



## プレスリリース（日本語訳）

2016年10月18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10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。

### WCPGHAN 2016 で発表された新たな長期データ

#### 小児および成人のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(LAL-D)患者さん において、カヌマ®（セベリパーゼ アルファ）が肝障害および 脂質異常の重要なマーカーを迅速かつ持続的に改善

- カヌマの投与を受けた LAL-D 患者さんの 97%において、  
52 週の時点で肝障害マーカーである ALT 値の迅速かつ持続的な低下を達成し、  
そのうち多くの患者さんが ALT 値の正常化を達成 —

2016年10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、遺伝性、進行性および代謝性の超希少疾患であるライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(LAL-D)の小児および成人患者さんを対象とした現在実施中のカヌマ®（セベリパーゼ アルファ）のピボタルな第III相 ARISE 試験の非盲検延長期から、新たな長期的データが得られたことを発表しました。カヌマの投与 52 週の時点で、二重盲検期の開始時点からカヌマの投与を受けていた患者さんのほぼ全員（97%）でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が平均 53%の迅速かつ持続的な低下を示し、ALT 値の正常化を達成した患者さんは 31%（36 名中 11 名）から 45%（33 名中 15 名）に増加しました。同様に、カヌマの投与 52 週の時点で、二重盲検期にプラセボの投与を受けていた患者さんのほぼ全員（97%）で平均 52%の ALT 値の低下が示され、48%（29 名中 14 名）の患者さんで ALT 値の正常化が達成されました<sup>1</sup>。両群とも、カヌマによる 52 週間の治療により脂質異常のマーカー（LDL コレステロール、non-HDL コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロールを含む）にも持続的な改善が認められています。これらのデータはカナダのモントリオールで開催された第5回世界小児消化器・肝臓・栄養学会議（WCPGHAN）のポスター・セッションで発表されました。

アレクシオンのエグゼクティブ・バイス・プレジデント兼グローバル研究開発責任者のマーティン・マッケイは次のように述べています。「LAL-D は深刻な進行性の疾患で、肝硬変や重度の

脂質異常症といった生命を脅かすおそれのある疾患を患う可能性があります。ARISE 試験の非盲検延長期から得られたデータでは、複数の主要な疾患マーカーについて持続的な改善が示され、また、カヌマによる 52 週間の継続的治療によって、最初の 20 週間の治療に比べてより多くの患者さんが ALT 値の正常化を達成できるということが明らかになりました。これらの長期的な結果は、LAL-D の治療薬として最初で唯一の承認薬による継続的な治療がもたらすベネフィットを裏付けるものです」

LAL-D は遺伝性、慢性および進行性の代謝性超希少疾患であり、死亡リスクが高く、また、早期死亡に至ることもあります<sup>2</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>3</sup>。LAL-D 患者さんでは、生命を脅かす症状が急速に発現する可能性があり、乳児の LAL-D 患者さんの場合は、治療をしなければ数ヶ月以内に死の転帰をとります。残念ながら、急速に進行する臓器障害により重篤かつ生命を脅かす結果に至るおそれがあるにもかかわらず、多くの小児および成人の LAL-D 患者さんは診断されずに見過ごされるか、または正しい診断がなされていないと思われます。LAL-D 患者さんでは、遺伝子変異により複数の体内組織でライソゾームの LAL 酵素活性が著しく低下または消失するため、肝臓や血管壁、その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慢性的に蓄積します<sup>2,4</sup>。

カヌマは LAL-D の根本的な原因に対処する唯一の承認薬です。

### **ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL-D) の小児および成人患者さんを対象に、52 週間にわたってセベリパーゼ アルファを投与した際の長期的ベネフィット (ARISE 試験)<sup>1</sup>**

ポスター・セッションでは、小児および成人の LAL-D 患者さんを対象とした現在実施中のカヌマの第 III 相 ARISE (Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy) 試験の非盲検期から得られた 52 週間のデータが発表されました。同試験の 20 週間の無作為化、プラセボ対照、二重盲検期 (N=66) に得られた結果は 2015 年 9 月にニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン (NEJM) に掲載されています。この二重盲検期において、カヌマの投与により、プラセボと比較して有意に多くの患者さんで ALT 値の正常化が認められました (31% vs. 7%, p=0.03)<sup>5</sup>。ARISE 試験における ALT 値の正常化は、アッセイを実施する中央検査機関によって設定された年齢別および性別ごとの正常上限値未満に低下することと定義されました。治療 20 週の時点で、プラセボ群では 63%の患者さんに平均 6%の ALT 値低下が認められたのに対し、カヌマ群では全患者さんに平均 53%の ALT 値低下が認められています。また、カヌマによる治療を受けた患者さんは LDL コレステロールの変化、non-HDL コレステロールの変化、AST 値の正常化、トリグリセリドの変化、HDL コレステロールの変化、肝脂肪量変化の副次的評価の 6 項目において、プラセボとの比較で有意な改善を示しました。

