

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2018年3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。

アレクシオン、補体阻害薬の治療歴がない発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者さんを対象とした ALXN1210 第Ⅲ相試験に関し、良好なトプライン結果を発表

-- ALXN1210 が輸血回避および乳酸脱水素酵素値の正常化という2つの主要評価項目と4つの主要な副次評価項目全てにおいて、ソリリス®(エクリズマブ)に対し非劣性を達成 --

-- ALXN1210 の安全性プロファイルはソリリス®と一致 --

-- 2018 年後半に米国、EU、日本で承認申請を行う予定 --

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、補体阻害薬の治療歴がない発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者さんを対象とした、同社の治療薬である長時間作用型の抗 C5 抗体 ALXN1210 のピボタルな第Ⅲ相試験において、輸血回避および PNH における補体介在性溶血の直接的なマーカーである乳酸脱水素酵素（LDH）値の正常化という2つの主要評価項目に基づき、ALXN1210 がソリリス®（エクリズマブ）に対して非劣性を示したことを発表しました。また、この試験では、4つの主要な副次評価項目である 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、ブレイクスルー溶血（溶血発作）をおこした患者さんの割合、およびヘモグロビン安定化がみられた患者さんの割合の全てにおいても非劣性が示されました。さらに、6つの評価項目の数値結果全てにおいても ALXN1210 に有利な結果となりました。安全性プロファイルについては、ALXN1210 とソリリス®に顕著な差はみられませんでした。

評価項目	治療効果 [95% CI: LB,UB]		治療差 ALXN1210 vs. ソリリス® [95% CI: LB,UB]	非劣性	
	ALXN1210 n=125	ソリリス® n=121		要件	達成*
主要評価項目					
輸血回避	73.6% [65.9%,81.3%]	66.1% [57.7%,74.6%]	6.8% [-4.7%,18.1%] ^a	LB > -20%	Yes
LDH値の正常化	53.6% [45.9%,61.2%]	49.4% [41.7%,57.0%]	1.19 [0.80,1.77] ^b	LB > 0.39	Yes
副次評価項目					
LDH 値の変化率	-76.8% [-80.0%,-73.7%]	-76.0% [-79.2%,-72.8%]	-0.83% [-5.2%,3.6%] ^{c,†}	UB < 20%	Yes
FACITスケールの改善	7.1 [5.6,8.6]	6.4 [4.9,8.0]	0.67 [-1.2,2.6] ^c	LB > -5.0	Yes
ブレイクスルー溶血	4.0% [0.6%,7.4%]	10.7% [5.2%,16.3%]	-6.7% [-14.2%,0.18%] ^{a,†}	UB < 20%	Yes
Hb値の安定化	68.0% [59.8%,76.2%]	64.5% [55.9%,73.0%]	2.9% [-8.8%,14.6%] ^a	LB > -20%	Yes

LDH: 乳酸脱水素酵素; FACIT: 慢性疾患治療の機能的評価; Hb: ヘモグロビン; CI: 信頼区間; LB: 下限; UB: 上限

*非劣性は治療差の95%信頼区間のLBまたはUBが事前に定めた要件を満たした場合に達成される。2つの主要評価項目（co-primary endpoints）の両方と4つの主要な副次評価項目の全てで非劣性が達成されたため、治験実施計画書により優越性検定が可能となった。優越性検定は各パラメータについて両側0.05検定を用いた閉検定手順に従って行い、治験実施計画書で事前に定められた順序に従った：ブレイクスルー溶血、ベースラインからのLDH値の変化、LDH値の正常化、FACITスケールにおける改善、Hb値の安定化、輸血回避。ブレイクスルー溶血で統計学的有意差に達しなかった（p値=0.074）ため、他の評価項目の検定は行われなかった。

a) 患者の割合の差; b) オッズ比; c) ベースラインからの変化の差

† ALXN1210に有利であることを意味する負の値。

2つの主要評価項目 (co-primary) の両方と主要な4つの副次評価項目全てにおいて非劣性が達成されたため、治験実施計画書により優越性検定が可能となりました。階層的検定では、優越性検定を行う最初の評価項目としてブレイクスルー溶血が事前に指定されていました。ALXN1210は優越性を達成しなかったものの、ブレイクスルー溶血についてはALXN1210に有利な数値傾向がみられました (4.0% [0.6%,7.4%] vs. ソリリス® 10.7% [5.2%,16.3%]、p値=0.074)。また、本試験では、ALXN1210が補体C5タンパク質を急速かつ完全に (>99%) 阻害し、その効果が8週間の全投与期間を通して持続することが確認されました。さらに、ALXN1210投与により、1か月から6か月の間に平均LDH値がほぼ正常値上限 (ULNの1.0~1.1倍) まで低下しました。

