

2016年4月12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4月4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）の長期投与を受けた 小児の低ホスファターゼ症（HPP）患者さんにおいて 生存率、骨病変の治癒、呼吸補助、身体機能の持続的な改善が示される

－ ストレンジックの投与を受けた青少年および成人のHPP患者さんにおいて、  
6分間歩行検査によって測定した最長4年の身体機能の改善、  
および歩行補助器具の不使用または使用頻度の減少も報告される -

－ 米国内分泌学会（ENDO 2016）において発表されたデータより -

2016年4月4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®（一般名：アスホターゼ アルファ）投与を受けた周産期および乳児期発症の小児の低ホスファターゼ症（HPP）患者さんにおいて、骨病変の治癒に関し統計的に有意な改善が認められたとする新データが、実施中の第2相非盲検試験から得られたことを発表しました。これはX線で測定されたもので、この改善は3.5年の投与期間を通じて持続されました<sup>1</sup>。この試験では既に、90%の全生存率および呼吸機能の継続的な改善が示されています。今回のデータは、ボストンで開催された第98回米国内分泌学会（ENDO 2016）で発表されました。

今回のENDOでは、以下のデータも発表されました。

- 最長で5年間にわたりストレンジックの投与を受けた小児のHPP患者さん（解析時11歳から17歳）において観察された身体機能の臨床的に有意な改善（n=12）<sup>2</sup>。
- HPPにおいて蓄積する二つの主要な組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNSALP）の基質の減少、およびストレンジック投与を受けた青少年および成人のHPP患者さん（試験参加時に13歳から66歳）における身体機能の改善を示す新たな中間結果。身体機能の改善は以下の方法で測定されました<sup>3</sup>。
  - 6分間歩行検査(6MWT) (n=19)
  - ベースラインの6MWTで歩行補助器具が必要だった全ての患者さんにおいて、2年間の治療による歩行補助器具の使用頻度の減少または不使用 (n=5)

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グローバルヘッドのマーティン・マッケイは次のように述べています。「ENDOで発表された試験結果は、骨病変の治癒、身体機能、疼痛など小児期発症HPP患者さんの全ての主要な測定値において、ストレンジックによる治療で臨床的に有意かつ持続的な改善を示しています。このデータにより、ストレンジックの長期的有効性・安全性の新たな情報が追加されました。ストレンジックは、非常に革新的な酵素補充療法で、TNSALP活性の低下・欠損を補充することで、HPPの根本的な原因に対処します」

ストレンジックは、米国において、周産期・乳児期・若年期発症のHPP治療薬として承認されています。

### **ストレンジックの投与を最長3.5年間受けた周産期または乳児期発症HPP患者さんにおける、生存および主要疾患パラメータの改善<sup>1</sup>**

ポスタープレビューセッションにおいて、独ヴュルツブルク大学こども病院小児感染症免疫学部門長（Head of the Section of Pediatric Infectious Diseases and Immunology, University Children's Hospital Würzburg Germany）のヨハネス・リーゼ医師（Johannes Liese, M.D.）は、ストレンジックの投与を最長3.5年間受けた周産期または乳児期発症の小児のHPP患者さん（試験登録時5歳以下；生後6ヵ月未満で発症）に対する実施中の国際共同第2相非盲検試験から得られた新たな結果を発表しました（n=59）。2015年6月に開催された国際小児骨健康学会議では、この試験から得られた28名の患者さんにおける48週間の結果が報告されています。

リーゼ医師は、ストレンジック投与を受けた患者さんについて以下のように報告しました。

- 主要評価項目である、6ヵ月時点でのHPPの骨症状の臨床的に有意な改善（ $p < 0.0001$ ）が3.5年間継続しました。これは、X線画像所見の全般的改善度（RGI-C）スコアを用いて測定され、その中央値は+2.3でした（RGI-Cは7点評価尺度；-3=重度の悪化；+3=完全又は完全に近い改善； $p < 0.01$ ）。
- 機械的換気や酸素補給などの呼吸補助を必要とした患者さんにおいて、試験期間中に呼吸補助の必要性が67%減少しました。
- 3.5年時点の全生存率は90%でした。
- 身長の上昇Zスコア（患者の成長評価指標）の投与3.5年後におけるベースラインから変化量の中央値が0.4増加し、改善を示しました。

