



プレスリリース（日本語訳）

2015年12月16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12月7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。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の深刻な特性と ソリリス®（エクリズマブ）のベネフィットが実証される

—ASH年次総会で発表された国際PNHレジストリのデータより—

—非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の患者さんにおける血栓性微小血管障害（TMA）を抑制するソリリスの有効性を裏付ける長期経過観察試験のデータも報告—

2015年12月7日、米国コネチカット州チェシャー---アレクシオン・ファーマシューティカルズ（NASDAQ：ALXN）は本日、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の理解を深め、未治療のPNH患者さんの症状の進行や、輸血歴の有無にかかわらずソリリス®（エクリズマブ）を継続して投与することのベネフィットなど、長期間の疾患管理について医学界に重要な情報を提供する国際PNHレジストリのデータが報告されたことを発表しました。また、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の患者さんにおける血栓性微小血管障害（TMA）を抑制するソリリスの有効性を評価検討する長期経過観察試験のデータも発表されました。PNH、aHUSのいずれも、慢性的で制御不能な補体の活性化による重篤な希少疾患です。これらのデータは、オーランドで開催された米国血液学会（ASH）の第57回年次総会で発表されました。

アレクシオンのエグゼクティブ・バイス・プレジデント兼グローバル研究開発責任者のマーティン・マッケイは次のように述べています。「PNHについて最も包括的な長期の実臨床における情報源である国際PNHレジストリのデータによって、この疾患の深刻な特性、そして未治療のPNH患者さんが継続的な補体介在性の赤血球破壊（溶血）による重篤かつ深刻な転帰のリスクにさらされ続けていることが更に確認されました。レジストリのデータは、ソリリスの治療を継続的に受けることによるPNH患者さんに対する強力な臨床的ベネフィットを裏付けるものです。また、aHUSを対象とした長期経過観察試験から得られたデータは、ソリリスの投与を継続的に受けているaHUS患者さんのTMA発現率および重症度の低下における臨床的ベネフィットを裏付けています。」

国際PNHレジストリのデータ

ASHでは、4,000例を超えるPNHの患者さんを対象として行われた国際前向き観察試験である国際PNHレジストリから3つのポスターが発表されました。

リーズ大学の実験血液学の教授で、セントジェームス病院の名誉血液専門医、国際PNHレジストリ・エグゼクティブ・コミティのチェアマンであるPeter Hillmen, MB, ChB, PhDは、次のように述べています。「国際PNHレジストリは、PNHの進行性で、深刻な、回復できない可能性のある転帰や、この疾患の長期的管理について理解する手がかりとなります。本日発表したデータは、輸血がPNHの基本的な経過や負荷を示す唯一の指標ではなく、患者さんの輸血歴の有無にかかわらず、ソリリスはLDH値で測る溶血に意味のある影響を与えることを示しています。また、レジストリのデータは、PNHの患者さんの血栓イベントおよび重大な有害事象を観察することの重要性も強調しています。さらに、PNHの小児患者さんの大規模なコホートを対象として得られたデータは、小児患者さんにも血栓イベントなどの重大な負荷があることを示しています。」

イスタンブール大学医学部内科・血液学科 (Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology) の Mustafa Yenerel, M.D., Ph.D.が、溶血の有無にかかわらず、未治療のPNH患者さんの疾患進行の分析を発表しました。この分析は、1,012例の溶血が認められなかった未治療患者さんと、1,565例の溶血が認められた未治療患者さんを対象に行いました。腹痛、呼吸困難、嚥下障害、および勃起不全を含むPNHの症状は、溶血が認められなかった患者さんよりも溶血が認められた患者さんで多く報告されました ($p < 0.05$)。いずれのコホートでも血栓イベント (TE) および重大な血管系有害事象 (MAVE) のリスクはありましたが、年間のTEおよびMAVEの発現率、および死亡率は、溶血が認められなかった患者さんよりも溶血が認められた患者さんで高くなりました ($p < 0.05$)¹。

もう1つのポスター発表で、Serviço de Hematologia, Instituto Português de Oncologia de LisboaのAntonio Almeida, M.D., Ph.D.が、輸血歴の有無にかかわらず、溶血の増大 ($LDH \geq 1.5 \times ULN$)、疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ、貧血、MAVE (血栓症を含む)、呼吸困難、嚥下障害または勃起不全で示される高疾患活動性 (HDA) 状態にある患者さんに焦点を当て、ソリリスの臨床的ベネフィットの分析を報告しました。この分析は、輸血歴がなく未治療の患者さん ($n=144$)、輸血歴がなくソリリスの治療を受けている患者さん ($n=45$)、ソリリスによる治療開始前6カ月以内に赤血球輸血を1回以上を受けている患者さん ($n=105$)を対象に行われました。この発表では、輸血歴の有無にかかわらず、ソリリスによる治療を受けたHDAの患者さんに、統計的かつ臨床的に有意な乳酸脱水素酵素 (LDH) 値の減少、疲労の改善が認められました。ソリリスによる治療を受け輸血歴のない患者さんと、ソリリスによる治療を受け輸血歴のある患者さんのLDHの絶対的変化の平均値はそれぞれ-1318.8 U/Lおよび-1722.2 U/Lであった