アレクシオンのエグゼクティブ・バイスプレジデントでR&Dヘッドであるジョン・オーロフは次のように述べています。「最初で唯一のソリリスとの直接比較試験においてこのようなALXN1210に肯定的な結果が出たことを非常に嬉しく思いますし、今回の結果はALXN1210をPNH患者さんの新しい標準治療として確立するという私たちの強い願いを後押しするものです。このデータは、生命を脅かす恐れのある病気の患者さんには急速、完全かつ持続的なC5阻害が不可欠であるという私たちの仮説と一致するものでもあります。ソリリスは有効性において高い水準を確立しています。これほど厳密な試験において、2つの主要評価項目と主要な副次評価項目の全てにおいて非劣性を達成し、ALXN1210に有利な数値結果が出たということは、非常に高い水準を満たしたということです。2018年後半に米国、EU、日本でPNHを適応としてALXN1210の承認申請を行うことを期待しています。」

ALXN1210試験の治験責任医師である、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) 医師は次のように述べています。「年間6回の投与で、輸血を回避でき、LDH値の急速かつ持続的な正常化をもたらす新しい治療選択肢があることは、現在、年間26回の点滴を必要とするPNH患者さんにとって非常に意義ある改善になり得ます。」

ALXN1210の忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルはソリリス®の安全性プロファイルに一致していました。最も頻繁にみられた有害事象は頭痛でした。最も頻繁にみられた重篤な有害事象は発熱でした。この試験の継続投与期にソリリス®投与群の1名が肺炎 (ソリリス®治療に関連なし) で死亡しました。2名が、治療に関連しない理由でソリリス®投与群から離脱しました。ALXN1210投与群の1名とソリリス®投与群の1名に抗薬物抗体が認められました。有効性、安全性、薬物動態、薬力学に対する中和抗体および顕著な作用は検出されませんでした。髄膜炎菌感染症の症例はALXN1210投与群にもソリリス®投与群にもみられませんでした。髄膜炎菌感染症は終末補体阻害に伴う既知のリスクであり、ソリリス®には10年間、患者さんへのリスクを最低限に抑えるための具体的なリスク軽減計画が定められています。

この第Ⅲ相試験の詳細な結果は、今後の医学会議で発表されます。

ALXN1210-PNH-301 試験について

この第Ⅲ相無作為化非盲検実薬対照多施設共同試験では、補体阻害薬の治療歴がないPNH成人患者さん (18歳以上) に静脈投与した場合のALXN1210の有効性と安全性をソリリス®と比較して評価しました。同試験には、補体阻害薬による治療を受けたことがなく、スクリーニング時のLDH値が正常値上限 (ULN) の1.5倍以上であり、さらにスクリーニングの3か月以内にPNH関連の兆候または症状 (疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ [呼吸困難]、貧血 [ヘモグロビン値<10 g/dL]、重大な血管系有害事象 [MAVE、血栓症を含む] の既往、嚥下困難、または勃起障害、またはPNHによる濃厚赤血球 (pRBC) 輸血の既往) のうち1つ以上を呈した、PNHの診断を受けた成人患者さん246名が登録されました。ALXN1210投与群の患者さんには、ALXN1210の初回用量を1回投与した後、引き続き8週間隔で体重に基づく一定の維持用量を投与しました。ソリリス®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した。いずれの投与群も投与期間は26週間でした。試験は、ALXN1210のソリリス®に対する非劣性を評価することを目的としていました。

