



## プレスリリース（日本語訳）

2016年3月29日

報道関係各位

アレクシオンファーマ合同会社

### ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）治療剤 「カヌマ®点滴静注液 20mg」の製造販売承認を取得

—生命を脅かす代謝性超希少疾患である LAL-D に対する日本初の治療薬として—

アレクシオンファーマ合同会社（本社：東京都渋谷区）は、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（lysosomal acid lipase deficiency：以下 LAL-D）の治療薬として、「カヌマ®点滴静注液 20mg」〔一般名：セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）、以下「カヌマ」〕の製造販売承認を、3月28日付で厚生労働省より取得したことをお知らせいたします。

「カヌマ」は LAL-D の病態に深く関与する酵素を標的とした酵素補充療法で、複数の臓器に障害をもたらす早期死亡を引き起こす、遺伝性で、急速ないし慢性に進行する代謝性超希少疾患である LAL-D に対して、日本で初めて承認された治療薬です。

LAL-D は、遺伝性で、急速ないし慢性に進行する代謝性疾患で、多くの重篤な症状が認められ、早期に死亡に至る可能性があります。LAL-D 患者さんは多くの場合、生命を脅かす症状が急速に発現し、乳児の LAL-D 患者さんの場合は、治療をしなければ疾患が急速に進行し、数ヵ月もしないうちに死に至ります。乳児期以降の発症では、他の肝疾患と同様、多くの患者さんは無症状のまま進行し重症化します。LAL-D は当該遺伝子の変異により発症すると考えられ、複数の体内組織でライソゾーム内の LAL 酵素活性が低下または欠損するため、血管壁、肝臓および他の臓器にコレステロールエステルとトリグリセリドが蓄積します<sup>1,2</sup>。

東京慈恵会医科大学名誉教授、一般財団法人 脳神経疾患研究所 総合南東北病院 先端医療研究センター センター長の衛藤 義勝 先生は次のように述べています。「今まで治療薬のなかったライソゾーム病の1つである LAL-D 治療薬のカヌマが承認されたことを聞いて、たいへん嬉しく思います。LAL-D は重篤かつ生命を脅かす超希少疾患で、乳児では早期に死亡し、全ての年齢層で種々の臓器障害を起こします。乳児以外の場合、重症化するまで、多くの患者さんは無症候性ということもあり、正しい診断がされないまま見過ごされている可能性があります。私は 1970 年に、国内で 2 例目のウォルマン病（急速に進行する乳児の LAL-D）患者さんについて論文報告を致しましたが、当時は治療薬があるはずもなく、診断はしたものの、患者さんを助ける有効な手立てはありませんでした。今回、日本で初めて治療薬が承認され、LAL-D の患者さんに対する治療の道が開かれたことは、非常に感慨深いものがあります」

「カヌマ」は、昨年9月に欧州連合で、12月には米国において、LAL-Dの治療薬として承認されています。

### 臨床データ<sup>3</sup>

日本での「カヌマ」の承認は、乳児・小児・成人のLAL-D患者さんを対象とした2つの臨床試験と1つの非盲検延長試験から得られた臨床データに基づいています。海外臨床試験において、「カヌマ」による治療を受けた乳児期のLAL-D患者さんでは9名中6名が生後12ヵ月を超えて生存したのに対し、未治療患者さんのヒストリカルコホートでの生存は21名中0名と、生存率に有意な改善が認められました。LAL-Dの小児および成人患者さん（4～58歳）を対象とした国際共同試験では、「カヌマ」はALT値の正常化について、プラセボと比較して統計学的に有意な効果を示しました（31% vs 7%,  $p=0.0271$ ）。また、「カヌマ」は肝臓の脂肪量について、プラセボと比較してベースラインからより大幅な減少がみられました。さらに、「カヌマ」による治療を受けた患者さんではプラセボと比較して、LDL-C、HDL-C、非HDL-C、トリグリセリドなどの脂質パラメータに有意な改善が認められました。ALT、LDL-C、HDL-Cの継続的な改善は、「カヌマ」による治療を受けた患者さんで20週間を超えてみられました。

臨床試験で認められた主な副作用は、腹痛、下痢、蕁麻疹、発熱、嘔吐、悪心、頻脈などでした。

### ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）について

LAL-Dは、生命を脅かす遺伝性疾患で、進行性の多臓器障害により、早期に死亡に至る可能性があります。LAL-D患者さんでは、遺伝子変異によりLAL酵素活性が低下または欠損するため、重要な臓器や血管、その他の組織にコレステロールエステルやトリグリセリドが著しく蓄積します。その結果として組織の線維化、肝硬変、肝不全、アテローム性動脈硬化症が進み、心疾患やその他の深刻な疾患を含む、進行性の多臓器障害をもたらします<sup>1,2</sup>。

LAL-Dはあらゆる年齢の患者さんに影響を及ぼし、乳児期から成人期にわたって臨床症状が現れ、突発的かつ予想不可能な臨床的合併症が現れる可能性があります。乳児の患者さんでは、重篤な成長障害、肝線維症、肝硬変を合併し、生存期間の中央値は3.7ヵ月です<sup>4</sup>。乳児期を超えてから発症したLAL-D患者さんを対象とした観察研究によると、小児および成人のLAL-D患者さんの約50%が3年以内に組織の線維化、肝硬変、肝移植に至っています<sup>5</sup>。LAL-Dの発症年齢は5.8歳（中央値）であり、簡単な血液検査で診断できます<sup>6,7</sup>。

なお、乳児にみられるLAL-Dはウォルマン病、小児および成人にみられるLAL-Dはコレステロールエステル蓄積症（CESD）と呼称されています。

### カヌマについて

「カヌマ」は、LAL-Dの病態に深く関与する酵素を標的とした酵素補充療法で、体内組織のライソゾーム内におけるコレステロールエステルおよびトリグリセリドの蓄積を減少させます。臨床試験では、乳児の患者さんにおいて生存率の向上、小児および成人の患者さんにおいてはALTや肝臓の脂肪量の有意な減少および脂質パラメータの有意な改善が認められました。

## アレクシオンファーマ合同会社について

アレクシオンファーマ合同会社は、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）の日本法人です。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）に対するカヌマ<sup>®</sup>（セベリパーゼ アルファ）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ファーマ合同会社に関する詳細については <http://alexionpharma.jp> をご覧ください。

## 参考文献：

1. Bernstein DL, et al. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.
2. Reiner Z, et al. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.
3. Kanuma™ Japan Prescribing Information, 2016.
4. Jones SA et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genetics in Medicine.* 27 August 2015. doi:10.1038/gim.2015.108.
5. Data on file, Alexion.
6. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;619-25. doi: 10.1097/MPG.0000000000000935.
7. Hamilton J, et al. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1207-10. doi:10.1016/j.cca.2012.03.019.

《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](mailto:Info.Japan@alxn.com)

<製品関連資料>

◆「カヌマ®点滴静注液 20mg」の製品概要

製品名	カヌマ®点滴静注液 20mg
一般名	セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え)
効能・効果	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病)
用法及び用量	通常、セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を 2 週に 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 Kg あたり 3 mg を 2 週に 1 回又は週 1 回まで増量し、点滴静注する。 ただし、乳児期発症の急速進行性の場合には、セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 Kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 Kg あたり 3 mg を週 1 回まで増量し、点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
製造販売承認日	2016 年 3 月 28 日
製造販売元	アレクシオンファーマ合同会社