



プレスリリース（日本語訳）

2016年11月10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10月27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)および非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)患者さんを対象とした ALXN1210 の治験を同時に開始

— PNH および aHUS 患者さんに 8 週間隔で投与した ALXN1210 を評価する
国際共同試験；第 4 四半期に登録を開始予定 —

2016年10月27日、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、終末補体を阻害する極めて革新的な長時間作用型の抗 C5 抗体である ALXN1210 の 2 つの第 3 相試験を開始することを発表しました。1 つ目の試験は、補体阻害剤による治療を受けたことのない発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 患者さんを対象に、ALXN1210 と エクリズマブ (ソリリス®) を比較する第 3 相非盲検多国間実薬対照試験です。2 つ目の試験は、補体阻害剤による治療を受けたことのない成人および青少年の非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 患者さんを対象に、ALXN1210 の安全性と有効性を評価する第 3 相非盲検単群多国間試験で、この治験の開始は予定よりも早まりました。どちらの試験も、8 週間隔で ALXN1210 を静脈内投与して評価します。アレクシオンは、今年後半にこれらの試験への患者登録を開始することを見込んでおり、2017 年には小児の aHUS 患者さんを対象に ALXN1210 の第 3 相試験を開始する予定です。

PNH は、補体介在性溶血（赤血球の破壊）を特徴とする、生命を脅かす極めて稀な消耗性血液疾患です¹。aHUS は、重要臓器不全および早期死亡を伴う極めて稀な遺伝性の慢性疾患です^{2, 3, 4}。PNH と aHUS の原因はどちらも、慢性的で制御不能な補体の活性化です。

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であるマーティン・マッケイは次のように述べています。「補体阻害剤の発見および開発に 20 年以上の専門的経験を有する弊社は、深刻で極めて稀な疾患の患者さんに対して、より高い水準の革新をもたらすための取り組みを今もなお続けています。PNH および aHUS 患者さんを対象に、ALXN1210 の第 3 相試験を実施することを世界各国の規制当局と合意できたことは非常に

喜ばしいことであり、現在は、治験責任医師と連携しながらできるだけ早く治験に患者さんを登録できるよう進めているところです。」

ALXN1210 PNH 試験について

PNH に対する試験は、補体阻害剤による治療を受けたことのない PNH 患者さんを対象に、ALXN1210 の安全性と有効性をエクリズマブと比較して評価する、26 週間の第 3 相無作為化非盲検実薬対照多施設共同試験です。主要評価項目 (co-primary endpoints) は、乳酸脱水素酵素 (LDH) 値の正常化と、輸血回避 (TA) を達成する患者さんの割合の 2 つです。副次的評価項目には、LDH 値のベースラインからの変化率、慢性疾患患者における疲労を評価するための指標である FACIT-Fatigue スケールによって評価した生活の質 (QOL) のベースラインからの変化、およびヘモグロビン値の安定化がみられた患者さんの割合などです。本試験は、エクリズマブに対する ALXN1210 の非劣性を検証する試験デザインです。

ALXN1210 投与群の患者さんには、それぞれ 3 つの体重区分別に設定された用量で、ALXN1210 の初回用量を 1 回投与した後、引き続き 8 週間隔で一定の維持用量を投与します。エクリズマブ投与群の患者さんには、1 週間隔で 4 回導入用量を投与した後、2 週間隔で一定の維持用量を投与します。この国際共同治験では、これまで補体阻害剤による治療を受けたことのない、PNH と診断された成人患者さん (18 歳以上) を約 214 名登録する予定です。

ALXN1210 aHUS 試験について

aHUS に対する試験は、補体阻害剤による治療を受けたことのない成人および青少年の aHUS 患者さんを対象に、ALXN1210 の安全性と有効性を評価する、26 週間の第 3 相非盲検単群多施設共同試験です。主要評価項目は、26 週目における血栓性微小血管症 (TMA) の完全奏効です。副次的評価項目には、透析の有無、TMA 完全奏効の経時的推移、推算糸球体ろ過率の観察値およびベースラインからの変化、慢性腎臓病ステージのベースラインからの変化 (すべて 26 週目に評価)、TMA の完全奏効までの期間、そして追加の有効性測定などがあります。患者さんには、それぞれ 3 つの体重区分別に設定された用量で、ALXN1210 の初回用量を 1 回投与した後、8 週間隔で一定の維持用量を投与します。

この国際共同試験では、これまで補体阻害剤による治療を受けたことのない、青少年 (12 歳以上 18 歳未満) および成人 (18 歳以上) の aHUS 患者さんを約 55 名登録する予定です。

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⁵。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⁶。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⁷。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があります¹¹。

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^{2,3}。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死的な損傷や早期死亡に至ります^{2,4}。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¹²。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^{12,13}。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¹⁴。

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^{12,14,15}。

ALXN1210 について

ALXN1210 はアレクシオンが発見、開発した、終末補体を阻害する極めて革新的な長時間作用型の抗 C5 抗体です。早期の試験で、ALXN1210 は遊離 C5 の活性を急速、完全かつ持続的に低下させることが示されました¹⁶。アレクシオンでは、PNH 患者さんを対象とした ALXN1210 の第 1/2 相用量漸増試験、ならびに 8 週を超えるより長い投与間隔を評価する非盲検反復投与第 2 相試験が進行中ですが、これら 2 つの試験への患者登録はすでに終了しています。現在、PNH および aHUS 患者さんを対象とした ALXN1210 の第 3 相試験が行われています。

2016 年 6 月、欧州委員会は PNH 患者さんの治療薬として、ALXN1210 に対し希少疾病用医薬品指定 (ODD) を認めました。

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囲み警告を含め、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. Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19(3): 242-7.
3. 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.
4. Tsai HM. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2006;70(1):16-23.
5. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12):3699-3709.
6. Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. *Ser Haemat*. 1972; 5:3-23.
7. 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.
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 hemoglobinuria 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 glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones. *Br J Haematol*. 2001; 115: 1015-1022.
11. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121: 4985-4996.
12. 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.
13. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006; 108: 1267-1279.
14. Bresin E, et al. Combined Complement Gene Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Influence Clinical Phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 475-486.
15. Fremeaux-Bacchi, et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Apr 5; 8(4): 554-562.
16. 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.

《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