

本プレスリリースには、医療用医薬品や開発品の情報を含むものがありますが、これらは医療用医薬品や開発品のプロモーション、広告を目的とするものではありません。

2023年5月26日

報道関係者各位

アレクシオンファーマ合同会社

ユルトミリス®、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の 再発予防に対する適応追加の承認を取得

ユルトミリス®による抗アクアポリン4（AQP4）抗体陽性NMOSDでの再発のない 治療環境への期待

アレクシオンファーマ合同会社（本社：東京都港区、社長：笠茂公弘 以下「アレクシオンファーマ」）の、「ユルトミリス® 点滴静注 300mg」「ユルトミリス® HI 点滴静注 300mg/3mL」「ユルトミリス® HI 点滴静注 1100mg/11mL」【一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）、以下ユルトミリス】は、最初で唯一の長時間作用型 C5 補体阻害剤として、抗アクアポリン4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に対する適応追加の承認を5月25日付で取得しました¹。

今回の承認は、国際共同第III相試験（CHAMPION-NMOSD試験）から得られた良好な結果に基づいています。この結果は、先頃 [Annals of Neurology](#) で発表され、2023年米国神経学会年次総会で優秀抄録に選ばれました²。本試験では、ソリリス®【一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）、以下ソリリス】のPREVENT試験のプラセボ群を外部対照として利用しています。

本試験では主要評価項目「独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間」を達成しました。ユルトミリスを投与された患者さんは、主要投与期の73週間（中央値）にわたる治療期間を無再発で経過し〔再発リスク低下率：98.6%、ハザード比（95%CI）：0.014（0.000, 0.103）、 $p < 0.0001$ 〕、これは延長投与期まで合計90週間（中央値）続きました²。

視神経脊髄炎スペクトラム障害（以下NMOSD）は希少疾患であり、脊髄や視神経などの中枢神経系（CNS）に影響を与える自己免疫疾患です³⁻⁵。ほぼすべてのNMOSDの患者さんに予測不可能な再発が認められます。神経症状の新規出現や既存の神経症状の悪化が再発の特徴であり、繰り返すことが多く、障害が一生残ることもあります⁶⁻⁸。日本におけるNMOSDと診断された成人患者数は約4,000人と推定されています⁹。

東北医科薬科大学脳神経内科学教授の中島一郎先生は次のように述べています。「NMOSDは一度の再発で長期にわたり生活を一変させる障害を引き起こすことがあります。そのため、本疾患では、再発予防が主な治療目標であり、また患者さんの生活の質（QOL）を維持するためにも極めて重要となります。CHAMPION-NMOSD試験で再発が認められず、8週間ごとの投与で再発することなく生活できる可能性があるこの長時間作用型 C5 補体阻害剤が

国内で承認されたことは、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者さんにとって大きな進歩となります。」

アレクシオンのマーク・デュノワイエ最高経営責任者（CEO）は次のように述べています。「アレクシオンは、患者さんの再発リスクを低下させるという C5 補体阻害剤の有効性を明らかにしたことで、NMOSD を取り巻く状況を一変させました。今回の承認により、利便性の高い 8 週間ごとの投与で再発を予防できる可能性のある革新的な長時間作用型の治療選択肢を患者さんに提供することで、引き続き NMOSD コミュニティに対する取り組みを推進してまいります。世界中の患者さんがより良い人生を送るために、さらに多くの方々へユルトミリスをお届けできるようになったことを誇りに思います。」

全体として、CHAMPION-NMOSD 試験におけるユルトミリスの安全性および忍容性は、これまでの臨床試験や実臨床下での使用時の結果と一致しており、新たな安全性の懸念は認められませんでした。最もよくみられた有害事象（AE）は、COVID-19、頭痛、背部痛、関節痛、尿路感染でした。COVID-19 症例は全て非重篤であり、ユルトミリスとの関連なしとされています²。

ユルトミリスは、直近では抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 成人患者さんの治療として、[欧州連合（EU）](#)で適応追加承認され、米国を含むその他の国々においても規制当局による審査が行われています。

