- ストレンジック投与 6 か月時点では主要評価項目とともに、HPP に起因する骨症状に有意な改善がみられ、それは 5 年間持続しました。主要評価項目である RGI-C スコアの中央値は +2.2 でした (すべての時点で $P < 0.01$)¹
- 6 分間歩行距離の中央値は、ベースライン時に同世代の健常者の基準値の 61%であったのに対し、ストレンジック投与 6 ヶ月後で 85%、5 年後に 83%と改善し ($p < 0.0005$ 、ベースラインから各時点までの平均変化量)、5 年間の投与期間を通じて持続的な歩行の改善がみられました¹
- Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査第 2 版 (BOT-2) の走る速度・敏捷性および筋力のサブテストの複合で評価した筋力および敏捷性について、ベースライン時に正常範囲を下まわっていたものが、ストレンジック投与 1 年後に正常範囲内になり、それは 5 年の投与期間を通じて持続しました ($p < 0.005$ 、ベースラインから各時点までの平均変化量)¹。

- ストレンジック投与を受けた患者さんでは、障害の程度に有意かつ臨床的に意義ある減少がみられました。これは小児健康調査質問票（CHAQ）障害度スコアで評価したもので、スコアの中央値がベースライン時の 1.0 から 6 ヶ月後に 0.25、2 年後に 0.0 へと減少し、それが 5 年の投与期間を通じて持続しました（ $p < 0.05$ 、ベースラインから各時点までの平均変化量）¹
- 身長 の Z スコア（患者の成長評価指標）の投与 5 年後におけるベースラインからの変化量の中央値は 0.65 増加し（ $p=0.0017$ ）、改善を示しました¹

ロックマン-グリーンバーグ医師は次のように述べています。「本日発表した結果は、ストレンジック投与を受けた患者さんの多くが、同世代の健常者の正常範囲内に入るという結果を達成したことで、ストレンジックが骨格系障害と身体機能に有意かつ臨床的に意義ある改善をもたらしたということを示しています。また、特筆すべきは、これらの改善が 5 年の投与期間を通じて持続したということです」

最も多くみられた治療関連の有害事象は、全患者における軽度から中等度の注射部位反応（1 件は重度）でした。治験中止、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象はありませんでした。

アスホターゼ アルファ治療により、小児の低ホスファターゼ症患者において機能的移動能力が改善 (Improved Functional Mobility with Asfotase Alfa Treatment in Childhood Hypophosphatasia) (アブストラクト MO0382)²

米国セントルイスのシュライナーズ・ホスピタルズ・フォー・チルドレン代謝性骨系統疾患・分子研究センター（Center for Metabolic Bone Disease and Molecular Research at Shriners Hospitals for Children）のキャサリン・マドソン博士（Katherine L. Madson, M.D., Ph.D.）は、基本的移動能力のビデオ録画を用い、ストレンジック投与を受けた 5～15 歳の若年期発症 HPP 患者さんの歩容、歩行能力を自然経過データベースから抽出した対照群の HPP 患者さんと比較・評価した機能的移動能力解析の結果を発表しました。解析対象となったのは、進行中の第 2 相非盲検試験でストレンジック投与を受けた患者さん 8 名と、非介入自然経過観察試験に登録された既存対照群の患者さん 6 名です²。ベースライン時、既存対照群およびストレンジック投与群の患者さんの 100%で歩行障害がありました²。

歩行については、12 ポイントで評価する modified Performance-Oriented Mobility Assessment の歩行スコア（mPOMA-G）（12＝障害なし。スコアが低いほど障害度が高くなる）を用いて患者さんのビデオ録画で評価しました。主要評価項目は、既存対照群と比較したストレンジック投与群の mPOMA-G の変化率でした。解析結果において、ストレンジック投与群では、既存対照群と比べて、mPOMA-G スコアの年間変化率に統計学的に有意な改善がみられました（2.51 vs.

