



## プレスリリース（日本語訳）

2016年12月12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12月4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。

### ASH で発表された ALXN1210 用量漸増試験の最新データ 発作性夜間へモグロビン尿症（PNH）患者さんで LDH が急速かつ持続的に低下

- PNH および非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者さんに 8 週間隔で投与する ALXN1210 の第Ⅲ相国際共同試験への患者さん登録が進行中—

2016年12月4日、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、発作性夜間へモグロビン尿症（PNH）患者さんを対象に現在実施中の ALXN1210 の第 I/II 相用量漸増試験の新しいデータにおいて、月 1 回投与の患者さんで溶血（赤血球の破壊）の直接マーカーである乳酸脱水素酵素（LDH）を急速かつ持続的に低下させることが示されたと発表しました。13名の患者さんの中間解析において、最初の評価時点（1週目）で LDH の低下が認められ、最大 24 週間の試験解析期間を通して維持されました。高用量コホートの患者さんでは、慢性疾患患者における疲労を評価するための指標である FACIT-Fatigue スコアがベースラインから改善し、低用量コホートの患者さんと比較して 2 倍の改善がみられました<sup>1</sup>。これらの結果はサンディエゴで開催された第 58 回米国血液学会（ASH）のポスターセッションで発表されました。

ALXN1210 は革新的な長時間作用型の抗 C5 抗体で、現在、PNH および非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の患者さんを対象とした第Ⅲ相試験が行われています。PNH は補体介在性溶血を特徴とする極めて稀な消耗性血液疾患です<sup>2</sup>。PNH 患者さんでは、腹痛、胸痛、呼吸困難、へモグロビン尿症、または疲労という臨床症状の少なくとも 1 つが認められ、LDH 値が正常値上限の 1.5 倍以上で、PNH における死因の第 1 位である血栓塞栓症のリスクが増大します<sup>3</sup>。aHUS は、重要臓器不全や早期死亡を伴う極めて稀な遺伝性の慢性疾患です<sup>4,5,6</sup>。

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であるマーティン・マッケイは次のように述べています。「補体に関する世界的リーダーである弊社は、PNHのような深刻で極めて稀な補体介在性疾患に苦しむ患者さんのニーズに対応するために、最高水準の革新をもたらす取り組みを続けています。ASHで発表されたALXN1210の第I/II相試験の結果は、この極めて革新的な分子によりPNHに苦しむ患者さんに急速、完全、かつ持続的に補体を阻害する効果が期待できるという、早期の研究結果を引き続き支持するものとなっています。現在、弊社は8週間隔で投与するALXN1210について評価する第III相試験へのPNHとaHUS患者さんの登録に力を注いでいます。」

**ALXN1210によるC5の急速、完全、かつ持続的な阻害により、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の患者さんの補体介在性溶血を抑制：用量漸増試験の中間データ<sup>1</sup>**

ポスターセッションでは、PNH患者さんを対象としたALXN1210の第I/II相非盲検24週間用量漸増試験の中間結果が発表されました<sup>7</sup>。2016年6月の第21回欧州血液学会(EHA)で発表された本試験の初期の所見では、ALXN1210は急速かつ持続的にLDHを低下することが示されました。最新の解析では、平均LDH値が正常値上限の3倍以上で、かつ補体阻害薬の投与経験がないPNH患者さん(18歳以上、n=13)の2つの試験コホートを評価しました。コホート1の患者さん(n=6)には、ALXN1210を400mgまたは600mgのいずれかの導入投与後、維持投与として900mgを1か月ごとに中央値で5.6ヵ月投与しました。コホート2の患者さん(n=7)は、ALXN1210を600mgおよび900mgによる導入投与後、1800mgの維持用量を月1回、中央値で4.6ヵ月投与しました。

1週目(本試験の最初の評価時点)には、すべての患者さんはLDH平均値の急速な低下を示し、この効果は試験解析期間にわたり持続されました。試験解析終了時点において、ALXN1210投与によるLDH値の平均低下率は、コホート1で86%(ベースラインから24週目)、コホート2で85%でした(ベースラインから20週目)。コホート1の患者さん6名のうち4名とコホート2の患者さんの5名のうち4名でLDHが正常化し、コホート1の患者さん6名のうち5名とコホート2の患者さんの全員で平均LDH値が正常値上限の1.5倍以下を達成しました。試験開始前1年以内に1回以上輸血を要した5名の患者さんのうち、コホート1の患者さん1名のみが、ALXN1210による治療中に1回の輸血を必要としましたが、コホート2で輸血を必要とした患者さんはいませんでした。さらに、血管内溶血のもう一つのマーカーであるヘモグロビンの平均値は、いずれのコホートでも改善または安定化されました。

また、患者自身が報告するFACIT-Fatigueスケールによる疲労感の変化も報告されました。ベースラインから24週目で、FACIT-Fatigueの平均スコアがコホート1で35.5から41.8ポイント(28.7%)に、コホート2では25.4から40.8ポイント(76.2%)に改善しました。

主著者である韓国ソウルのカトリック大学聖マリア病院 (The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Korea) のイ・ジョンウク (Jong-Wook Lee) 医師は次のように述べています。「この中間解析において、ALXN1210 投与により PNH の患者さんにおいて LDH 値が最大 6 ヶ月にわたって急速かつ持続的に低下しました。特に高用量コホートの患者さんでは FACIT-Fatigue スコアが 2 倍改善し、溶血もなく輸血の必要性も認められませんでした。これらの結果は、高用量の 1800 mg 月 1 回投与が溶血に対してより良い効果を示したと一致しており、補体介在性溶血の完全な抑制には、1800 mg と比較して 900 mg 月 1 回投与では不十分な可能性があることを示唆しています。」

