

2018年2月21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2018年2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。

カヌマ[®]（セベリパーゼ アルファ）による治療を受けた 乳児期発症のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）患者さんが、 3歳までの生存と肝機能の改善を達成

～ WORLDSymposium[™]2018 で発表されたデータより～

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[®]（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）患者さんにおける推定3年生存率が68%であることが、VITALおよびCL-08という2つの実施中の非盲検試験の併合データの間解分析によって示されたことを発表しました¹。試験に参加した19名の患者さんのうち、生存して3歳に達した患者さんは7名、まだ3歳に達していない患者さんは6名でした¹。また、体重増加および肝疾患や肝機能のバイオマーカーなど、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。これらのデータは、サンディエゴで行われたWORLDSymposium[™]2018で発表されたもので、すでに発表されているこれらの試験における生存データを裏付け、さらに期間を拡大したものです^{2,3}。

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。「かつては、この致死的な代謝性の超希少疾患である急速進行性LAL-Dと診断された場合、ほとんどの乳児にとって、死亡宣告を意味していました。カヌマ[®]による治療を受けた乳児の多くが生存でき、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は慢性、進行性の代謝性超希少疾患で、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があります^{4,5}。乳児期発症の急速進行性LAL-D患者さんにおける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⁶。LAL-Dの原因は遺伝子変異によるもので、脂質の分解に必要なライソゾーム内の酵素であるLALが欠損または活性が低下し、それにより肝臓、血管壁、小腸などの臓器に脂質（コレステロールエステルおよびトリグリセリド）が慢性的に蓄積します^{4,5}。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の治療法です⁷。

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患者さんにおける生後 3 年の生存率と肝機能に対するカヌマ®の影響：2 つの試験結果より¹

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 2 つの実施中のカヌマ®の非盲検試験において、生存率、および 3 歳を超えて生存している乳児の臨床プロファイルを評価しました。VITAL 試験の患者さん (9 名) は、治験実施計画書に従って月齢の中央値 3.0 ヶ月で治療を開始し、最初の 2 週間は開始用量として週 1 回 0.35 mg/kg を投与され、1、3 または 5 mg/kg まで漸増しました。CL08 試験の患者さん (10 名) は、治験実施計画書に従って月齢の中央値 2.8 ヶ月で治療を開始して週 1 回 1 mg/kg を投与され、3 または 5 mg/kg まで漸増しました。

VITAL 試験では、9 名中 6 名が月齢 12 ヶ月まで生存し、CL08 試験では 10 名中 9 名が月齢 12 ヶ月まで生存しました。両方の試験において、生存した患者さんは、治験実施計画書で規定された基準に従って週 1 回 3 mg/kg 以上に増量しました。

2017 年 8 月の時点で、最年長の患者さんはカヌマ®による治療を 6 年以上受け、ほぼ 7 歳 (月齢 81 ヶ月) になっています。

これら 2 つの試験を併合すると、死亡した患者さんは合計 6 名で、死因について治験責任医師はカヌマ®による治療とは関連性なしとみなしています。VITAL 試験では、4 名の患者さんがそれぞれ 2.8、2.9、4.3 および 15 ヶ月の時点で死亡しました。CL08 試験では、1 名が月齢 4.8 ヶ月、もう 1 名が月齢 13.8 ヶ月で死亡しました。

2 つの臨床試験併合結果の詳細：

- 生存率：2 つの試験の併合データにおいて、生後 3 年における Kaplan-Meier 法による推定生存率は 68%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の中央値は、VITAL 試験でベースラインの 3.1 から 144 週目には 25.1、CL08 試験ではベースラインの 0.15 から 144 週目に 61.7 に増加しました。このことから、両方の試験において、患者さんの成長に臨床的に実質的改善があったことが示されました。
- 肝疾患と血液疾患への影響を示すマーカー：
 - 治療期間中に肝障害の 2 つの指標であるアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の値が低下しました。ALT に関しては、セベリパーゼ アルファを 144 週間投与された患者さんにおいて、VITAL 試験ではベースラインの中央値 145.0 U/L [n=9] から 144 週目で 32.0 U/L [n=5] に、CL08 試験ではベー

スラインの中央値 37.0 U/L [n=9] から 144 週目で 22.5 U/L [n=2]) に変化しました。AST に関しては、セベリパーゼ アルファを 144 週間投与された患者さんにおいて、VITAL 試験ではベースラインの中央値 125.0 U/L [n=9] から 144 週目で 49.5 U/L [n=4] に、CL08 試験ではベースラインの中央値 99.5 U/L [n=8] から 144 週目で 61.0 U/L [n=2]) に低下しました。

- 治療期間中、血清アルブミン濃度で評価した肝機能、ならびに血液学的パラメータ（ヘモグロビン濃度など）も改善しました。血清アルブミンに関しては、セベリパーゼ アルファを 144 週間投与された患者さんにおいて、VITAL 試験ではベースラインの中央値 29.0 g/L [n=9] から 144 週目で 34.0 U/L [n=5] に、CL08 試験ではベースラインの中央値 20.0 g/L [n=9] から 144 週目で 34.0 g/L [n=2] に変化しました。ヘモグロビンに関しては、セベリパーゼ アルファを 144 週間投与された患者さんにおいて、VITAL 試験ではベースラインの中央値 93.0 g/L [n=9] から 144 週目で 109.0 g/L [n=5] に、CL08 試験ではベースラインの中央値 90.0 g/L [n=7] から 144 週目で 112.0 g/L [n=3] に変化しました。

すべての患者さんは、治療薬の投与下で 1 つ以上の有害事象（TEAEs）を発現しました。7 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から回復しており、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⁵。LAL-D患者さんでは、LALが欠損または活性が低下しているため、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せん^{4,5}。

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⁶。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⁸。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^{9,10}。

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¹¹。

カヌマは、米国、欧州連合、日本およびその他の国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貢献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）および抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の全身型重症筋無力症（gMG）の患者さんに対する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。アレクシオンは、20 年以上にわたる補体領域のリーダとして、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、腎臓、神経、および代謝性疾患といったコアとなる治療領域の開発にも重点をおいています。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. Jones S, Vijay S, et al. Effect of Sebelipase Alfa on Survival to 3 Years of Age and Liver Function in Infants with Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Results from 2 Studies. Poster presented at the WorldSymposium™ Annual Meeting 2018, San Diego, CA, February 6. Poster 173.
2. Jones SA, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. Orphanet J Rare Dis. 2017 Feb 8;12(1):25. doi: 10.1186/s13023-017-0587-3.
3. Jones S, Vijay S, et al. Survival of infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency treated with sebelipase alfa. Poster presented at the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) Annual Meeting, Las Vegas, NV, November 2, 2017.
4. Reiner Z, et al. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidemia and liver dysfunction. Atherosclerosis. 2014;235:21-30.

5. 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.
6. Jones SA, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genetics in Medicine. 2016 May;18(5):452-8.
7. Kanuma® (sebelipase alfa) Full Prescribing Information.
8. Burton et al. Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. Current Medical Research and Opinion. 2017; Vol. 33, Iss. 7.
9. Burton BK et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61:619-25.
10. Hamilton J, et al. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. Clin Chim Acta. 2012;413:1207-10.
11. 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@alexion.com