

2016年6月13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6月6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。

アレクシオン、難治性全身型重症筋無力症（gMG）患者さんに対する エクリズマブ（ソリリス®）の第Ⅲ相臨床試験（REGAIN Study）における トップライン結果を発表

-7月7日にトロントで開催される第14回国際神経筋疾患学会議で詳細を発表予定-

2016年6月6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、難治性全身型重症筋無力症（gMG）の患者さんに対するエクリズマブ（ソリリス®）の第Ⅲ相レジストレーション試験である、REGAIN 試験のトップライン結果を発表しました。難治性gMGは、消耗性の補体介在性神経筋疾患であるMGの超希少区分です。gMGの患者さんの大部分は、従来の治療法を尽くしたとしても全身の深刻な筋力低下が継続し、その結果として構音障害、嚥下障害、呼吸困難、複視、四肢脱力、日常生活に支障を来す疲労感、呼吸筋の筋力低下による息切れ、および呼吸不全に至ります¹⁻⁵。本試験において、有効性の主要評価項目である、患者報告に基づく重症筋無力症日常生活動作（MG-ADL）スケールのベースラインから26週までの総スコアの変化量は、worst-rank解析の結果、統計学的有意性を示すことはできませんでした（ $p=0.0698$ ）。

第一の有効性の副次評価項目として事前に定義された、医師によるMGの臨床的重症度評価である定量的重症筋無力症（QMG）スコアのベースラインから26週までの総スコアの変化量に関しては、worst-rank解析の結果、エクリズマブ投与群とプラセボ群の比較で $P=0.0129$ を達成しました。さらに、事前に定義された二番目および三番目の有効性の副次評価項目として、以下の定義するMG-ADLスケールおよびQMGスコアにおいても、 $P<0.05$ を達成しました。つまり、レスキュー治療を受けることなくベースラインから26週までにMG-ADL総スコアが3ポイント以上低下した患者さんの割合は、エクリズマブ投与群とプラセボ群の比較において $P=0.0229$ を示しました。また、レスキュー治療を受けることなくベースラインから26週までにQMG総スコアが5ポイント以上低下した患者さんの割合は、エクリズマブ投与群とプラセボ群の比較で $P=0.0018$ を示しています。

「REGAIN試験では、主要評価項目を達成できませんでしたが、MG-ADLスケールとQMGスコアの評価でエクリズマブを投与された患者さんはプラセボを投与された患者さんに比べて臨床的に意味のある改善がみられたことについては心強く感じています。これまで30年以上にわたり難治性MG患者さんの臨床研究を行ってきた私の経験上でも、この大規模でプロスペクティブなレジストレーション試験で観察されたQMGスコアへの効果は類を見ないものであり、国際神経筋疾患学会議でさらに発表される結果についても期待しています」と、米国ノースカロライナ大学医学部、神経筋疾患学名誉教授、神経・内科学教授および神経疾患セクション長（Distinguished Professor of Neuromuscular Disease, Professor of Neurology, Medicine & Allied Health, and Chief, Neuromuscular Disorders Section, The University of North Carolina School of Medicine）のジェームズF.ハワードJr.医学博士は述べています。「MGコミュニティは、難治性MG患者さんの生活を劇的に改善させる可能性のある治療法を緊急に必要としています。難治性MGの患者さんは、なおも深刻な補体介在性の筋力低下に見舞われ、歩く、話す、飲み込む、そして普通に呼吸するといった単純な日常生活動作さえも困難か全くできない状況にあります。」

あらかじめ規定された感度分析を事前に定義の上で、主要評価項目および第一の副次評価項目の結果の妥当性が確認されました。MG-ADLスケールの主要評価項目について事前に定義された4種類の感度分析のうち3種類で $p < 0.05$ を達成し、中でも、MG-ADLスケールのベースラインからの変化量に関する反復測定による感度分析では、エクリズマブ投与26週時の平均変化量が-4.2であったのに対し、プラセボ投与では-2.3であり、 $p = 0.0058$ を達成しました。さらに、第一の副次評価項目については4種類全ての感度分析の結果 $p < 0.05$ であり、中でも、QMGスコアのベースラインからの平均変化量に関する反復測定による感度分析では、エクリズマブ投与26週時の平均変化量が-4.6であったのに対し、プラセボ投与では-1.6であり、 $p = 0.0006$ を達成しました。

