

当社の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。

2024年1月19日

報道関係者各位

アレクシオンファーマ合同会社

ボイデヤ®、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の成人患者さんに対し C5 阻害剤との併用で国内初の承認を取得

特定の PNH 患者さんを対象とした国際共同第 III 相試験（ALPHA 試験）に基づく ファースト・イン・クラスの経口補体 D 因子阻害剤の承認

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」）は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬としてボイデヤ®【一般名：ダニコパン、以下「ボイデヤ」】の製造販売承認を、2024年1月18日付で取得したことをお知らせします。本剤は、「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を効能または効果とし、補体（C5）阻害剤による適切な治療を行っても十分な効果が得られない場合に補体（C5）阻害剤と併用して投与されます¹。ボイデヤは、C5 阻害剤のユルトミリス®【一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）、以下「ユルトミリス」】またはソリリス®【一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）、以下「ソリリス」】と併用投与する薬剤として開発されたファースト・イン・クラスの経口補体 D 因子阻害剤であり、C5 阻害剤の治療中に臨床的に問題となる血管外溶血（EVH）が生じる特定の PNH 患者さん（約 10～20%）のニーズに対応しています^{2,3}。

今回の承認は、検証試験である[国際共同第 III 相試験（ALPHA 試験）](#)から得られた肯定的な結果に基づいています。同試験における 12 週間の主要評価期間の結果については、[Lancet Haematology](#) 誌に発表しました²。

PNH は、血管内溶血（IVH）として知られる血管内の赤血球破壊と、白血球および血小板の活性化を特徴とする稀な重度の血液疾患であり、血栓症を引き起こし、臓器障害や早期死亡に至る可能性があります⁴⁻⁶。C5 阻害剤（ユルトミリス、ソリリス）は、補体 C5 を阻害することにより終末補体を抑制することで症状および合併症を軽減し、PNH 患者さんの生存率への影響が期待できます⁶⁻⁹。C5 阻害剤を投与下の PNH 患者さんの約 10～20%に臨床的に問題となる EVH が顕在化し、持続的な貧血症状や定期的な輸血が必要となることがあります^{2-4,10-12}。

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 招聘教授の西村純一先生は次のように述べています。「C5 阻害剤は PNH の治療薬として、IVH を制御し、合併症を予防するとともに、生存率への影響が報告されています。一方で、C5 阻害剤を投与下の特定の患者さんでは、臨床的に問題となる EVH の徴候や症状が顕在化する場合があります。ALPHA 試験では、ボイデヤをユルトミリスまたはソリリスと併用投与することで、IVH を抑制しながらヘモグロビン値が改善され、輸血の必要性が軽減されました。今回の承認取得により、C5 阻害剤を継続しながら、身体へ負担のかかる EVH 症状を呈する患者さんの転帰を改善することが期待されます。」

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。「20年を超えるPNH研究により、この希少疾患を効果的に治療する上でのC5阻害剤の役割が強固なものとなり、私たちはこの疾患を持つ患者さんのために引き続き革新を起こしてまいります。C5阻害剤へ追加投与されるボイデヤは、すでに確立されている治療を中断することなく、臨床的に問題となるEVHの影響を受けている患者さんのニーズに対応するという当社の決意を示しています。日本において、この症状を有するPNH患者さんに新たな進展をお届けできると期待しています。」

国際共同第III相試験（ALPHA試験）では、ヘモグロビンが9.5 g/dL以下かつ網状赤血球数が $120 \times 10^9/L$ 以上と定義した臨床的に問題となるEVHを示すPNH患者さんを対象に、エルトミリスまたはソリリスにボイデヤを併用した際の有効性及び安全性を評価しました。その結果、プラセボ群と比較した投与12週時点のヘモグロビンのベースラインからの変化量という主要評価項目を達成したほか、輸血回避および慢性疾患治療の機能的評価-疲労（FACIT-Fatigue）スコアの変化量を含む「主な副次評価項目」を達成しました²。

国際共同第III相試験（ALPHA試験）の結果から、ボイデヤは概して良好な忍容性を示し、新たな安全性の懸念は示されませんでした。本試験で最も多く報告された試験治療下で発現した有害事象は頭痛、悪心、関節痛および下痢でした²。

ボイデヤは、米国食品医薬品局よりブレイクスルーセラピーの指定を、欧州医薬品庁よりPriority Medicines（PRIME）の指定を受けています。また、本剤は米国、欧州、日本において、PNHの治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けています。ボイデヤの規制当局への申請に対し、現在、複数の海外の保健当局による審査が行われています。

補足

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）について

PNHは、生命を脅かす可能性のある稀で慢性的な進行性の血液疾患です。本疾患は、血管内の赤血球破壊（血管内容血としても知られている）のほか、白血球および血小板の活性化を特徴とし、血栓症を引き起こす可能性があります⁴⁻⁶。