二重盲検期にカヌマの投与を受けていた患者さん 35 例およびプラセボの投与を受けていた患者さん 30 例から成る 65 例の患者さん（4 歳から 58 歳：年齢中央値 13 歳）が ARISE 試験の非盲検期へ移行し、最長で 130 週間のカヌマによる治療を受けました。両群とも、カヌマの投与が 52 週間に達した時点で有効性評価のための測定が行われました。ただし、肝脂肪量および肝臓の体積については、試験開始から 52 週の時点で測定されました。つまり、二重盲検期にプラセボの投与を受けていた患者さんではカヌマの投与が 30 週間、二重盲検期にカヌマの投与を受けていた患者さんではカヌマの投与が 52 週間の時点での測定となりました。

カヌマの投与開始後 52 週間で、47%の患者さん（62 名中 29 名）が ALT 値の正常化を達成し、56%の患者さん（59 名中 33 名）がアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値の正常化を達成しました。また、LDL コレステロール、non-HDL コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロールの平均値を含む脂質異常の改善も認められました。全ての評価項目において、二重盲検期にカヌマの投与を受けていた患者さんとプラセボの投与を受けていた患者さんでは、カヌマによる治療 52 週後の結果が同様でした。さらに、52 週間の固定された時点で測定された肝脂肪量は、二重盲検期にカヌマの投与を受けていた患者さんでは平均 21.9%、プラセボの投与を受けていた患者さんでは平均 28.1%減少し、肝臓の体積については、二重盲検期にカヌマの投与を受けていた患者さんでは平均 13.5 %、プラセボの投与を受けていた患者さんでは平均 11.4 %の減少が認められました。

ミネソタ州ロチェスターのメイヨー・クリニック小児消化器および臓器移植科の准教授（Associate Professor of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology and Solid Organ Transplant, Mayo Clinic, Rochester, Minn.）であるカトリン・フルヤ(Katryn Furuya, M.D.)試験責任医師は次のように述べています。「カヌマによる治療を受けた LAL-D 患者さんにおいて、疾患に関連した脂質異常や肝機能異常に持続的かつ顕著な改善が認められ、この生命を脅かす深刻な疾患に対して長期的な治療の必要性が浮き彫りとなったこれらの試験結果は非常に心強いものです。特に重要な点として、プラセボからカヌマの投与へ移行した被験者において示された結果が、二重盲検期の始めからカヌマの投与を受けていた被験者のものと同様であったということが挙げられます。このことは、治療を受ける多くの患者さんで一貫した再現性の高い治療効果を示すことができる可能性を示唆しています」

非盲検延長期におけるカヌマの安全性プロファイルは、二重盲検期で認められたものと同様でした。治療下で発現した有害事象（TEAE）の多くは軽度から中等度で、有害事象により非盲検試験を中止した患者さんはいませんでした。非盲検期に最も高頻度に認められた TEAE は、頭痛（40%）、鼻咽頭炎（35%）、咳嗽（28%）でした。12 名の患者さん（18%）が非盲検期に投与時反応を呈し、1 例を除く全例が軽度から中等度でした。

## WCPGHAN で発表されたその他のデータ

WCPGHAN では、生後 6 カ月以内に成長障害または疾患の急速な進行を示す乳児期の LAL-D 患者さんを対象とした現在実施中のカヌマの非盲検第 2/3 相 VITAL 試験から得られた最新結果も発表されました。同試験では、カヌマの投与を受けた 9 名中 5 名の患者さん（56%）が、2016 年 1 月の時点で 2 歳を超えて生存しており、その結果は 2016 年 3 月に開催された第 12 回 WORLD Symposium™にて既に発表されています。WCPGHAN で発表された新たなデータでは、カヌマによる治療を受けた 9 名中 5 名の患者さんが、2016 年 8 月の時点において 3 歳を超えた生存が示され、最年長の患者さんは現在 5 歳を超えています。5 名全ての患者さんが治療を継続しています<sup>6</sup>。

