



## プレスリリース（日本語訳）

2016年11月24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11月11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。

### AASLD で発表された新たな長期データ

#### 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）による治療で 肝線維症および肝硬変が減少

—カヌマによる治療が長期になるほど線維化のステージが改善—

—更なる長期データにより、カヌマを76週間投与された患者さんの98%で  
肝傷害マーカーであるALT値の迅速かつ持続的な低下が示される—

2016年11月11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、進行性の代謝性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。カヌマによる52週間の治療を受けた患者さんの3分の2（12名中8名）においてIshakスコアで測定した肝線維化ステージがベースラインから改善しました。さらに、患者さんの半数（12名中6名）が2ステージ以上の改善を達成し、そのうち5名はベースラインで肝線維症、1名はベースラインで肝硬変を有していました。カヌマによる52週間の治療でみられた肝線維化のステージの改善には、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、LDLコレステロール（LDL-C）、および肝脂肪量の持続的な改善が伴いました<sup>1</sup>。これらのデータはボストンで開催された米国肝臓学会議（AASLD）の年次集会であるThe Liver Meeting 2016のポスター・セッションで報告されました。

AASLDでは、カヌマによる治療を受けた小児および成人のLAL-D患者さんにおいて、肝傷害（injury）および脂質異常の重要なマーカーの迅速かつ持続的な改善を示すARISE試験の新たな長期データも発表されました。カヌマによる76週間の治療により、ほぼ全員の患者さん（98%）でALT値が持続的に低下し、ベースライン値からの減少率の平均値は56%でした<sup>2</sup>。

アレクシオンのエグゼティブ・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、わずか3年以内に小児と成人患者さんの半数が肝線維症、肝硬変、または肝移植に進行します。AASLDで発表されたデータは、カヌマによる継続的な治療を受けている患者さんで肝障害の進行が止まる可能性や、場合によっては改善する可能性があることを初めて示しており、非常に心強いものです。重要なのは、ベースラインでより深刻な肝線維症だった患者さんにおいて最大の効果が観察されたことです。この試験の結果は、カヌマの早期かつ長期的な治療がもたらす価値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>3</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>4</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>3,5</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。

### **セベリパーゼ アルファによる治療 52 週後のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症の小児と成人患者さんにおける肝線維化の変化 (ARISE 試験)<sup>1</sup>**

小児および成人のLAL-D患者さんを対象とした、現在進行中のカヌマの第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。この試験では、肝線維化のステージに対するカヌマの長期治療効果が評価されました。このポスターはAASLDでPresidential Poster of Distinctionに選ばれました。同試験の20週間の無作為化、プラセボ対照、二重盲検期に続き、二重盲検期にカヌマを投与された35名とプラセボを投与された30名から成る65名の患者さんが非盲検期に移行し、最長で130週間のカヌマによる治療を受けました。二重盲検期にカヌマを投与された12名とプラセボを投与された8名から成る20名の患者さん(5歳から59歳)に、ベースラインと52週の時点で、肝生検を実施しました。肝線維化と肝硬変は7ポイント制のIshakステージングシステムを使用して評価しました。

ベースラインとカヌマ投与52週の時点での生検データを有する12名の患者さんのうち、ベースラインから肝線維化が2ステージ以上改善したのは6名で、1ステージの改善は2名、ステ

ージに変化がなかったのは3名で、悪化したのは1名でした。ベースラインから52週までに2ステージ改善した患者さん6名のうち、1名はベースラインで肝硬変を、5名はベースラインでステージ3の肝線維症を有していました。これらの患者さんでは肝線維化が2ステージ改善したことに加え、52週間の治療後、ALTが平均61%、LDL-Cが平均40%、肝脂肪量が平均32%減少しました。ベースラインと試験開始後52週（カヌマの投与は30週間）で生検を実施した8名のうち、4名で1ステージの改善が見られ、3名は変化がなく、1名は悪化しました。

また、ベースラインと20週目の生検データを有する患者さんのうち、カヌマ群の脂肪肝が改善した、あるいは変化しなかった患者さんの割合が、プラセボ群と比較して有意に高いという結果が得られました（94%対50%、 $p = 0.0184$ ）。ベースラインとカヌマ投与52週の時点での生検データを有する12名の患者さんのコホートでは、肝脂肪量がベースラインから中央値で37%減少しました。