2つの主要評価項目（co-primary endpoints）は、Day 183までの期間中、輸血が不要な状態を維持し、治験実施計画書に指定されたガイドラインに準じて輸血を必要としなかった患者さんの割合と、Day 29からDay 183に2週ごとに直接測定したLDH値がULNの1倍以下になるLDH値の正常化でした。主要な副次評価項目は、LDH値のベースラインからDay 183までの変化率、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Day 183までの変化、ブレイクスルー溶血がみられた患者さんの割合、およびヘモグロビン値の安定化（Day 183まで輸血不要でヘモグロビン値のベースラインから2 g/dL以上の低下の回避と定義）がみられた患者さんの割合でした。ブレイクスルー溶血は、治療によりLDH値がULNの1.5倍未満に低下した後LDH値がULNの2倍以上に上昇し、血管内容血の症状もしくは兆候（疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ〔呼吸困難〕、貧血〔ヘモグロビン値<10 g/dL〕、MAVE〔血栓症を含む〕の既往、嚥下困難、または勃起障害）が1つ以上新たに発現、または悪化と定義されました。遊離および総補体C5タンパク質の測定のための血液検体は、最初の4週間は週1回の治験薬投与の前後、その後は2週ごとの治験薬投与の前後に採取しました。

患者さん全員が、ALXN1210の投与を8週ごとに受ける最長2年間の継続投与試験に登録されました。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）について

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、慢性かつ進行性の、生命を脅かす恐れのある深刻で極めて稀な消耗性の血液疾患です。全ての人種、背景または年齢の男女に前触れもなく発症する可能性があり、平均発症年齢は30代初期です^{1,2,3}。PNHは気づかないうちに進行することが多く、1~10年以上診断が遅れることがあります²。PNHの患者さんでは、免疫系の構成要素である補体の機能が慢性的にコントロールできなくなって溶血（血球破壊）が引き起こされ⁴、その結果、進行性の貧血、疲労、暗色尿、息切れが生じることがあります^{5,6,7}。慢性溶血で最も深刻な結果は血栓症（血栓の形成）であり、血栓症は重要臓器を損傷し、早期死亡に至ることもあります⁸。これまでは、推定でPNH患者さんの3分の1が診断後5年以上生存できませんでした²。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があります⁴。

ALXN1210について

ALXN1210は、アレクシオンが発見および開発した、免疫系の一部である終末補体カスケードのC5タンパク質を阻害することで作用する革新的な長時間作用型の抗C5抗体です。補体カスケードの制御不能な活性化は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、抗AChR抗体陽性重症筋無力症などの重篤な超希少疾患に関与しています。補体阻害薬の投与経験がないPNH患者さんを対象とした第Ⅲ相臨床試験において、8週間隔で静脈内投与するALXN1210は2週間隔で投与するソリリス[®]に対して非劣性を示しました。ALXN1210は、ソリリス[®]の投与経験があるPNH患者さんを対象とした第Ⅲ相臨床試験と、補体阻害薬の投与経験がないaHUS患者さんを対象とした第Ⅲ相臨床試験でも評価が行われています（いずれも8週間隔の静脈内投与）。さらに、アレクシオンは、PNHおよびaHUS患者さんの治療薬候補として週1回皮下投与する場合のALXN1210を検討する、第Ⅲ相臨床試験に着手する予定です。また、全身型重症筋無力症（gMG）患者さんと免疫グロブリンA腎症（IgAN）患者さんの治療薬候補としてALXN1210の開発にも着手する予定です。

ALXN1210は、米国およびEUではPNH患者さんの治療薬として、米国ではaHUS患者さんの皮下投与治療薬として、希少疾病用医薬品指定（ODD）を受けています。

ソリリスについて

ソリリス[®]は、免疫システムの一部である補体カスケードの終末部においてC5タンパク質を阻害することで作用する、ファースト・イン・クラスの補体阻害薬です。補体カスケードの制御不能な活性化は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）および抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の重症筋無力症（MG）のような重症な超希少疾患ならびに希少疾患に関与しています。

ソリリスは米国、EU、日本およびその他の国々においてPNHおよびaHUS患者さんの最初で唯一の治療薬として承認されています。またEUでは抗AChR抗体陽性の成人の難治性gMG患者さんの最初で唯一の治療薬として、米国では抗AChR抗体陽性の成人のgMG患者さんの治療薬として、そして日本では免疫グロブリン大量静注療法または血液浄化療法で症状の管理が困難な抗AChR抗体陽性のgMG患者さんの治療薬として承認されています。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。

