



プレスリリース

2016年6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ニューヘイブン）が2016年6月10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。

欧州血液学会（EHA）で発表された最新データ

第 I/II 相臨床試験で ALXN1210 の月 1 回投与による治療を受けた 全ての PNH 患者さんにおいて、LDH が急速かつ持続的に低下

—別の Late-Breaking データでは、ALXN1007 による治療を受けた
急性 GI-GVHD の患者さんにおいて、高い全般奏効率が認められた—

米国コネチカット州ニューヘイブン-- アレクシオン・ファーマシューティカルズは、本日、補体介在性溶血（赤血球の破壊）を特徴とする、消耗性の超希少血液疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんを対象とした、極めて革新的な長時間作用型抗 C5 抗体の治療薬である ALXN1210 の第 I/II 相臨床試験の中間データを発表しました¹。本試験では、ALXN1210 を月 1 回投与した患者さんの 100%において、溶血マーカーである乳酸脱水素酵素（LDH）の平均値が急速に低下し、月 1 回投与を 5 回継続している間 LDH 値の低下を維持することができました。さらにこの時点で、ALXN1210 投与開始前 12 カ月間で 1 回以上輸血を要した患者さんの 80%は、投与期間中に輸血を必要としなかったことが報告されました²。これらの結果は、デンマーク・コペンハーゲンで開催された第 21 回欧州血液学会（EHA）年次総会の late-breaking ポスターセッションで発表されました。

EHA の別の late-breaking ポスターセッションにおいて、下部消化管における急性移植片対宿主病（GI-GVHD）の患者さんを対象に、補体蛋白 C5a を標的とする新規抗炎症抗体 ALXN1007 を評価した第 II 相臨床試験に関する中間結果も発表されました。急性 GI-GVHD は、重篤で生命を脅かす稀な自己免疫疾患であり、幹細胞移植や骨髄移植の合併症として発現する可能性があります^{3,4,5}。ALXN1007 による治療を受けた患者さんでは、28 日目の全般奏効率（いずれかの臓器で診断時より 1 ステージ以上の改善が認められ、他の臓器への進行がなく、追加治療を要しない状態と定義）が 77%であることが、本試験により示されました⁶。

「アレクシオンは、補体研究の分野で 20 年以上の経験があり、当社で開発中の 2 つの極めて革新的な補体阻害剤である ALXN1210 と ALXN1007 の最新データを EHA で発表できたことを嬉しく思います」と、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・マッケイは述べています。「PNH 患者さんを対象とした ALXN1210 の第 I/II 相臨床試験の中間結果では、月 1 回の投与計画で全ての患者さんの LDH 値が低下し、急速で完全かつ持続的な補体阻害効果が示されました。投与間隔をさらに長くした追加コホートを対象に、ALXN1210 の安全性と有効性を評価するための第 II 相臨床試験が現在進められています。」

長時間作用型 C5 阻害薬 ALXN1210、PNH 患者さんへの月 1 回の投与により急速かつ持続的に LDH を低下：用量漸増試験の中間データ（抄録番号 LB2247）²

ポスターセッションでは、PNH 患者さんを対象とした ALXN1210 の第 I/II 相非盲検 24 週間用量漸増試験の中間結果が発表されました。有効性の主要評価項目は、ベースラインからの LDH 値の変化率であり、その他の有効性評価項目は、輸血必要量の変化およびベースラインからの血液学的パラメーターの変化量などでした。平均 LDH 値が正常値上限の 3 倍以上で、かつ補体阻害薬の投与経験がない PNH 患者さん（18 歳以上、n=13）を、2 つの試験コホートに分けました。コホート 1 の患者さん（n=6）には、ALXN1210 を 400mg または 600mg のいずれかの導入投与後、維持投与として 900mg を 1 か月ごとに投与しました。コホート 2 の患者さん（n=7）は、ALXN1210 を 600mg または 900mg のいずれかの導入投与後、1800mg の維持用量を月 1 回投与しました。