0.33、 $p=0.0303$)。ストレンジック投与を受けた HPP 患者さんの mPOMA-G スコアの改善要因は、おもに歩幅と歩行時の姿勢の改善でした²。

キャサリン・マドソン博士は次のように述べています。「ベースラインでは、患者さん全員に歩行障害があり、HPP が子どもの日常生活に及ぼしうる深刻な影響が改めて示されました。この解析結果では、歩行能力の主要評価尺度において有意な改善が認められたことで、ストレンジック投与を受けた患者さんの機能的移動能力が未治療の既存対照群の患者さんと比べて改善したことが分かり、私たちも嬉しく思っています」

ASBMR で発表されたその他の試験

今年の ASBMR では以下のデータも発表されました。

- HPP 患者さんに対する 1 週間あたり 6 mg/kg を週 3 回または週 6 回投与することの根拠を示す用量／曝露量－反応シミュレーション⁹
- 乳幼児の HPP 患者さんの骨の健康評価を 7 段階で評価する Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) スケールの臨床的妥当性および再現性を支持するデータ¹⁰
- 小児期発症の成人の HPP 患者さんにおける HPP 症状についての症例文献レビューで、成人の HPP 患者さんで高頻度に報告される全身症状が骨折、疼痛、早期の歯脱落であることが明らかになりました¹¹。また、同レビューから、小児期発症 HPP 患者さんの見逃しは珍しいことではないことがわかり、小児期の患者さんの HPP 症状をもっと鑑別していく必要があることが浮き彫りとなりました¹¹。
- HPP の新たな国際共同、多施設、観察、プロスペクティブ、レジストリ試験の概要¹²

低ホスファターゼ症 (HPP) について

HPP は、アルカリホスファターゼ活性の低下と骨石灰化不全を特徴とする、極めて稀な慢性進行性の遺伝性代謝性疾患で骨の変形等の骨格異常の他、重度の筋力低下、けいれん発作、および呼吸器不全といった全身性合併症を生じ、乳児では早期死亡に至ることもあります^{3,5-8}。

HPP は組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNSALP) と呼ばれる酵素の遺伝子コードの変異が原因で発症します。^{3,5} HPP における遺伝子異常はあらゆる年齢層の患者さんに影響を及ぼします。³ HPP は疾患が発症時の年齢によって分類され、乳児期発症および若年期発症 HPP は 18 歳未満で初めて発症した場合と定義されます。

HPP は、年齢を問わず、患者さんに深刻な影響を及ぼす可能性があります。³ 自然経過観察試験によると、生後 6 ヶ月未満に HPP を発症した乳児の死亡率は高く、5 歳時の全死亡率は 73% と報告されています。¹³ このような患者さんの死亡原因は主として呼吸不全です。^{3,8,14} 青年期および成人期まで生存した患者さんの場合、長期的な臨床的続発症には、再発性および治癒しない骨折、重度の筋力低下、重度の疼痛、ならびに車椅子、歩行器および杖などの歩行補助器が必要とされる運動機能の障害などがあります。^{3,7}

ストレンジック（アスホターゼ アルファ）について

ストレンジック（アスホターゼ アルファ）は HPP の根本的な原因である TNSALP の欠損に対処すべくデザインされた、革新的な酵素補充療法です。ストレンジックによる治療は、欠乏した酵素の補充を通じて骨の石灰化障害を予防または改善し、それにより重篤な骨格および全身性の病態と早期死亡を予防することを目標としています。

ストレンジックは日本では HPP に対する治療薬として、また欧州連合とカナダでは小児期発症 HPP に対する治療薬として承認を受けています。米国食品医薬品局（FDA）は、ストレンジックを画期的治療薬に指定し、生物学的製剤承認申請（BLA）の優先審査対象として受理しています。

アレクシオンについて

アレクシオンは、重篤な希少疾患を抱える患者さんの生活を一変させる治療薬の開発と提供に注力するグローバルなバイオ製薬企業です。アレクシオンは、致命的な 2 つの超希少疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）および非定型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の治療薬として初めてかつ唯一承認されている補体阻害薬ソリリス[®]（エクリズマブ）を開発し、製造販売しています。また、アレクシオンは、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）に対する Sebelipase alfa と低ホスファターゼ症（HPP）に対するストレンジック[®]（アスホターゼ アルファ）を含む最先端のグローバルな代謝性希少疾患フランチャイズも構築しています。さらに、アレクシオンは、複数の治療領域にわたる極めて革新的な製品候補を擁し、バイオテクノロジー業界において最も強固な希少疾患パイプラインを進展させています。補体阻害領域におけるグローバルリーダーとして、アレクシオンはその他の重篤な超希少疾患領域におけるソリリスの潜在的適応の評価など、広範なプラットフォーム全体において補体阻害薬ポートフォリオの強化と拡大を進めています。本プレスリリースとアレクシオンに関する詳細については www.alexion.com、(英語) をご覧ください。

