



プレスリリース

2017年5月24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2017年5月15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）の投与を受けた 青少年および成人の低ホスファターゼ症（HPP）患者さんにおいて 5年間にわたるベネフィットが長期データによって示される

－患者さんにおいて、身体機能、走る速度、敏捷性、筋力の持続的な改善が認められた－

2017年5月15日、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、ストレンジック®（アスホターゼ アルファ）の投与を受けた青少年および成人の低ホスファターゼ症（HPP）患者さん（試験登録時13～66歳）において、治療開始から6ヵ月以内に急速な改善が認められ、その効果が5年にわたって維持されたことを示すデータが得られたことを発表しました¹。これらは非盲検第2相用量設定試験の延長試験から得られた最終データであり、これまでに発表された中間結果を裏付けるものとなっています。

この結果はオーストリアで開催された欧州石灰化組織学会（ECTS）で発表されました。今回のデータでは、ストレンジックの投与を受けたHPP患者さんにおいて、疾患活動性を示す2つの主要バイオマーカーの低下が示されたほか、歩行距離、走る速度・敏捷性、筋力を評価する検査において身体機能の改善が認められました。ストレンジックの忍容性は概ね良好であり、最も多く発現した治療関連の有害事象は軽度から中等度の注射部位反応でした¹。

米ノースカロライナ州ダーハムにあるデューク大学医学部の遺伝医学部長(Division Chief, Medical Genetics, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina)で、筆頭著者を務めるプリヤ S. キシュナニ医師(Priya S. Kishnani, M.D.)は、「この第2相試験の結果から、アスホターゼ アルファは長期にわたって安全かつ有効であり、青少年および成人のHPP患者さんが抱える身体機能の障害による困難を軽減させるということが示唆されています。HPP患者さんは、多発骨折や骨格の変形、低身長、運動機能障害、疼痛、日常生活動作の制限に悩まされることがあります」と述べています。

ストレンジックは、周産期・乳児期・若年期発症HPP治療薬として米国で承認されています^{注1}。ストレンジックはまた、オーストラリア、カナダ、欧州連合、イスラエル、日本、韓国、スイスでも承認されています。

注1) 日本での効能・効果は「低ホスファターゼ症」です。

試験結果の詳細¹

- ストレンジックの投与を受けた患者さんでは、血漿中のピリドキサーール-5'-リン酸 (PLP) および無機ピロリン酸 (PPi) の濃度が 6 ヶ月時点で対照群と比べて減少しました。HPP 患者さんでは欠損し、ストレンジックにより補充される組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNSALP) という酵素の基質である PLP と PPi は、HPP の疾患活動性低下を評価するバイオマーカーです。PLP と PPi 値のベースラインからの減少は、いずれも 5 年にわたって維持されました。
- ストレンジックの投与を受けた患者さんにおいて、6 分間歩行検査 (6MWT) によって測定された身体機能が改善しました。これは、一般健康集団の期待歩行距離に対する割合の中央値がベースライン時点での 76% (n=15; 正常範囲未満) から 6 ヶ月で 85% (n=16; 正常範囲内) に改善したことによって示されました。この結果は 5 年間の治療期間を通して持続し、5 年目の時点で 88% (n=11) に改善しました。
- BOT-2 の走る速度・敏捷性サブスケールでは、ベースラインからの変化量 (中央値) によって評価され、走る速度と敏捷性は 5 年間の治療で 4 ポイント (n=11) 増加しました。
- BOT-2 筋力サブスケールでは、筋力のベースラインからの変化量 (中央値) は、5 年間の治療で 3.5 ポイント (n=12) 増加しました。
- 1 名の患者さんが、注射部位の過敏反応およびアナフィラキシー様反応の重篤な有害事象 (各 1 件) により投与を中止しました。当該患者さんは市販後に再びストレンジックの投与を受けましたが、これらの反応は発現しませんでした。全ての患者さんにおいて治療下での有害事象 (TEAE) が 1 件以上発現し、その大半は軽度でした。

この試験の第一段階では、患者さんは、対照群 (n=6)、ストレンジック 0.3 mg/kg/日群 (n=7)、ストレンジック 0.5 mg/kg/日群 (n=6) に、6 ヶ月にわたって無作為に割り付けられました。患者さんの多くは (1 例の成人患者さんを除く) 小児期発症 HPP 患者さんでした。6 ヶ月時点で 19 名の患者さん全員が延長試験に移行し、ストレンジック 0.5 mg/kg/日の投与を受けた後、投与量を 1 mg/kg/日に変更し、次の 6 ヶ月から 12 ヶ月まで週に 6 回投与を行いました。14 名の患者さんが 5 年間の試験を完了し、ストレンジックの 2 つの用量群のデータが一次解析のためにプールされました。