補足

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）について

NMOSD は、免疫系が不適切に活性化され、中枢神経系にある健康な組織や細胞が標的となる希少疾患です^{3,4}。NMOSD の患者さんの約 4 分の 3 が、アクアポリン 4 というタンパク質に結合する抗アクアポリン 4 抗体という自己抗体を保持しています¹⁰。この結合により、免疫系の一部であり感染に対する生体防御に不可欠な補体系が不適切に活性化されて、視神経、脊髄、脳の細胞が破壊されることがあります^{3,9,11}。

NMOSD は女性によく見られ、主に 30 代半ばに発症しますが、男性や小児もまれに発症することがあります^{12,13}。NMOSD の患者さんでは、視覚障害、強い痛み、膀胱／腸の機能低下、皮膚感覚の異常（例：ピリピリ感、チクチク感、または熱さや冷たさに対する過敏性）、運動機能障害などが認められることがあります^{5-7,14,15}。また NMOSD の患者さんのほとんどに、予測できない発作（再発）が見られます。再発するたびに、視力喪失や麻痺などの障害が蓄積され、時として若年で死に至ることもあります⁶⁻⁸。NMOSD は、多発性硬化症などの他の CNS 疾患とは異なる疾患ですが、その診断までの道のりは長く、時に誤診されることもあります¹⁶⁻¹⁸。

国際共同第 III 相試験（CHAMPION-NMOSD 試験）について

CHAMPION-NMOSD 試験は、NMOSD の成人患者さんを対象のユルトミリスの安全性および有効性を評価する目的で行われている非盲検第 III 相多施設国際共同試験です。北米、欧州、日本を含むアジア太平洋地域から 58 名の患者さんが試験に登録されました。組み入れ基準は、NMOSD の診断を受け、かつ抗 AQP4 抗体陽性であること、過去 12 カ月間に少なくとも一回の発作または再発が発現していること、神経症状評価尺度（EDSS）が

7 以下であること、体重が 40kg 以上であることとされました。支持的な免疫抑制療法を受けていた患者さんにおいては試験期間中同用量での継続が認められました¹⁹。

NMOSD の再発は長期的な機能障害をもたらす可能性があり、また既に治療選択肢が存在していたため、本試験では倫理的な理由からプラセボ対照群が設置されませんでした。このためユルトミリス投与群は、外部対照として設定されたソリリスの PREVENT 試験のプラセボ群と比較されました。主要投与期の 73 週間を中央値とした治療期間にわたり、登録された患者さん全員が 1 日目に体重に基づく開始用量のユルトミリスを単回投与され、その後、15 日目からは 8 週間ごとに体重に基づく維持用量が定期的に投与されました。主要評価項目は、独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間と設定されていきました。主要投与期の終了の定義は、1) 独立評価委員会により判定された試験中再発が 2 名に認められ、かつすべての患者さんが 26 週目の来院を完了または早期中止した時点、若しくは 2) 独立評価委員会により判定された試験中再発が 2 名に認められず、かつすべての患者さんが 50 週目の来院を完了または早期中止した時点、のいずれかとされました。本試験では、再発と判定された患者さんは見られなかったため、主要投与期が終了したのは、最後に登録された患者さんが 50 週目の来院を終えた時点となりました。

主要投与期を完了した患者さんは、現在も継続されている延長投与期への移行が認められました。

ユルトミリスについて

ユルトミリス（ラブリズマブ）は、世界初にして唯一の長時間作用型 C5 補体阻害剤であり、終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害をもたらします。身体の免疫系の一部である補体経路は、適切な制御なく活性化された場合に暴走して自身の健康な細胞を攻撃しますが、ユルトミリスはその経路の終末部分に存在する C5 タンパクを阻害することでその効果を発揮します。ユルトミリスは、成人の患者さんにおいて初回の開始用量を経た後に、その 2 週間後から以降 8 週間ごとに点滴静注されます。

ユルトミリスは、全身型重症筋無力症（gMG）の特定の成人の患者さんの治療薬として米国、EU および日本で承認されています。

また、ユルトミリスは発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）を有する特定の成人の患者さんの治療薬として米国、EU および日本において承認され、PNH を有する特定の小児の患者さんの治療薬として米国および EU において承認されています。