PNHは、出生後いつでも起こり得る後天的な遺伝子変異に起因し、その結果、血球表面の保護を担う重要なタンパク質が欠損した異常な血球が産生されます。これらの欠損したタンパク質によって、免疫系の一部であり感染に対する身体の防御に不可欠な補体系が、これらの異常な血球を攻撃したり、破壊したり、活性化したりするようになります⁴。PNHを抱えた生活は身体を消耗させる可能性があり、その徴候および症状には、血栓、腹痛、嚥下困難、勃起不全、息切れ、過度の疲労、貧血、暗色尿などがあります^{4,10,13}。

臨床的に問題となる血管外溶血（EVH）について

C5阻害剤を投与されたPNH患者さんでは、血管外で赤血球が除去される血管外溶血（EVH）が生じることがあります^{14,15}。補体C5を阻害することにより溶血を免れ循環できるようになることから、溶血を免れたPNH型赤血球が補体によって標識され脾臓や肝臓で貪食されEVHが生じると考えられています^{4,6,8}。EVHが生じているPNH患者さんは、様々な原因により持続的な貧血を呈し、輸血が必要となる場合があります¹⁴⁻¹⁷。C5阻害剤を投与下の特定のPNH患者さんでは臨床的に問題となるEVHが生じ、その結果貧血症状が持続し、輸血が必要となることがあります^{4,10-12}。

国際共同第 III 相試験（ALPHA 試験）について

ALPHA 試験は、臨床的に問題となる EVH を示す PNH 患者さんを対象として、C5 阻害剤であるソリリスまたはユルトミリスにボイデヤを併用した際の有効性および安全性を評価する優越性試験としてデザインされた国際共同第 III 相検証試験です。二重盲検プラセボ対照反復投与試験として、ソリリスまたはユルトミリスを投与中の患者さんをボイデヤまたはプラセボ（2：1）に無作為に割り付け 12 週間投与しました。2022 年 6 月 28 日時点で、無作為化された 63 人の患者さんが 12 週間の主要評価期間を完了または投与を中止した後に、事前に規定した中間解析を実施しました。12 週目にプラセボと C5 阻害剤の投与を受けていた患者さんはボイデヤとソリリスまたはユルトミリスに切り替え、ボイデヤとソリリスまたはユルトミリスの投与を受けていた患者さんはさらに 12 週間投与を継続しました。両投与期（24 週間）を完了した患者さんは、選択肢として、2 年間の長期継続投与期に参加し、ソリリスまたはユルトミリスに加えてボイデヤの投与を継続しました。本試験の非盲検投与期間は継続中です^{2,18}。

ボイデヤ®（一般名：ダニコパン）について

ボイデヤはファースト・イン・クラスの経口補体 D 因子阻害剤です。本薬は、補体カスケードの増幅に重要な役割を担う補体系タンパク質である補体 D 因子を選択的に阻害することで作用します。補体が制御不能な形で活性化され、補体カスケードが過剰反応することで、自身の健康な細胞まで攻撃するようになります。ボイデヤは、米国食品医薬品局よりブレイクスルーセラピーの指定を、欧州医薬品庁より Priority Medicines (PRIME) の指定を受けています。また、本薬は米国、欧州、日本において、PNH の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けています。

ボイデヤは、特定の PNH 成人患者さんを対象に C5 阻害剤との併用として日本で承認されています。また、アレクシオンは、本薬の地図状萎縮を伴う加齢黄斑変性に対する単独療法を評価する第 II 相臨床試験を実施中です。

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 <https://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、当社は 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、ソーシャルメディア @AstraZeneca をフォローしてご覧ください。

References

1. Voydeya (danicopan) Japanese prescribing information; January 2024
2. Lee JW, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2023;10(12):E955-E965.
3. Kulasekararaj AG, et al. Prevalence of clinically significant extravascular hemolysis in stable C5 inhibitor-treated patients with PNH and its association with disease control, quality of life and treatment satisfaction. Presented at: European Hematology Association (EHA) Hybrid Congress. 8-11 June 2023; Frankfurt, Germany. Abs PB2056.
4. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811.
5. Griffin M, et al. Significant hemolysis is not required for thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2019;104(3):e94-e96.
6. Hillmen P, et al. The Complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-1243.
7. Lee JW, et al. The role of the alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and emerging treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(7):851-861.
8. Kulasekararaj AG, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol*. 2022;109(3):205-214.
9. Kulasekararaj AG, et al. P812: Long-term complement inhibition and survival outcomes in Patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an interim analysis of the ravulizumab clinical trials. *HemaSphere*. 2022;6(Suppl):706-707.
10. Kulasekararaj AG, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.
11. Lee JW, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539.
12. Röth A, et al. Transfusion requirements in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitors receiving ravulizumab and eculizumab: results from a phase 3 non-inferiority study [abstract]. ECTH 2019. Glasgow, UK ed. Glasgow, UK2019.
13. Hillmen P, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism on patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128.
14. Brodsky RA. A complementary new drug for PNH. *Blood*. 2020;135(12):884-885.
15. Risitano AM, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157.
16. Berentsen S, et al. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719873321.
17. Kulasekararaj AG, et al. Monitoring of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on a complement inhibitor. *Am J Hematol*. 2021;96(7):E232-235.
18. ClinicalTrials.gov. Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA). NCT Identifier: NCT04469465. Available [here](#). Accessed December 2023.

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