



## プレスリリース（日本語訳）

2017年11月15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2017年11月3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。

### **NASPGHAN2017 で新たな中間解析結果を発表 カヌマ<sup>®</sup>（セベリパーゼ アルファ）による治療を受けた 乳児の LAL-D 患者さんが1歳を超えて生存**

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、カヌマ<sup>®</sup>（セベリパーゼ アルファ）による治療を受けた乳児期発症の急速進行性ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）患者さんの80%（10名中8名）が1歳を超えて生存したことが、新たな中間解析結果によって示されたと発表しました<sup>1</sup>。また、体重増加や脂質バイオマーカー値など、多くの重要なパラメータの改善も認められました。有害事象による治療中止はありませんでした。進行中の非盲検試験におけるこれらのデータは、ラスベガスで行われたNASPGHAN（North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition）の年次集会で発表されたもので、すでに発表されているVITAL試験における生存データを裏付けるものです<sup>2</sup>。

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ヘッドであるジョン・オーロフは次のように述べています。「カヌマが使用可能になる以前は、乳児の急速進行性LAL-D患者さんのほとんどは1歳の誕生日を迎えられませんでした。カヌマによる治療を受けた幼い子供たちの多くが生存し、症状も大きく改善されていることを嬉しく思います。」

LAL-Dは遺伝性、慢性、進行性の代謝性超希少疾患であり、患者さんは複数の臓器に障害を生じ、早期死亡に至ることもあります<sup>3,4</sup>。乳児期に発症したLAL-D患者さんの死亡時月齢の中央値は3.7ヵ月で、1歳までの死亡率はほぼ100%です<sup>5</sup>。LAL-Dの原因は遺伝子変異によるもので、ライソゾーム内の脂質の分解に必要なライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）の欠損または活性が低下し、それにより肝臓、血管壁、小腸などの臓器に慢性的に脂質（コレステロールエステルおよびトリグリセリド）が蓄積します<sup>3,4</sup>。カヌマは、欠損または活性が低下しているLALを補充し、LAL-Dの根本的な原因に対処する唯一承認されている治療法です<sup>6</sup>。

## カヌマ®で治療された乳児の急速進行性ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症患者さんの生存<sup>1</sup>

今回の解析では、急速進行性 LAL-D の徴候や症状を呈する乳児を対象とする進行中のカヌマの非盲検試験において、生存率、および、1 歳を超えて生存している臨床プロファイルを評価しました。10 名の患者さんは全員、生後 8 ヶ月より前にカヌマによる治療を開始し、1 mg/kg を 1 週間に 1 回投与されました。1 名は 4 回投与後、生後 5 ヶ月で死亡し、もう 1 名は生後 13.8 ヶ月で死亡しました。これらの患者さんの死因は、治験責任医師により、カヌマによる治療とは因果関係なしと判断されました。生後 12 ヶ月まで生存した 9 名では、治験実施計画書で規定した基準に従い、カヌマの投与量が少なくとも 3 mg/kg の週 1 回投与に増量されました。2017 年 8 月時点で、生存していた 8 名の患者さん全員が生後 12 ヶ月を超えていました（中央値 29.8 ヶ月 [範囲、16.5~39.4]）。最年長の患者さんは、約 3 年間（35.8 ヶ月）カヌマによる治療を継続しています。

