



## プレスリリース（日本語訳）

2015年11月20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11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。

### 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者さんにおける 血栓性微小血管障害（TMA）イベントの ソリリス®（エクリズマブ）による再発抑制効果が裏付けられる

—ASN2015 で発表された長期的経過観察試験データより—

—感作された患者さんに対する献腎移植後の急性抗体関連型拒絶反応（AMR）予防に関するエクリズマブ第2相試験の1年時の最新データも報告—

2015年11月7日、米国コネチカット州チェシャー--（ビジネスワイヤー）--アレクシオン・ファーマシューティカルズ（NASDAQ：ALXN）は本日、生命維持に不可欠な臓器の不全や早期死亡を伴う極めて希少な遺伝性の慢性疾患である非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の患者さんにおいて全身の微小血管に血栓が形成される血栓性微小血管障害（TMA）イベントの再発抑制に関し、ソリリス®（エクリズマブ）の効果と安全性を調査している長期経過観察試験の新たなデータが報告されたことを発表しました<sup>1,2,3</sup>。この観察試験において、添付文書の用法・用量どおりにソリリスの投与を継続した場合のTMAイベント再発率は、ソリリスの投与を中止した場合に比べて74%低下したことが明らかになりました<sup>4</sup>。このデータは、サンディエゴで開催された米国腎臓学会（American Society of Nephrology：ASN）の2015年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。「aHUS患者さんは生涯を通じて予測不能なTMAイベントの発現リスクを抱えており、このTMAイベントが起きると生命維持に不可欠な臓器の致命的なダメージや早期死亡に至るおそれがあります。ASNで発表された長期経過観察試験のデータは、aHUS患者さんのTMAイベントの再発率の低下および重症度の軽減において、ソリリスを添付文書の用法・用量どおりに投与し、継続することの重要性を明確に示しています。ソリリスがaHUS適応を取得してから4年が経ちましたが、これらの知見は、ソリリスによる継続的な終末補体阻害の長期的な臨床ベネフィットについて、重要な見識を与えてくれるものです。」

また、ASN の Late-Breaking ポスターセッションでは、感作された患者さんに対する献腎移植（亡くなられたドナーからの腎移植）後の急性抗体関連型拒絶反応（AMR）の予防に関するエクリズマブの非盲検、単群、第 2 相臨床試験の 1 年時の最新結果が発表されました。<sup>5</sup>急性 AMR は、重度の同種移植臓器障害を引き起こす重篤で致死性となり得る疾患であり、結果として、急速な移植腎機能喪失やグラフトロス（移植臓器の廃絶）に至るおそれがあります。<sup>6</sup>

ASN ではこれらの報告の他に、小児および青年期の aHUS 患者さんにおけるソリリスの安全性を評価した事後解析や、aHUS グローバルレジストリの最新情報が発表されました。

ソリリスは aHUS 患者さんの治療薬として約 40 カ国で承認されており、また補体介在性溶血（赤血球の破壊）を特徴とする、消耗性で生命を脅かす極めて希な血液疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬として約 50 カ国で承認されています。aHUS と PNH はいずれも、慢性的かつ制御不能な補体活性化に起因します。ソリリスは、AMR の予防や治療薬としていずれの国においても承認を受けていません。

#### **非典型溶血性尿毒症症候群患者さんにおける血栓性微小血管障害イベントのエクリズマブによるイベント再発抑制：長期経過観察（FR-PO446）<sup>4</sup>**

Hannover Medical School（ドイツ、ハノーファー）の Jan Menne 医師は、aHUS 患者さんにおいて、ソリリス投与時と投与中止後の TMA イベント再発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 45.9 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。

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 イベント再発率が 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 イベント再発率は、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。

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、治療下で発現した有害事象の発現率は両グループ間で同様でした。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。