バージニア州フォールズチャーチのイノヴァ・フェアファックス病院肝臓病理鑑定研究部長（Director of Hepatic Pathology Consultation and Research at Inova Fairfax Hospital, Falls Church, Virginia）であるザッカリー・グッドマン（Zachary Goodman, M.D.）治療責任医師は次のように述べています。「これは、カヌマによる治療を受けている小児と成人のLAL-D患者さんにおけるIshak線維化スコアの変化を示した最初の試験です。このコホートの試験結果は、カヌマによる治療が長期になるほど線維化が改善し、投与開始から52週後の改善効果が最大だったことを示しています。この結果は非常に励みになるものであり、LAL-Dの患者さんに対するカヌマによる早期かつ長期的な治療の臨床ベネフィットを裏付けるものです。」

非盲検延長期の有害事象のほとんどは軽症から中等症でした。治療下で最も高頻度で発現した有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、発熱、咳嗽でした。有害事象により非盲検期を中止した患者さんはいませんでした。13名の患者さん（20%）が非盲検期に投与時反応を呈しました。治療関連とみなされる重篤な反応を呈した患者さんは1名でした。この患者さんはカヌマを中止しましたが、その後再開しました。

### **小児と成人のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症患者さんを対象に、76週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>2</sup>**

AASLDでは、LAL-D患者さんを対象としたARISE試験の非盲検延長期から、新たに76週間の結果も発表されました。2016年10月に開催された第5回世界小児消化器・肝臓・栄養学会議（WCPGHAN）で52週間の結果がすでに発表されており、それによるとカヌマによる52週間の治療により、ほぼ全員の患者さん（97%）でALT値が迅速かつ持続的な低下を示し、47%の患者さんでALT値の正常化が達成されたことが示されました。

AASLD で新たに発表されたデータでは、カヌマの投与開始後 76 週間で、98%の患者さん（61 名中 60 名）の ALT 値がベースラインから持続的に低下し、51%の患者さん（61 名中 31 名）が ALT 値の正常化を達成し、65%の患者さん（57 名中 37 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。二重盲検期にプラセボの投与を受け、カヌマに切り替えた患者さんで認められた ALT と AST の顕著かつ持続的な改善は、二重盲検期の開始時からカヌマを投与されていた患者さんで認められた改善と同程度でした。また、LDL-C、non-HDL コレステロール、トリグリセリドの平均値の減少、および HDL コレステロールの平均値の増加を含む脂質異常の改善も認められました。

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.）治験責任医師は次のように述べています。「AASLD で発表された 76 週間の ARISE 試験のデータにより、カヌマによる脂質異常と肝傷害のマーカーの迅速かつ持続的な改善が引き続き確認されました。これらの結果は、これまで効果的な治療がないために生命を脅かす進行性の合併症に直面してきた小児と成人の LAL-D 患者さんがカヌマによる治療を継続する必要性を裏付けています。」

非盲検延長期におけるカヌマの安全性プロファイルは、前述のように二重盲検期で認められたものと同様でした。

### 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>3</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>3,5</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>6</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>8,9</sup>。

### カヌマ®（セベリパーゼ アルファ）について

カヌマ®（セベリパーゼ アルファ）は、欠損または低下している重要な酵素を補充することにより、全身の細胞のライソゾーム内における基質の蓄積を減少させ、ライソゾーム酸性リパ

一ゼ欠損症 (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が向上し、正常な発達をもたらしました。そして小児および大人の患者さんにおいて、ALT や肝臓の脂肪量の迅速かつ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、長期治療によりその効果が維持されました。

カヌマは、米国、欧州連合、ならびに日本で承認されています。カヌマは LAL-D 患者さんの革新的な治療として、2016 年に名誉あるドイツ・ガリアン賞を希少疾患用医薬品部門において受賞しました。

### **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. Goodman Z, Burton B, Alaparthy L, et al. Change in Liver Fibrosis in Children and Adults with Lysosomal Acid Lipase Deficiency After 52 Weeks of Sebelipase alfa (ARISE Trial). Poster presented at the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting, Boston, November 11. Abstract 561.
2. Furuya KN, Marulkar S, Friedman M, et al. Long-Term Benefit of Sebelipase Alfa over 76 Weeks in Children and Adults with Lysosomal Acid Lipase Deficiency (ARISE Trial). Poster presented at the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting, Boston, November 11. Abstract 564.
3. Bernstein DL, et al. Chlolesteryl 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.
4. 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>.
5. 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.
6. 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.
7. Data on file, Alexion.
8. 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.
9. 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](mailto:Info.Japan@alxn.com)