そして、ユルトミリスは非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）を有する特定の成人および小児の患者さんの補体介在性血栓性微小血管症を抑制する治療薬として米国、EU および日本で承認されています。

さらに、ユルトミリスは視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の成人の患者さんの治療薬として、EU と日本で承認されています。

広範な開発プログラムの一環として、ユルトミリスは血液疾患および神経疾患の治療薬としての検討がさらに進められています。

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、2021年のアストラゼネカとアレクシオン・ファーマシューティカルズとの統合により生まれた、アストラゼネカグループの希少疾患部門アレクシオン・アストラゼネカ・レアディジーズ（本部：米国マサチューセッツ州ボストン）の日本法人です。アレクシオンは30年以上にわたり、希少疾患のリーダーとして、患者さんの生活を一変させるような治療薬を発見、開発、販売することで、希少疾患ならびにその深刻な症状に苦しむ患者さんとご家族への貢献に注力しています。アレクシオンは、補体カスケードの新規分子や標的を対象に研究を行っており、血液、腎臓、神経、代謝性疾患、心臓、眼科、および急性期の治療薬を開発し、世界50カ国以上で患者さんに提供しています。

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、www.alexionpharma.jpをご覧ください。

アストラゼネカについて

アストラゼネカは、サイエンス志向のグローバルなバイオ・医薬品企業であり、主にオンコロジー、希少疾患、循環器・腎・代謝疾患、呼吸器・免疫疾患からなるバイオ・医薬品において、医療用医薬品の創薬、開発、製造およびマーケティング・営業活動に従事しています。英国ケンブリッジを本拠地として、100カ国以上で事業を展開しており、その革新的な医薬品は世界中で多くの患者さんに使用されています。

詳細については <https://www.astrazeneca.com> または、ツイッター [@AstraZeneca](https://twitter.com/AstraZeneca)（英語のみ）をフォローしてご覧ください。

References

1. *Ultomiris* (ravulizumab) Japanese prescribing information; May 2023.
2. Pittcock SJ, Barnett M et al. Efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: outcomes from the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial. Oral Presentation at: American Academy of Neurology Annual Meeting, April 23, 2023; Presentation [S5.002](#)
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittcock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):805-815.
4. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist.* 2007;13(1):2-11.
5. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017;264(10):2088-2094.
6. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10(1):55-66.
7. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain.* 2012;135(6):1834-1849.
8. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflamm.* 2012;9:14.
9. Miyamoto K., et al. (2018). Nationwide Epidemiological Study of Neuromyelitis Optica in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 89(6):667-68.
10. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999;53(5):1107-1114.

11. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):493.
12. Takata K, Matsuzaki T, Tajika Y. Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane. *Prog Histochem Cytochem*. 2004;39(1):1-83.
13. Mori M, Kuwabara S, Paul F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jun;89(6):555-556. doi: 10.1136/jnnp-2017-317566. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29436488.
14. Quek AML, Mckeon A, Lennon VA et al. Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity. *Arch Neurol* 2012 and 69:1039–43.
15. Tüzün E, Kürtüncü M, Türkoğlu R, et al. Enhanced complement consumption in neuromyelitis optica and Behcet's disease patients. *J Neuroimmunol*. 2011;233(1-2):211-215.
16. Kuroda H, Fujihara K, Takano R, et al. Increase of complement fragment C5a in cerebrospinal fluid during exacerbation of neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2013;254(1-2):178-182.
17. Jarius S, Wildemann, B. (2013). The History of Neuromyelitis Optica. *J Neuroinflammation* 10, 797.
18. Mealy MA, et al. (2019). Assessment of Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Using the EQ-5D. *International journal of MS care*, 21(3), 129–134.
19. ClinicalTrials.gov. An Efficacy and Safety Study of Ravulizumab in Adult Participants With NMOSD. NCT Identifier: NCT04201262. Available online. Accessed September 2022.

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 船津

TEL : 070-8781-3789 | Email : japancommunications@alexion.com