「TMA イベントと TMA 関連合併症の重症度を軽減し、その全体的な発現率を低下させることが、aHUS 患者さんの治療における最も重要な目的です。ソリリスの投与は、特に添付文書の用法・用量どおりに投与された場合に、ソリリスの投与を中止した場合と比較して TMA イベント再発率が有意に低いという、この試験で明らかになった結果は、aHUS 患者さんにおける TMA 合併症の継続的なリスクを減らすべく添付文書に反映したソリリス長期投与の推奨をさらに後押しするものです」と Jan Menne 医師は述べています。

### **感作された患者さんに対する献腎移植における急性抗体関連型拒絶反応のエクリズマブによる予防：12 ヶ月時の最新結果 (SA-PO1122) <sup>5</sup>**

Late-Breaking ポスターセッションでは、パリの Hôpital Saint-Louis の Denis Glotz 医師が、感作された患者さんに対する献腎移植における急性抗体関連型拒絶反応 (AMR) のエクリズマブによる予防を検討する進行中の非盲検、多施設共同、単群、第 2 相臨床試験の 1 年時の最新結果を発表しました。試験を実施した各医療機関で評価した組織生検結果として、1 年経過時点で、12.5% の AMR 発現を含めた 22.5% (18/80) の患者さんに移植後の臓器機能不全が生じたことが報告されました。1 年経過時点で、移植グラフト生着率は 88.7%、患者生存率は 97.4% でした<sup>5</sup>。ASN で発表された中間結果は各試験実施医療機関が評価した組織生検データに基づいており、本試験であらかじめ定められた主要評価項目である組織生検の中央判定データは、現在解析中です。

本試験において新たな安全性シグナルは認められませんでした。1 年間で最も多く認められた治療下で発現した重篤な有害事象は、移植拒絶反応 (28.8%)、移植腎の合併症 (15.0%)、急性腎不全 (12.5%) でした。本試験で 2 例の患者さん (2.5%) が死亡し、死因はそれぞれ多臓器不全および近位の小腸穿孔でしたが、いずれもエクリズマブとの関連性はないと判断されました。

「急性 AMR は深刻かつ生命を脅かすおそれのある合併症で、移植患者さんでは非常に悪い結果に至るおそれがあり、感作された腎移植待機患者さんにとって移植の障壁になる可能性があります。この単群試験の結果は、献腎移植を受けた感作された患者さんの急性 AMR 発現率を低下させるためにエクリズマブが有効である可能性があり、転帰は感作されていない患者さんにおいて予測される転帰と同様であることを示唆しています」と Denis Glotz 医師は述べています。

## 非典型溶血性尿毒症症候群を患う小児患者さんにおけるエクリズマブの安全性 (TH-PO460) <sup>7</sup>

バルセロナの Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron の Gema Ariceta 医師は、aHUS を患いソリリス投与を受けた小児（12歳未満）および青年期（12～17歳）の患者さん 28 例を対象とした前向き臨床試験 3 試験の安全性データの事後解析結果を発表しました。

本解析において報告された治療下で発現した有害事象（TEAEs）の大部分は軽度から中等度でした。TEAEs を発現した患者さんの半数（n=13）において、ソリリスとの因果関係が少なくとも「関連あるかもしれない」と判定されました。1 年間のソリリス投与で最も多く報告されたソリリスに関連した有害事象は、脱毛症、皮膚炎、湿疹、紅斑、発疹をはじめとする皮膚／皮下組織障害、および耳感染、真菌感染症、鼻咽頭炎、口腔真菌感染症を含む感染症／寄生虫症でした。1 年間の投与期間中に、感染症と激越を含む重篤なソリリス関連有害事象が 4 例の患者さんで報告されています。試験終了時まで（平均 67 週間）、感染症関連の重篤なソリリス関連有害事象が、上気道ウイルス感染（n=2）、インフルエンザ腹膜炎、RS ウイルス感染症、腎盂腎炎（それぞれ n=1）を含む 6 件、4 例に認められました。