周産期・乳児期・若年期発症 HPP 患者さんに対するストレンジックの承認された用法・用量は、1 回 2mg/kg を週 3 回または 1 回 1mg/kg を週 6 回皮下投与するというものです。(米国の添付文書では、効果不十分な乳児期発症 HPP 患者さんに対して 1 回 3 mg/kg の週 3 回投与まで増量することが推奨されています)^{注2)}。

注2) 日本での適応症は、低ホスファターゼ症で、発症時期による適応除外はありません。また、日本での用法及び用量は、「通常、アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1回1mg/kgを週6回、又は1回2mg/kgを週3回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。」です。

低ホスファターゼ症（HPP）について

HPP は、あらゆる年齢層の患者さんに影響を及ぼす、生命を脅かす可能性のある極めて稀な慢性進行性の遺伝性代謝性疾患です。骨石灰化不全を特徴とし、周産期型および乳児型の HPP 患者さんでは骨が弱くなり、骨の変形や骨折、その他の骨格異常が引き起こされる他、重度の筋力低下、筋肉・骨・関節の疼痛、けいれん発作といった全身性合併症を生じ、乳児では呼吸不全によって早期死亡に至ることもあります^{2,6}。HPP は疾患発症時の年齢によって分類され、周産期・乳児期・若年期発症 HPP は 18 歳未満で初めて発症した患者さんと定義されます。

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²。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⁷。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^{2,6,8}。若年期発症で生存している患者さんの場合、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^{2,5}。

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。この酵素は骨の正常な石灰化において重要な役割を担っています^{2,3}。

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、TNSALP の欠損を補うことにより HPP の根本的な原因に対処する、非常に革新的な骨を標的とする酵素補充療法です。18 歳未満で初めて発症した HPP 患者さんの臨床試験においては、ストレンジックによる治療で乳児の全生存が改善し、骨の石灰化が促進され、身長、体重そして移動能力が改善しました。

ストレンジックは、オーストラリア、カナダ、欧州連合、イスラエル、日本、韓国、スイス、米国で承認されています。

重要な安全性情報

ストレンジックによる治療を受けた患者さんにおいて、アナフィラキシーを含む過敏症反応が報告されています。アナフィラキシー関連の兆候・症状として、呼吸困難、息詰まり感、悪心、眼窩周囲浮腫、浮動性めまいなどが認められています。これらの反応はストレンジックの皮下投与後数分以内に出現しており、1 年以上にわたって投与を受けている患者さんにおいて起こる可能性があります。また、ストレンジックの投与を受けた患者さんにおいて、その他の過敏症反応も報告されており、それには嘔吐、発熱、頭痛、潮紅、易刺激性、悪寒、紅斑、発疹、そう痒症、口の感覚鈍麻などが含まれます。重度の過敏症反応が発現した場合は、ストレンジックの投与を中止し、適切な処置を行ってください。その後の投与再開については、個々の患者さんごとにストレンジック投与のリスクとベネフィットを評価したうえで検討し、投与を再開する場合は、重度の過敏症反応の兆候・症状の再発について患者さんをモニタリングしてください。

ストレンジックによる治療を受けた患者さんにおいて、数か月後に脂肪組織萎縮症、脂肪肥大症など注射部位に局所性のリポジストロフィーが報告されています。注射部位を毎回変えて正しい方法で注射するよう患者さんに指示してください。

HPP 患者さんでは、異所性石灰化のリスクが高まります。臨床試験では、角膜や結膜などの眼の異所性石灰化および腎石灰化が 14 例 (14%) 報告されています。データが不十分であることから、ストレンジックの投与と異所性石灰化との因果関係は不明です。視覚や腎機能の変化は報告されていません。眼の異所性石灰化や腎石灰化の兆候・症状、ならびに視覚や腎機能の変化についてモニタリングするため、ベースライン時とストレンジック投与期間中に定期的な眼科検査および腎臓超音波検査を行うことが推奨されます。最も多く報告された有害事象 (10%以上) は、注射部位反応、リポジストロフィー、異所性石灰化、過敏性反応でした。

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. Kishnani P, Rockman-Greenberg, C, Denker A, et al. Biochemical and Physical Function Outcomes in Adolescents and Adults with Hypophosphatasia Treated With Asfotase Alfa for 5 Years: Results From a Phase 2 Study. Poster presented at the European Calcified Tissue Society Congress, Salzburg, Austria, May 15, 2017.
2. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(suppl 2):380-388.
3. 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.
4. Whyte MP, Greenberg CR, Salman N, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012; 366(10):904-913.

5. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. Arch Dis Child. 1990; 65(1):130-131.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. U.S. Prescribing Information for STRENSIQ® (asfotase alfa)

《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@alexion.com