重篤な有害事象や試験中止例はいずれのコホートにも認められませんでした。もっとも多くみられた治療関連有害事象は、頭痛であり、13 名中 4 名 (30.8%) に発現しましたが、ALXN1210 の治療継続中に回復しました。

### ALXN1210 について

ALXN1210 はアレクシオンが発見、開発した、終末補体を阻害する極めて革新的な長時間作用型の抗 C5 抗体です。早期の試験で、ALXN1210 は遊離 C5 の活性を急速、完全かつ持続的に低下させることが示されました<sup>8</sup>。アレクシオンでは、PNH 患者さんを対象とした ALXN1210 の第 1/2 相用量漸増試験、ならびに 8 週を超えるより長い投与間隔を評価する非盲検反復投与第 2 相試験が進行中ですが、これら 2 つの試験への患者登録はすでに終了しています。現在、PNH および aHUS 患者さんを対象とした ALXN1210 の第 3 相試験が行われています。

2016 年 6 月、欧州委員会は PNH 患者さんの治療薬として、ALXN1210 に対し希少疾病用医薬品指定 (ODD) を認めました。

### PNH について

PNH は、正常な免疫系の構成要素である補体の機能コントロールができなくなり、溶血 (赤血球破壊) を引き起こす極めて稀な血液疾患です。PNH はどの年齢の人にかかる病気ですが、平均発症年齢は 30 代初期です<sup>2</sup>。患者さん全体の約 10% では、21 歳以下で初めて症状が現れます<sup>9</sup>。PNH は前触れもなく進行し、全ての人種、背景または年齢の男女に発症する可能性があります。PNH は気づかないうちに進行し、およそ 1~10 年以上診断が遅れることがあります<sup>10</sup>。治療薬が利用可能となる前は、推定で PNH 患者さんの約 3 分の 1 は診断後 5 年以上生存できませんでした<sup>7</sup>。PNH は再生不良性貧血 (AA) や骨髄異形成症候群 (MDS) などの骨髄不全例に一般的に多く認められてきました<sup>12-14</sup>。原因不明の血栓を呈する患者さんは、PNH が根本原因の可能性があり<sup>15</sup>。

## aHUS について

aHUS は、生命を脅かす極めて稀な慢性疾患であり、1 つ以上の補体制御遺伝子の遺伝子異常が生涯にわたる慢性的で制御不能な補体の活性化を引き起こし、その結果、全身の微小血管に血栓を形成する補体介在性の血栓性微小血管障害症 (TMA) を発症します<sup>4,5</sup>。aHUS における慢性的な制御不能な補体の活性化は生涯にわたる TMA リスクの原因となり、結果として腎臓、脳、心臓およびその他の重要な臓器の突然の破壊的かつ致死的な損傷や早期死亡に至ります<sup>4,6</sup>。全 aHUS 患者さんの 79%が、血漿交換または血漿輸注 (PE/PI) を実施しても、診断後 3 年以内に死亡、または腎透析を必要とするか、または永続的な腎障害に至ります<sup>16</sup>。さらに、PE/PI を行っても、33~40%の患者さんが初回の aHUS 発作によって死亡するか、または末期腎不全へと進行します<sup>17,18</sup>。腎移植を受けた aHUS 患者さんの大半は、後に全身性 TMA を発症し、これらの aHUS 患者さんにおける移植失敗率は 90%に達します<sup>17</sup>。

小児と成人のいずれの年代においても aHUS に罹病します。また、補体介在性 TMA は血小板数の減少 (血小板減少症) と赤血球破壊 (溶血) をもたらします。少なくとも 10 種類の補体制御遺伝子において遺伝子変異が同定されているものの、aHUS の確定診断を受けた患者さんの 40~50%で遺伝子変異は同定されていません<sup>16,17,19</sup>。

## 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. Lee JW, Bachman ES, Aguzzi R, et al. Immediate, complete, and sustained inhibition of C5 with ALXN1210 reduces complement-mediated hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): interim analysis of a dose-escalation study (Abstract 2428). Poster presented at the 58th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, California, December 3-6, 2016.
2. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet*. 1996; 348:573-577.
3. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013 Jun;97(6):749-57.
4. Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(3):242-247.

5. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:687-696.
6. Tsai HM. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int.* 2006;70(1):16-23.
7. Lee JW, Bachman E, Aguzzi R, et al. ALXN1210, a long-acting C5 inhibitor, results in rapid and sustained reduction of LDH with a monthly dosing interval in patients with PNH: preliminary data from a dose-escalation study (Abstract 4126). Poster presented at 21st Congress of the European Hematology Association (EHA), Copenhagen, Denmark, June 9-12, 2016. Abstract 4126.
8. Sahelijo L, Mujeebuddin A, Mitchell D, et al. First in human single-ascending dose study: safety, biomarker, pharmacokinetics and exposure-response relationships of ALXN1210, a humanized monoclonal antibody to C5, with marked half-life extension and potential for significantly longer dosing intervals. *Blood.* 2015;126 (23):4777.
9. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106 (12):3699-3709.
10. Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. *Ser Haemat.* 1972;5:3-23.
11. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253-1258.
12. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Naka S. Clinical Significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood.* 2002;100(12):3897-3902.
13. Iwanga M, Furukawa K, Amenomori T, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1998;102(2):465-474.
14. Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, Dunn D, Young NS. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones. *Br J Haematol.* 2001;115:1015-1022.
15. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013;121:4985-4996.
16. Fremeaux-Bacchi, et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Apr 5; 8(4): 554-562.
17. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative Role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-59.
18. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006;108:1267-1279.
19. Bresin E, et al. Combined Complement Gene Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Influence Clinical Phenotype. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24: 475-486.

≪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