リーゼ医師は、次のように述べています。「小児のHPP患者さんは、高い死亡リスクを抱えているとともに、成長および呼吸機能に非常に困難な課題を抱えています。今回の解析において、ストレンジックによる治療を受けた乳児期発症の乳児および小児のHPP患者さんにおける骨の石灰化の有意な改善が見られました。さらに、その結果として患者さんの呼吸機能、成長、運動機能、生存率が改善され、3.5年の投与期間中維持されました」

最も多く発現した副作用（ADR）は軽度から中等度の注射部位反応でした。

## ストレンジックの投与を5年間受けた小児のHPP患者さんにおける疼痛緩和と日常生活活動の改善<sup>2</sup>

口述セッションにおいて、米セントルイスにあるシュライナーズ・ホスピタルズ・フォー・チルドレン代謝性骨系統疾患・分子研究センターの医科学ディレクター（Medical-Scientific Director of the Center for Metabolic Bone Disease and Molecular Research at Shriners Hospitals for Children）であるマイケル P. ホワイト医師（Michael P. Whyte）は、ストレンジックの投与を最長で5年間受けた小児のHPP患者さん（試験登録時5歳から12歳。解析時11歳から17歳）に対する、国際共同第2相非盲検試験の延長試験から得られた新たな結果を発表しました（n=12）。この試験で得られた3年間の中間データは、2015年3月のENDOで発表されています。

ホワイト医師は、ストレンジック投与を受けた患者さんについて以下のように報告しました。

- 筋力と敏捷性について、急速かつ持続的改善が認められました。これはBruininks-Oseretsky運動熟練度検査第2版（BOT-2）の筋力サブスケールおよびBOT-2の速度・敏捷性サブスケールでベースラインからの変化量中央値によって評価したもので、ベースラインのスコア中央値の4と3が、最終評価時点においてそれぞれスコア中央値15と13に改善しました（いずれも $p<0.0001$ ）。これらの改善により、大半の患者さんは6ヵ月までに一般健康集団の正常範囲に到達し、5年間持続しました。
- 障害の程度に有意かつ持続的な減少が、5年間持続しました。これは小児転帰調査指数（PODCI）の移動及び可動性サブスケール、PODCIのスポーツ／身体機能サブスケール、および小児健康評価質問票（CHAQ）障害度指数でベースラインからの変化量中央値によって評価したもので、ベースラインのスコア中央値の37、20および1が、最終評価時点においてそれぞれスコア中央値52、49、0に改善しました（いずれも $p<0.05$ ）。
- 疼痛の有意な緩和が認められ、6ヵ月までに一般健康集団の正常範囲になり、5年間持続しました。これは、転帰や健康状態が良くなるとスコアが高くなる疼痛／不快感の評価尺度であるPODCI疼痛／不快感サブスケールで評価したもので、ベースラインのスコア中央値の39が、5年の時点でスコア中央値56に増加しました。CHAQスコアについても同様の結果が見られました。

最も多く発現したADRは注射部位反応でした。

## ストレンジックの生物学的活性及びストレンジックで最長4年の治療を受けて改善したHPPの青少年と成人の生理的機能<sup>3</sup>

口述セッションにおいて、米ノースカロライナ州ダーハムにあるデューク大学医療センターの遺伝医学部長(Division Chief, Medical Genetics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina)であるプリヤ S. キシュナニ医師（Priya S. Kishnani, M.D.）は、ストレンジックの投与を最長で4年間受けた青少年および成人のHPP患者さん（試験登録時13歳から66歳）に対する、実施中の無作為化非盲検第2相用量設定試験の延長試験から得られた新たな中間結果を発表しました。

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ヵ月にわたって無作為に割り付けられました。6ヵ月時点で、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/日で投与された後、投与量を1 mg/kg/日に変更し次の6ヵ月から12ヵ月まで週に6回投与を行いました<sup>注1)</sup>。ストレンジックの2つの用量群のデータは、プール解析されました。

キシュナニ医師は、ストレンジック投与を受けた患者さんについて以下のように報告しました。

- 血漿中のピリドキサル-5'-リン酸（PLP）濃度が、対照群と比べ、6ヵ月時点でベースラインから統計的に有意に減少しており（ $p=0.0285$ ）、ストレンジックの生物学的活性を裏付けています。また、無機ピロリン酸（PPi）においても、6ヵ月時点で対照群と比べて減少していました（ $p=0.0715$ ）。投与群において、2つの基質は統計的に有意に減少しました（ $p<0.0001$ ）。PLPとPPiはHPPにおいて蓄積する組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNSALP）の基質であり、疾患活性の主要な指標となっています。