8 日目（本試験の最初の評価時点）には、全ての患者さんは LDH 平均値の急速な低下を示し、この効果は月 1 回の間隔で 5 回投与する間持続されました。直近の評価時点における LDH 値のベースラインからの平均低下率は、コホート 1 で 85.4%（治療 148 日目）、コホート 2 で 86.0%でした（治療 85 日目）。試験開始前 1 年以内に 1 回以上輸血を要した 5 名の患者さんのうち、コホート 1 の患者さん 1 名のみが、ALXN1210 による治療中に 1 回の輸血を必要としました。この患者さんは、ALXN1210 投与開始前の 6 ヶ月間には 12 単位の赤血球濃厚液 (RBC) が輸血されていましたが、ALXN1210 投与中は 2 単位の RBC が輸血されました。さらに、ヘモグロビンの平均値は、いずれのコホートでも改善または安定化されました。

「PNH は、制御不能な補体活性化に起因する消耗性の極めて稀な血液疾患であり、患者さんは生命を脅かすような深刻な状態に至るリスクにさらされています」と、主著者である韓国ソウルのカトリック大学聖マリア病院 (The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Korea) のイ・ジョンウク (Jong-Wook Lee) 医師は述べています「EHA で発表された中間データは、PNH 患者さんに対する ALXN1210 治療の結果、補体介在性溶血が効果的に阻止され、輸血の必要性が低下したことを示しています。全ての患者さんで認められた LDH の急速な低下が月 1 回の投与間隔による長期の投与期間中にわたり継続したことは、ALXN1210 の半減期が長いことと一致しています。」

重篤な有害事象や試験中止例はいずれのコホートにも認められませんでした。最も多くみられた治療関連有害事象は、頭痛と上気道感染（各 3 名に発現）であり、いずれの患者さんも ALXN1210 の治療継続中に回復しました。

下部消化管の急性移植片対宿主病 (GVHD) と新規診断された患者さんを対象とした新規 C5a 阻害薬 ALXN1007 の第 IIA 相臨床試験 (抄録 LB2269) ⁶

ポスターセッションにて、急性 GI-GVHD と新規診断された患者さんを対象とした進行中の ALXN1007 の第 II 相非盲検臨床試験の中間結果が発表されました。有効性の主要評価項目は、28 日目における急性 GVHD の全般奏効率です。その他の有効性評価項目は、28 日目および 56 日目における GI-GVHD の完全奏効率などでした。患者さんに ALXN1007 を 10mg/kg の用量で週 1 回、メチルプレドニゾロンまたは相当する薬剤との併用で 8 週間投与し、1 年間の経過観察を行いました。

28 日目および 56 日目のいずれの時点でも、評価可能な 13 名の患者さんにおける急性 GVHD の全般奏効率は 77%でした。28 日目および 56 日目における GI-GVHD の完全奏効率は、それぞれ 69% および 77%でした。さらに、評価可能な 13 名の患者さんにおいて、180 日目における基礎疾患である悪性腫瘍以外を原因とする非再発死亡率は 12.5%であり、全生存率は 69.2%でした。

さらに本試験では、PK および急性 GI-GVHD に対する奏効率との比較に基づき C5a の阻害度を評価した結果、C5a 阻害効果を最適化し、臨床奏効率を最大化するためには、より高用量、高頻度の投与が必要である可能性が示唆されました。その後、週 1 回および週 2 回の ALXN1007 20 mg/kg 投与について評価するために、試験実施計画書が修正されました。

2 名の患者さん (13%) が重篤な治療関連の有害事象を呈し、1 名にグレード 2 の注射に伴う反応がみられました。ALXN1007 の治療に関連するグレード 3 以上の非重篤有害事象は認められませんでした。1 名の患者さんは、治療中に発現した有害事象 (T 細胞性リンパ腫の再発) のため本試験を中止しました。6 名の死亡が報告されましたが、いずれも ALXN1007 の治療とは関連がないと判断されました。

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稀な血液疾患です。PNH はどの年齢の人にもかかる病気ですが、平均発症年齢は 30 代初期です¹。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⁷。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⁸。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¹。

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^{9,10,11}。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ります¹。

ALXN1210 について

ALXN1210 は PNH 患者さんの治療薬としてアレクシオンが評価を行っている極めて革新的な長時間作用型 C5 抗体製剤です。早期の研究で、ALXN1210 における遊離 C5 活性の急速、完全かつ持続的な低下および 30 日以上終末半減期により、投与間隔を月 1 回またはそれ以上にできる可能性があることが明らかにされています¹²。アレクシオンは現在、PNH 患者さんを対象とした ALXN1210 の 2 本の臨床試験、第 I/II 相用量漸増試験および非盲検反復投与第 II 相臨床試験を実施しています。