また、アレクシオンでは、この超希少疾患に対する治療とケアについての理解を深めることで患者さんの転帰を改善することを目的として、初のグローバル LAL-D レジストリに関する情報も提供する予定です。このレジストリには患者さんの転帰に関するデータのほか、LAL-D の疫学に関する長期の実臨床におけるデータが収集されます<sup>7</sup>。

## ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）について

LAL-Dは深刻な病態や早期死亡に関連する、遺伝性、慢性および進行性の代謝性超希少疾患です<sup>2</sup>。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消失するため、重要臓器や血管、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、急速に進行するアテローム性動脈硬化症、心疾患やその他の深刻な疾患を含む、複数の臓器への進行性の障害をもたらします<sup>2,4</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、深刻な成長障害、肝線維症、肝硬変、死亡（死亡年齢中央値3.7ヵ月）がみられます<sup>8</sup>。ある観察研究によると、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>9</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>10,11</sup>。

## カヌマ®（セベリパーゼ アルファ）について

セベリパーゼ アルファは、体内組織のライソゾーム内における基質の蓄積を減少することにより、LAL-D の根本的な原因に対処する革新的な酵素補充療法です。臨床試験では、乳児の患者さんにおいて生存率の向上、そして小児および大人の患者さんにおいて、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。

カヌマは、日本、米国ならびに欧州連合で承認されています。

## 重要な安全性情報：

### 警告および使用上の注意

アナフィラキシーを含む過敏性反応が、セベリパーゼ アルファによる治療を受けた患者さんで報告されています。臨床試験では、セベリパーゼ アルファによる治療を受けた 106 例中 3 例 (3%) にアナフィラキシーと一致する徴候と症状が認められました。これらの患者さんに反応がみられたのは静脈投与中で、徴候および症状は、胸部不快感、結膜充血、呼吸困難、かゆみを伴う全身性発疹、充血、眼瞼浮腫、鼻漏、重度呼吸困難、頻脈、頻呼吸、じんましんなどでした。アナフィラキシーが起きたのは、早い場合は 6 回目の静脈投与で、遅い場合は治療開始から 1 年後でした。

臨床試験では、セベリパーゼ アルファによる治療を受けた患者さんの 106 例中 21 例 (20%) - 乳児患者さん 14 人例中 9 例 (64%)、4 歳以上の小児および成人患者さん 92 例中 12 例 (13%) - に、過敏性反応と一致する、または過敏性反応と関連すると思われる徴候および症状がみられました。2 人以上にみられた過敏性反応の徴候および症状は、腹痛、激越、発熱、悪寒、下痢、湿疹、浮腫、高血圧、易刺激性、喉頭水腫、悪心、蒼白、掻痒症、皮疹、嘔吐などでした。反応の大半は静脈投与中または静脈投与後 4 時間以内に発現しました。これらの臨床試験では、セベリパーゼ アルファの静脈投与前に日常的には前投与を行っていませんでした。

アナフィラキシーの可能性があるため、セベリパーゼ アルファを投与する際には適切な医学的サポートを直ちに受けられるようにしなければなりません。

卵または卵製品に対する過敏性反応：卵または卵製品に既知の全身性過敏性反応がある患者さんは、治療のリスクとベネフィットを検討してください。

### 副作用

頻度の高かった副作用は、生後 6 か月以内に疾患の急速な進行がみられた患者さん (≥30%) では、下痢、嘔吐、発熱、鼻炎、貧血、咳嗽、鼻咽頭炎、じんましんであり、小児および成人の患者さん (≥8%) では、頭痛、発熱、口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、無力症、便秘、悪心でした。

### 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](http://www.alexion.com)をご覧ください。

#### 参考文献：

1. Furuya KN, Marulkar S, Friedman M, Tripuraneni R, Burton BK. Long-term Benefit of Sebelipase Alfa Over 52 Weeks in Children and Adults With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (ARISE Trial). Poster presented at World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016, Montreal, Canada, October 5-8.
2. Bernstein DL, et al. Chloesteryl 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.
3. 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/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>.
4. 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.
5. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 373:1010-20.
6. Jones SA, Brassier A, Hughes J, et al. Effect of Sebelipase Alfa on Survival and Liver Function in Infants With Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency. Poster presented at World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016, Montreal, Canada, October 5-8.
7. Tripuraneni R, Fang S. International Lysosomal Acid Lipase Deficiency Registry. Poster presented at World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016, Montreal, Canada, October 5-8.
8. Jones SA et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med.* 27 August 2015. doi:10.1038/gim.2015.108.
9. Data on file, Alexion.
10. 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.
11. 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