予測できないソリリス関連有害事象は認められず、死亡や髄膜炎菌感染症も報告されませんでした。最も多いソリリス関連有害事象は感染症であったものの、大部分が軽度から中等度で、小児集団において予測されたものであり、投与中止に至った例はなく、いずれの患者さんも回復しました。小児の aHUS 患者さんにおいてソリリス投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは臨床試験プログラムの、より大きな患者集団のプロファイルと一致していました。

## aHUS グローバルレジストリに登録されている成人および小児患者 681 例の特性 (FR-PO483) <sup>8</sup>

トロント小児病院の Christoph Licht 医師は、aHUS グローバルレジストリに登録されている 681 例のベースラインの人口統計学的属性を発表しました。ベースライン特性の評価から、成人 aHUS 患者さん (>18 歳) において aHUS 診断時点からベースライン時点までの間に発現した血栓症に関連するイベントの発現率は、小児 aHUS 患者さん (<18 歳) の 2 倍以上高い (14.1%対 6.2%) ことがわかりました。成人および小児患者さんの大多数が、aHUS 診断時のイベントかどうかに関わらず、ベースライン以前に TMA イベントを少なくとも 1 回は経験していました。いずれの年齢群においても、腎臓以外での合併症も多く認められました。この aHUS レジストリは、aHUS に対する理解と意識を高め、患者さんの治療を最適化し、生活の質を改善することを目的に行われています。

## 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 <sup>12</sup>。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<sup>1,3</sup>。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<sup>9</sup>。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<sup>9,10</sup>。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 TMA 患者さんにおける移植失敗率は 90%に達します<sup>11</sup>。

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<sup>9</sup>。

### 急性抗体関連型拒絶反応 (AMR) について

急性 AMR は、重篤かつ生命を脅かすおそれのある病態であり、重度の同種移植臓器障害から、急速な移植臓器機能喪失やグラフトロス (移植臓器の廃絶) に至る場合があります<sup>6</sup>。感作された患者さん (ドナー特異的抗体 (DSAs) が高値を示す) では急性 AMR の発現リスクが高まります<sup>6,12</sup>。生体腎移植を受けたハイリスクの患者さんではこれまでに 41%と高い急性 AMR 発現率が報告されています<sup>13</sup>。急性 AMR は、主として DSA に起因する制御不能な補体の活性化の結果として生じると考えられています<sup>6,12</sup>。現在、急性 AMR に対して承認された予防や治療方法はありません。

### 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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](http://www.alexion.com)。(英語) をご覧ください。

## 参考文献：

1. Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(3):242-7.
2. 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.
3. Tsai HM. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2006;70(1):16-23.
4. Menne J, Delmas Y, Rondeau E, et al. Eculizumab Prevents Thrombotic Microangiopathy in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Patients: Long-Term Follow-up. Poster presented at the American Society of Nephrology Annual Meeting, San Diego, November 6. Abstract TH-PO446.

5. Glotz D, Russ G, Rostaing L, et al. Eculizumab in Prevention of Acute Anti-body Mediated Rejection in Sensitized Deceased-Donor Kidney Transplant Recipients: Updated 12-Month Outcomes. Poster presented at the American Society of Nephrology Annual Meeting, San Diego, November 7. Abstract SA-PO1122.
6. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2004; 4(7):1033-41.
7. Ariceta G, Greenbaum L, Wang J, et.al. Safety of Eculizumab in Pediatric Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Poster presented at the American Society of Nephrology Annual Meeting, November 5. Abstract TH-PO460.
8. Licht C, Ardissino G, Ariceta G, et al. Characteristics of 681 Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Global aHUS Registry. Poster presented at the American Society of Nephrology Annual Meeting, San Diego, November 6. Abstract TH-PO483
9. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009;361:1676-87.
10. 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.
11. 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.
12. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. J Am Soc Nephrol. 1999;10(10):2208-14.
13. Stegall MD1, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. Am J Transplant. 2011 Nov;11(11):2405-13.

《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