試験結果の詳細：

- 生存率：生後 12 ヶ月における Kaplan-Meier 法による推定生存率は 90%でした。
- 体重増加：世界保健機関（WHO）が定めた一般集団の成長曲線に基づく患者さんの体重のパーセンタイル値は、48 週目で 7.6 から 91.2 の範囲でした。年齢別標準体重に対するパーセンタイル値の中央値は、ベースラインの 0.15 から 48 週目には 37.8、すなわち 27.2 増加しました。このことから患者さんの成長が有意に改善したことが示されました。
- 脂質バイオマーカーの値：低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の中央値はベースラインの 118.8 mg/dL から 48 週目に -47.5%（2 名）、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）の中央値はベースラインの 9.4 mg/dL から 49 週目に +33.3%（3 名）に変化しました。
- 肝疾患と血液疾患への影響を示すマーカー：肝障害の指標である ALT の中央値は、ベースラインで 37 U/L で、48 週目までに変化はありませんでしたが（パーセンテージの中央値の変化、0 パーセント [7 名]）、同じく肝障害の指標である AST の中央値は、ベースラインの 99.5 U/L から 48 週目に -35.3% 変化しました（6 名）。肝機能の総合的な指標であるアルブミンの中央値は、ベースラインの 20 g/L から 48 週目に 30% 増加し（7 名）、ヘモグロビンの中央値は 90 g/L から 48 週目に 21.7% 増加（5 名）、血小板数の中央値は 146/ $\mu$ L から 48 週目に 54.3% 増加しました（5 名）。

すべての患者さんは、治験薬の投与下で 1 つ以上の有害事象（TEAEs）を発現しました。6 名の患者さんは、セベリパーゼ アルファに関連すると思われる重篤な有害事象を経験しましたが、それらすべての事象は回復し、有害事象による治療中止はありませんでした。

## ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL-D) について

LAL-Dは遺伝性、慢性および進行性で、生命を脅かす恐れがあるにもかかわらず十分に診断されていない超希少疾患です<sup>4</sup>。LAL-D患者さんでは、LAL酵素活性が低下または損失するため、重要臓器や血管、その他の組織に脂質（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、肝線維化、肝硬変、肝不全、急速に進行するアテローム性動脈硬化症、心血管疾患など、複数の臓器へ進行性の障害をもたらし、時に致死的であることが知られています<sup>3,4</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る可能性があります。乳児期に発症したLAL-D患者さんの死亡時月齢の中央値は3.7ヵ月で、12ヵ月齢までの死亡率はほぼ100%です<sup>5</sup>。小児および成人のLAL-D患者さんでは、約50%が3年以内に肝線維化、肝硬変、肝移植に至っています<sup>7</sup>。LAL-Dは簡単な血液検査で診断できるにもかかわらず、疾患認知度が低いために検査率が低いのが現状です<sup>8</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ーゼ欠損症（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、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（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。また、カヌマによる治療を受けた患者さんでは、肝障害の改善（Ishak 線維化スコアにより測定）も認められました。

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ています。

## アレクシオンについて

アレクシオン・ファーマシューティカルズは、生活を変えるような革新的な治療薬を提供することで、希少疾患の患者さんご家族に希望をお届けすること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、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）および難治性の全身型重症筋無力症（gMG）の患者さん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。20 年以上にわたる補体領域のリーダーとして、アレクシオンは、補体カスケードにおける新しい分子やターゲットの研究に重点的に取り組んでおり、血液学、腎臓学、神経学、および代謝性疾患とい

ったコアとなる治療領域においても重点的に開発を行っています。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. Jones S, Vijay S, et al. Survival of infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency treated with sebelipasealfa. Poster presented at the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition(NASPGHAN) Annual Meeting, Las Vegas, NV, November 2, 2017.
2. Orphanet J Rare Dis. 2017 Feb 8;12(1):25. doi: 10.1186/s13023-017-0587-3.
3. Reiner Z, et al. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidemia and liver dysfunction. Atherosclerosis. 2014;235:21-30.
4. Bernstein DL, et al. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol. 2013;58:1230-43.
5. Jones SA, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genetics in Medicine. 27 August 2015.
6. Kanuma® (sebelipase alfa) Full Prescribing Information.
7. Data on File. Alexion Pharmaceuticals, Inc.
8. 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.
9. Goodman ZD, et al. Change in liver fibrosis in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 52 weeks of sebelipase alfa (ARISE trial) [AASLD abstract 561]. Hepatology. 2016;64:136-361. doi:10.1002/hep.28797/full.

《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