「REGAIN試験の主要評価項目については統計的有意性を示すことができませんでしたが、この試験の結果は、難治性gMGの根本的な病態生理に取り組む上で、補体障害が重要な役割を果たしていることを強調するものです。重要な点として、現在までにレビューされた、最初の3つの副次評価項目および事前に定義された一連の感度解析を含むデータの全てが、プラセボ投与群と比べてエクリズマブ投与群において実質的改善が早期に認められた上、26週にわたり持続したことを示しています」と、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・マッケイは述べています。「難治性gMGの患者さんは今もなお、現在利用できる治療法を受けているにもかかわらず、時に通院やICU入院を必要とするような重度の疾患関連性の症状に苦しんでいます。私たちは、今回の結果について欧米の規制当局と協議を重ね、この深刻な疾患を有する患者さんの緊急ニーズを満たすために共に取り組んでまいります。」

アレクシオンは、REGAIN試験のデータ解析を継続しており、その結果を2016年7月7日にトロントで開催される第14回国際神経筋疾患学会議（ICNMD）のHot Topicsセッションで発表する予定です。

本試験におけるエクリズマブの安全性については、ソリリスの添付文書に記載されている内容と一致していました。エクリズマブおよびプラセボの投与患者さんにおいて最も多く見られた有害事象は、頭痛（エクリズマブ投与群 16.1%、プラセボ投与群 19.0%）、上気道感染（16.1%、19.0%）、鼻咽頭炎（14.5%、15.9%）、重症筋無力症（9.7%、17.5%）、悪心（12.9%、14.3%）でした。重篤な有害事象が報告されたのは、エクリズマブ投与患者さんの 14.5%およびプラセボ投与患者さんの 28.6%でした。エクリズマブ投与患者さんのうち 4 名（6.5%）が有害事象のため投与を中止しました。プラセボ群では有害事象による投与中止はありませんでした。

REGAIN 試験に参加した患者さんのうち 94%（125 名中 117 名）が、難治性 gMG 患者さんの治療におけるエクリズマブの安全性と有効性について評価する第Ⅲ相オープンラベル継続試験へ引き続き登録されました。エクリズマブは MG 患者さんの治療薬として、米国、欧州および日本において希少疾病用医薬品指定を取得しています。エクリズマブは、gMG の患者さんの治療薬としては、いずれの国からも承認されていません。

REGAIN試験のデザイン

REGAIN試験は、難治性gMG患者さんに対するエクリズマブの安全性と有効性を評価するための無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験です。本試験には北米、南米、欧州およびアジアから125名の成人患者さんが登録され、治療を受けました。患者さんは、血清学的検査で抗 AChR抗体が陽性を示した場合にMGと確定診断されました。すべての患者さんに対する登録要件として、以前に少なくとも2種類以上の免疫抑制剤を用いた治療が無効であること、または1種類以上の免疫抑制剤による治療が無効で、継続的な血漿交換または免疫グロブリン大量療法（IVIg）による治療を必要とすること、さらに、本試験登録時にMG-ADLスケール総スコアが6以上であることが求められました。

登録された患者さんはエクリズマブあるいはプラセボを投与する群に 1:1 の比率で無作為に割り付けられ、合計 26 週間投与されました。エクリズマブあるいはプラセボを開始用量 900mg で週 1 回 4 週間、これに続いて 1 週間後に 1200mg を投与し、さらにその後は 1200mg を 2 週間に 1 回投与しました。支持療法としての免疫抑制剤による治療（IST）は、その用法・用量および種類を変更しなければ継続可能とされましたが、疾患の悪化によりレスキュー治療が必要な場合を除き、試験期間を通じて新たな IST の追加や IST の用量増量は認められませんでした。