下部消化管の急性移植片対宿主病 (GI-GVHD) について

GI-GVHD は、同種造血幹細胞移植を受けた患者さんの 10-12% に発現する免疫関連性疾患です^{3,4}。重篤な急性 GI-GVHD の患者さんの死亡率は、移植後 6 カ月以内に 30-40% です¹³。現在、GI-GVHD を適応症として承認された治療薬はありません。

ALXN1007 について

ALXN1007 は、補体蛋白 C5a を標的とする新規の抗炎症性抗体であり、急性 GI-GVHD の患者さんを対象とした第 II 相臨床試験で評価されています。

ソリリス® (エクリズマブ) について

ソリリスは、アレクシオンが研究開発から当局の承認、上市までを行ったファースト・イン・クラスの終末補体阻害剤です。ソリリスは、米国 (2007)、欧州連合 (2007)、日本 (2010) およびその他の国々の規制当局から、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の患者さんに対する溶血を抑制する最初で唯一の治療薬としての承認を受けています。PNH は、補体介在性溶血 (赤血球細胞の破壊) を特徴とする、生命を脅かす超希少かつ消耗性の血液疾患です。ソリリスはまた、米国 (2011)、欧州連合 (2011)、日本 (2013) およびその他の国々において、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の患者さんに対する補体介在性血栓性微小血管症、つまり TMA (微小血管の血栓) を抑制する最初で唯一の治療薬としても承認を受けています。この aHUS は補体介在性 TMA を特徴とする、超希少かつ致命的な消耗性の遺伝性疾患です。ソリリスは、志賀毒素産生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医療革新に対し、アレクシオンとソリリスは 2008 年度ベストバイオテクノロジー医薬品として米ガリアン賞を受賞したほか、2009 年度仏ガリアン賞の希少疾患用医薬品部門を受賞するなど、製薬業界最高の栄誉を受けました。

ソリリスに関する詳細な情報 (米国での添付文書情報を含む) は、www.soliris.net でご覧いただけます。

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。アレクシオンは補体阻害におけるグローバルリーダーであり、生命を脅かす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を開発し、製造販売しています。また、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）とライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）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 をご覧ください。

参考文献：

1. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet*. 1996; 348:573-577.
2. Lee JW, Bachman E, Aguzzi R, et al. ALXN1210, a long-acting C5 inhibitor, results in rapid and sustained reduction of LDH with a monthly dosing interval in patients with PNH: preliminary data from a dose-escalation study (Abstract 4126). Poster presented at 21st Congress of the European Hematology Association (EHA), Copenhagen, Denmark, June 9-12, 2016. Abstract 4126.
3. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012; 119(1):296-307.
4. MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. What predicts high risk acute graft-versus-host disease (GVHD) at onset?: identification of those at highest risk by a novel acute GVHD risk score. *Br J Haematol*. 2012; 157:732-741.
5. Iqbal N, Salzman D, Lazenby AJ, Wilcox CM. Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov; 95(11):3034-8.
6. Alousi AM, Yao B, Overman B. Phase 2A study of ALXN1007, a novel C5A inhibitor, in subjects with newly diagnosed acute graft-versus-host disease (GVHD) involving the lower gastrointestinal tract (Abstract 4156). Poster presented at 21st Congress of the European Hematology Association (EHA), Copenhagen, Denmark, June 9-12, 2016. Abstract 4156.
7. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12):3699-3709.
8. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995; 333(19):1253-1258.
9. 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.
10. 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.

11. Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, Dunn D, Young NS. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycosphosphatidylinositol-anchored protein-deficient clones. *Br J Haematol.* 2001; 115:1015-1022.
12. Sahelijo L, Mujeebuddin A, Mitchell D, et al. First in human single-ascending dose study: safety, biomarker, pharmacokinetics and exposure-response relationships of ALXN1210, a humanized monoclonal antibody to C5, with marked half-life extension and potential for significantly longer dosing intervals. *Blood.* 2015; 126 (23):4777.
13. Bolaños-Meade J, Logan BR, Alousi AM, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802. *Blood.* 2014; 124(22):3221–3227.

《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