のに対し、輸血歴のない未治療患者さんは-39.4 U/L でした ($p < 0.001$)。この結果は、過去に輸血を受けたことがある患者さんのソリリスの有効性プロファイルと一致しています²。

3 つ目のポスター発表では、バルセロナ大学病院、Josep Carreras 研究所の Alvaro Urbano-Ispuza, M.D., Ph.D.が、PNH の小児患者さん (n=99) と成人患者さん (n=2,268) のレジストリ登録時の疾患特性を比較分析した結果を報告しました。このレジストリは、小児の PNH 患者さんの最大のコホートであり、研究者らは、今回の分析は研究が十分ではない患者集団である小児患者さんの重要な疾患負荷を実証していると結論付けています³。

aHUS 患者さんにおけるソリリスの長期経過観察試験のデータ

Emory University School of Medicine and Children's Healthcare of Atlanta の Larry A. Greenbaum, MD, Ph. D., は、aHUS 患者さんにおいて、ソリリス投与時と投与中止後の TMA イベント発現率と重症度を評価した進行中の長期経過観察試験の結果を発表しました。同試験は、過去に行われた臨床試験 5 試験のいずれかでソリリスの投与を受けた患者さん 87 例を対象としています。この観察試験中に、ソリリスを投与されていた患者さんは 76 例 (中央値 26.1 ヶ月)、投与を中止した患者さんは 39 例 (中央値 20.1 ヶ月) でした。親試験の投与期間も含めると、患者さんはソリリスの投与を中央値で 45.9 ヶ月受けました。

ソリリス投与期間中は投与中止後と比べ、主要評価項目である TMA イベント発現率が 63%低いことが報告されました。さらに、添付文書どおりの用法・用量でソリリスが投与された期間の TMA イベント発現率は、投与中止後と比べて 74%低く、投与はされていたが添付文書どおりの用法・用量ではなかった期間と比べ 57%低いことが示されました。さらに、ソリリス投与中止期間中では、投与期間中に比べ、TMA イベントに関連した重篤な有害事象や入院がより多く認められました⁴。

観察試験期間中、予測できない安全性シグナルの報告はなく、重篤な有害事象の発現率はソリリス投与期間中と投与中止後と同様でした。親試験である C10-004 試験から本観察試験に参加された成人患者さん 1 例が、集中治療室での合併症と多臓器不全により本観察試験期間中に死亡されましたが、合併症によるものでソリリスとの因果関係はないと判断されました。親試験 C09-001 試験から本観察試験に参加された患者さん 2 例について、本観察試験期間中の髄膜炎菌感染が報告され、両例ともソリリスとの因果関係は「おそらく関連あり」と判断されました。いずれの患者さんも回復し、ソリリスの投与に変更を要しませんでした。

PNH について

PNH は、正常な免疫系の構成要素である補体の機能のコントロールができなくなり、溶血 (赤血球破壊) を引き起こす極めて希な血液疾患です。PNH はどの年齢の人にかかる病気ですが、

平均発症年齢は 30 代初期です⁵。患者さん全体の約 10%では、21 歳以下で初めて症状が現れます⁶。PNH は前触れもなく進行し、全ての人種、背景または年齢の男女に発症する可能性があります。PNH は気づかないうちに進行し、およそ 1~10 年以上診断が遅れることがあります⁷。ソリリスが発売される前は、推定で PNH 患者さんの約 3 分の 1 は診断後 5 年以上生存できませんでした⁵。PNH は再生不良性貧血 (AA) や骨髄異形成症候群 (MDS) などの骨髄不全例に一般的に多く認められてきました^{8, 9, 10}。原因不明の血栓を呈する患者さんは、PNH が根本原因の可能性があり⁵。

国際 PNH レジストリについて

国際 PNH レジストリは、疾患の重症度や治療の有無にかかわらず、PNH と診断された患者さん、または PNH クローンが検出された患者さんの前向き非介入観察研究です。このレジストリはアレクシオンにより出資され、国際的な PNH の専門家らのエグゼクティブ・コミティによって統括されています。レジストリの目的は、PNH の進行に関するデータを収集し、PNH 治療選択肢の安全性と有効性を評価し、PNH とその治療に対する理解を深めることで臨床的意思決定の最適化を図ることです。レジストリは 2004 年に自然経過観察研究として開始され、2008 年にソリリスの治療を受けた患者さんを含めるために更新されました。

aHUS について

aHUS は、極めて希少で生命を脅かす慢性疾患であり、1 つ以上の補体制御遺伝子の遺伝子異常が生涯にわたる慢性的で制御不能な補体の活性化を引き起こし、その結果、全身の微小血管に血栓を形成する補体介在性の血栓性微小血管障害症 (TMA) を発症します^{11,12}。aHUS における慢性的な制御不能な補体の活性化は生涯にわたる TMA リスクの原因となり、結果として腎臓、脳、心臓およびその他の重要な臓器の突然の破壊的かつ致命的な損傷や早期死亡に至ります^{11,13}。全 aHUS 患者さんの 79%が、血漿交換または血漿輸注 (PE/PI) を実施しても、診断後 3 年以内に死亡、または腎透析を必要とするか、または永続的な腎障害に至ります¹⁴。さらに、PE/PI を行っても、33~40%の患者さんが初回の aHUS 発作によって死亡するか、または末期腎不全へと進行します^{14,15}。腎移植を受けた aHUS 患者さんの大半は後に全身性 TMA を発症し、これらの aHUS 患者さんにおける移植失敗率は 90%に達します¹⁶。