有効性の主要評価項目である MG-ADL スケールのベースラインから 26 週までの総スコアの変化量および第一の副次評価項目である QMG スコアのベースラインから 26 週までの総スコアの変化量は、worst-rank 解析を用いて評価されました。

難治性全身型重症筋無力症について

難治性全身型重症筋無力症 (gMG) は、補体介在性の消耗性神経筋疾患である MG の超希少区分です。gMG 患者さんの症状は、MG に対して現在利用可能な治療があるにもかかわらず重度です^{1,2,3}。

MG は一般的に、眼筋の筋力低下から始まり、多くの場合さらに重症化して、頭部、頸部、体幹、四肢および呼吸筋の筋力低下など、gMG として知られる全身型へと進行します⁶。ほとんどの gMG 患者さんは既存の治療法でコントロールされていますが、10-15%の患者さんは難治性と判断されています。つまり、難治性の患者さんは従来の治療法を施したにもかかわらず、全身の著しい筋力低下が継続し、その結果として構音障害、嚥下障害、呼吸困難、複視、四肢脱力、日常生活に支障を来すほどの疲労感、呼吸筋の筋力低下による息切れ、および呼吸不全に至ります^{4,5,7}。難治性の gMG 患者さんは ICU 入院を含め、入院を要するケースが多いとされています⁸。

現在、難治性 gMG という超希少疾患に苦しむ患者さんにとって有効な治療法はありません。

ソリリス® (エクリズマブ) について

ソリリスは、アレクシオンが研究開発から当局の承認、上市までを行ったファースト・イン・クラスの終末補体阻害剤です。ソリリスは、米国 (2007)、欧州連合 (2007)、日本 (2010) およびその他の国々の規制当局から、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の患者さんに対する溶血を抑制する最初で唯一の治療薬としての承認を受けています。PNH は、補体介在性溶血 (赤血球細胞の破壊) を特徴とする、生命を脅かす超希少かつ消耗性の血液疾患です。ソリリスはまた、米国 (2011)、欧州連合 (2011)、日本 (2013) およびその他の国々において、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の患者さんに対する補体介在性血栓性微小血管症、つまり TMA (微小血管の血栓) を抑制する最初で唯一の治療薬としても承認を受けています。この aHUS は補体介在性 TMA を特徴とする、超希少かつ致命的な消耗性の遺伝性疾患です。ソリリスは、志賀毒素産生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医療革新に対し、アレクシオンとソリリスは 2008 年度ベストバイオテクノロジー医薬品として米ガリアン賞を受賞したほか、2009 年度仏ガリアン賞の希少疾患用医薬品部門を受賞するなど、製薬業界最高の栄誉を受けました。

ソリリスに関する詳細な情報 (米国での添付文書情報を含む) は、www.soliris.net でご覧いただけます。

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。アレクシオンは補体阻害におけるグローバルリーダーであり、生命を脅かす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を開発し、

製造販売しています。また、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) とライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL-D) 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 をご覧ください。

参考文献：

1. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med* 2013; 86:255–60.
2. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015;14: 1023–36.
3. Drachman D, Adams R, Hu R, Jones R, Brodsky R. Rebooting the Immune System with High-Dose Cyclophosphamide for Treatment of Refractory Myasthenia Gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008;1132:305–314.
4. Sathasivam S. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Progress in Neurology and Psychiatry* January/February 2014.
5. Howard JF. Myasthenia gravis: A manual for the health care provider. Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. 2008.
6. Melzer N, Ruck T, FuhrP, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, Melms A, Tackenberg B, Schalke B, Schneider-Gold C, Zimprich F, Meuth S, Wiendl H. Clinical features, Pathogenesis, and Treatment of Myasthenia Gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* online: 17 February 2016.
7. Targeting the Complement System in Refractory Myasthenia Gravis. *Supplement to Neurology Reviews*. February 2016.
8. Safety and efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis (REGAIN study). *Clinicaltrials.gov* identifier NCT01997229.

《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