この試験の4年間の延長の期間に収集された追加データにより、以下の事が示されました。

- PLPとPPiが持続的に減少しました。
- スtren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）によって測定した身体機能が改善し、4年間の治療期間を通じて持続しました。これは、ベースライン時点での一般健康集団の期待歩行距離に対する割合の中央値が76%（n=15;正常範囲以下）から、6ヵ月で85%（正常範囲）に改善したことによって示されました。
- ベースラインで5名の患者さん全てが必要とした6MWT実行中の歩行補助機器が、ストレンジックによる治療において2年目で使用頻度の減少（n=2）または不使用（n=3）になりました。
- 速度と敏捷性が改善され、4年間維持されました（n=8）。これは、BOT-2の速度・敏捷性サブスケールでベースラインからの変化量中央値によって評価したもので、ベースラインのスコア中央値6.5が、6ヵ月の時点でスコア中央値12に改善しました（n=13）。
- BOT-2筋力サブスケールで、ベースラインからの変化量中央値によって評価された筋力が、6ヵ月で2ポイント増加し（n=14）、4年間の治療で1ポイント増加しました。

最も多く発現したADRは、軽度から中等度の注射部位反応でした。

今回のENDOでは、*Akp 2<sup>-/-</sup>*マウスの筋力に対するストレンジックの効果についての前臨床試験の結果も発表されます。*Akp 2<sup>-/-</sup>*マウスは、患者さんにおいて観察される筋力低下を模倣したHPPのモデルマウスです<sup>4</sup>。

注1) 日本での用法及び用量は、「通常、アスフホターゼ 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、アルカリホスファターゼ（ALP）活性の低下と骨石灰化不全を特徴とする、極めて稀な慢性進行性の遺伝性代謝性疾患で骨の変形等の骨格異常の他、重度の筋力低下、けいれん発作、疼痛、および呼吸不全といった全身性合併症を生じ、乳児では早期死亡に至ることもあります<sup>5,9</sup>。超希少疾患は、全人口 100 万人あたりの患者数が 20 人に満たない疾患として定義されています<sup>10</sup>。

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<sup>5,6</sup>。HPP における遺伝子異常は、あらゆる年齢層の患者さんに影響を及ぼします<sup>5</sup>。HPP は疾患が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<sup>5</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>5,9,12</sup>。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<sup>5,8</sup>。

## ストレンジック<sup>®</sup>（アスホターゼ アルファ）について

ストレンジック<sup>®</sup>（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、米国、欧州連合、日本、カナダ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レルギー反応が報告されています。臨床試験において、治療を受けた患者さん 99 例中 1 例（1%）にアナフィラキシー関連の兆候と症状が認められました。

ストレンジックによる治療を受けた患者さんにおいて、数か月後に脂肪萎縮、脂肪肥大症など注射部位に脂肪異常栄養症が報告されています。

HPP 患者さんでは、異所性石灰化症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症が 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。

## 有害事象

最も多く報告された有害事象は、注射部位反応、脂肪異常症、異所性石灰化、アレルギー反応でした。

## 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、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. Liese J, Hofmann C, Harmatz P, et al. Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Patients with Infantile Hypophosphatasia Treated for up to 3.5 Years: Results from a Phase II, Open-Label, Uncontrolled Study. Poster preview presented at the Endocrine Society Annual Meeting and Expo, Boston, April 3, 2016.
2. Phillips D, Madson KL, Rockman-Greenberg C, et al. Reduction in Pain and Improved Function and Activities of Daily Living in Children with Hypophosphatasia Treated with Asfotase Alfa for 5 years. Oral presented at the Endocrine Society Annual Meeting and Expo, Boston, April 3, 2016.
3. Kishnani P, Madson K, Whyte M, et. al. Biochemical and Physical Function Outcomes in Adolescents and Adults with Hypophosphatasia Treated with Asfotase Alfa for up to 4 Years: Interim Results from a Phase II Study. Oral presented at the Endocrine Society Annual Meeting and Expo, Boston, April 3, 2016.
4. Marozsan A. Muscular Function in Akp2<sup>-/-</sup> Mice and Evaluation of the Effect of Asfotase Alfa on the Akp2<sup>-/-</sup> Phenotype. Oral presented at the Endocrine Society Annual Meeting and Expo, Boston, April 4, 2016.
5. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(suppl 2):380-388.
6. 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.

7. Whyte MP, Greenberg CR, Salman N, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012; 366(10):904-913.
8. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 1990; 65(1):130-131.
9. 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.
10. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>.
11. 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.
12. 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.

《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