小児と成人のいずれの年代においても aHUS に罹病します。また、補体介在性 TMA は血小板数の減少 (血小板減少症) と赤血球破壊 (溶血) をもたらします。少なくとも 10 種類の補体制御遺伝子において遺伝子変異が同定されているものの、aHUS の確定診断を受けた患者さんの 30~50%で遺伝子変異は同定されていません¹⁴。

ソリリス® (エクリズマブ) について

ソリリスは、画期的な終末補体阻害剤であり、研究から薬事承認取得、製品化に至るまでアレクシオンが行いました。ソリリスは補体介在性溶血（赤血球の破壊）を特徴とする消耗性かつ生命を脅かす超希少血液疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の初めてかつ唯一の治療薬として米国（2007年）、欧州連合（2007年）、日本（2010年）、その他の国で承認されています。ソリリスはPNH患者さんにおける溶血を抑制する目的で使用されます。また、ソリリスは補体介在性の血栓性微小血管障害、すなわちTMA（微小血管内の血栓）を特徴とする消耗性かつ生命を脅かす超希少遺伝性疾患である非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の初めてかつ唯一の治療薬として米国（2011年）、欧州連合（2011年）、日本（2013年）、その他の国で承認されています。ソリリスはaHUS患者さんにおける補体介在性TMAを抑制する目的で使用されます。ソリリスは志賀毒素産生性大腸菌由来溶血性尿毒症症候群（STEC-HUS）の患者さんの治療は適応としていません。補体阻害における画期的な発明に対して、アレクシオンとソリリスは製薬業界で最高の栄誉あるPrix Galien USAをBest Biotechnology Product部門で2008年度に受賞し、また2009年度のPrix Galien FranceをDrugs for Rare Diseases部門で受賞しています。

重要な安全性情報

ソリリスの臨床試験におけるPNH患者さんの治療で最も多く報告された有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎（鼻水）、背部痛、悪心でした。ソリリス投与期間中の抗凝固療法中止の影響はまだ確立していないため、PNH患者さんに対しソリリスによる治療を施す場合、抗凝固管理を変更してはなりません。aHUS患者さんの場合、ソリリスの臨床試験で最も多く報告された有害事象は、頭痛、下痢、高血圧、上気道感染、腹痛、嘔吐、鼻咽頭炎、貧血、咳嗽、末梢浮腫、悪心、尿管感染、発熱でした。ソリリスは志賀毒素産生性大腸菌由来溶血性尿毒症症候群（STEC-HUS）の患者さんの治療は適応としていません。重篤な髄膜炎菌感染症のリスクに関する枠組み警告を含め、ソリリスの添付文書全文をご覧ください。

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）および非典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。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エクリズマブ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。アレクシオンの代謝性フランチャイズは、低ホスファターゼ症（HPP）の患者さんの治療薬であるストレンジック®（アスホターゼ アルファ）とライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）に対するSebelipase alfaといった生命を脅かす超希少疾患の患者さんに対する2つの非常に革新的な酵素補充療法を有しています。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。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。

参考文献：

1. Yenerel, et al. Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Hemolysis Demonstrate More Frequent Disease-Related Features Than Those without Hemolysis, but Similar Proportions Experience Thromboembolism. Poster presented at American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, December 7. Abstract 3339.
2. Almeida, et al. Clinical Benefit of Eculizumab in Patients with No Transfusion History in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Poster presented at American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, December 7. Abstract 3340.
3. Urbano-Ispizua, et al. Different Clinical Characteristics of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Pediatric and Adult Patients. Poster presented at American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, December 7. Abstract 3341.
4. Greenbaum, et al. Eculizumab Prevents Thrombotic Microangiopathy: Long-term Follow-up Study of Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Poster presented at American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, December 6. Abstract 2252.
5. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet*. 1996; 348:573-577.
6. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709.
7. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258.
8. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Naka S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood*. 2002;100(12):3897-3902.
9. Iwanga M, Furukawa K, Amenomori T, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1998;102(2):465-474.
10. Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, Dunn D, Young NS. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient clones. *Br J Haematol*. 2001;115:1015-1022.
11. Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(3):242-7.
12. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:687-96.
13. Tsai HM. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2006;70(1):16-23.
14. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-87.
15. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-59.
16. Bresin E, Daina E, Noris M, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:88-99.

《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