将来予測に関する記述

本プレスリリースには、低ホスファターゼ（HPP）に対するストレンジック[®]の潜在的な医学的ベネフィットに関する記述など、将来予測に関する記述が含まれています。将来予測に関する

記述は、諸要因による影響を受け、これらの要因により将来予測に関する記述がアレクシオンの結果および計画と異なる可能性があります。これらの要因として、HPP治療薬としてのストレンジックの上市に関する販売承認または重大な制限に関する規制当局の決定、HPP治療薬としてのストレンジックに対しての十分な製造能力の手配と商業インフラの確立の遅れ、臨床試験の結果からより広く多様な患者集団でのストレンジックの安全性と有効性に関する結果が予測できない可能性、第三者の支払者（政府機関など）がストレンジックの使用に対して（承認された場合）ストレンジックを使用する患者数の推定とストレンジックを使用する患者の疾病の自然史に関する所見が不正確なリスク、ならびに米国証券取引委員会にアレクシオンが提出した報告書の中で適時記載したさまざまなリスクなどがあります。このリスクにはアレクシオンの2015年6月30日に提出されたFrom 10-Q四半期報告書に記載したリスクに限定されません。アレクシオンは、法律に基づき義務が生じた場合を除き、この将来予測に関する記述を見直し、本プレスリリースの発表後に発生した事象または状況を反映する予定はありません。

参考文献：

1. Rockman-Greenberg C, Madson KL, Reeves A, et al. Asfotase Alfa: Sustained Efficacy and Tolerability in Children with Hypophosphatasia Treated For 5 Years. Oral presented at the American Society for Bone and Mineral Research, Seattle, October 10. Abstract 1071.
2. Madson KL, Phillips D, Rockman-Greenberg C, et al. Improved Functional Mobility with Asfotase Alfa Treatment in Children with Hypophosphatasia. Poster presented at the American Society for Bone and Mineral Research, Seattle, October 12. Abstract MO0382.
3. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(suppl 2):380-388.
4. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>.
5. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. *Principles of Bone Biology*. Vol 1. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598.
6. Whyte MP, Greenberg CR, Salman N, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012; 366(10):904-913.
7. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 1990; 65(1):130-131.
8. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T > C, p.M226T; c.1112C > T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone.* 2007; 40(6):1655-1661.
9. Pradhan RS, Gastonguay MR, Gao X, et al. Exposure-Response Modeling and Simulation to Support Evaluation of Efficacious and Safe Exposure and Dose Range for Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia. Poster presented at the American Society for Bone and Mineral Research, Seattle, October 11. Abstract SU0380.

10. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, et al. Validation of a Novel Scoring System, The Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Scale, For Assessing Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Infants and Children. Poster presented at the American Society for Bone and Mineral Research, Seattle, October 12. Abstract MO059.
11. Sawyer EK, Andersen K. Manifestations of Hypophosphatasia in Adults with Pediatric-Onset of Symptoms: A Review of the Case Literature. Poster presented at the American Society for Bone and Mineral Research, Seattle, October 11. Abstract SU0381.
12. Seefried L, Hogler W, Langman C, et al. A Longitudinal, Prospective, Long-Term Registry of Patients with Hypophosphatasia. Poster presented at the American Society for Bone and Mineral Research, Seattle, October 10. Abstract SA0376.
13. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, et al. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. Poster presented at the 2014 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, Vancouver, B.C., Canada, May 5, 2014. Abstract 752416.
14. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Hofmann C, et al. Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death. Poster presented at the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2014 Annual Meeting, Houston, September 14, 2014. Abstract 1097.

《本件に関するお問い合わせ先》

アレクシオンファーマ合同会社 コミュニケーション部

TEL : 03-5795-0740 FAX : 03-5795-0765

Email : Info.Japan@alxn.com