ソリリスは、米国、EU、日本およびその他の国々においてPNHの治療薬として、また米国、EUおよびその他の国々ではaHUSの治療薬として希少疾病用医薬品指定（ODD）を取得しています。さらに、日本では難治性gMGの治療薬として、米国およびEUではMGの治療薬としてODDを取得しています。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米ガリアン賞（2008年度ベストバイオテクノロジー医薬品）を受賞したほか、仏ガリアン賞（2009年度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。

アレクシオンについて

アレクシオン・ファーマシューティカルズは、生活を変えるような革新的な治療薬を提供することで、希少疾患の患者さんとご家族に貢献すること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、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）および抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の全身型重症筋無力症（gMG）の患者さんに対する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。アレクシオンは、20年以上にわたる補体領域のリーダーとして、補体カスケードにおける新しい分子やターゲットの研究に重点的に取り組んでおり、血液、腎臓、神経、および代謝性疾患といったコアとなる治療領域の開発にも重点をおいています。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。

将来予測に関する記述

本プレスリリースには、アレクシオンのALXN1210開発計画、PNHの治療に対するALXN1210の潜在的な医学的利益、ALXN1210の今後の臨床、薬事、コマーシャル計画に関連する記述など、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、アレクシオンの成果および計画を予想と異なるものにする種々の要因の影響を受けます。たとえば、研究の妥当性に関する規制当局の決定、アレクシオン製品の製造販売承認または販売上の重要な制約、アレクシオン製品および製品候補の製造・供給における遅延、中断、不具合、FDAなどの規制当局が申し立てた事柄への不十分な対応、より広範な患者さんにおけるアレクシオン製品の安全性および有効性の結果が臨床試験の結果により予測できない可能性、アレクシオン製品の現在の普及率が維持されない可能性、アレクシオンの製品候補の臨床試験が遅延する可能性、アレクシオンのファーマコビジランスおよび薬剤安全性の報告プロセスの妥当性、第三者支払者（政府機関を含む）がアレクシオン製品の使用に対して許容できる割合で、またはいかなる割合でも償還しないまたは償還を続行しないリスク、予測される税制優遇措置が実現しない可能性、最新の会計処理に関する公表の影響の評価、アレクシオン製品を販売している国々でのソブリン格付けの低下またはソブリン・デフォルトの可能性、経済環境の悪化または政府および民間保険会社の償還に対する規制および取り組み方の変化による償還の回収の遅延または減少、訴訟手続きを取り巻く不確実性、会社の調査および政府調査（米国証券取引委員会 [SEC] および米国司法省によるアレクシオンの調査を含む）、予想された規制当局への申請が遅延するリスク、アレクシオン製品が治療対象とする疾患の推定患者数が不正確であるリスク、外国為替レートの変動のリスク、アレクシオンの再編およびアレクシオン本社の移転の潜在的影響に関するリスク、SECに対するアレクシオンの提出書類で随時開示するその他の多様なリスク（2017年12月31日を終了日とする期間のForm 10-Kのアレクシオン年次報告書およびSECに対するその他の提出書類で開示したリスクを含むがこれらに限定されない）などです。アレクシオンは、法律に基づき義務が生じた場合を除き、本プレスリリースの発表日後に発生した事象または状況を反映するため、この将来予測に関する記述を更新する予定はありません。

参考文献：

1. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007 May; 137(3):181-92.
2. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *NEngl J Med*. 1995 Nov 9; 333(19):1253-8.
3. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet*. 1996; 348:573-577.
4. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013; 121:4985-4996.
5. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004 May;83(3):193-207.
6. Weitz I, Meyers G, Lamy T, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J*. 2013;43:298-307.
7. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005 Dec 1; 106(12):3699-709.
8. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007 Dec 1; 110(12):4123-8.
9. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, et al. 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. Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, et al. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones. *Br J Haematol*.
11. Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, et al. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones. *Br J Haematol*. 2001; 115:1015-1022.

《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