

2019年7月3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（米国マサチューセッツ州ボストン）が2019年6月14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。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんを対象とした ユルトミリス®の第Ⅲ相継続試験のポジティブなデータが 欧州血液学会（EHA）で発表

- ユルトミリスは、52週間にわたって一貫した有効性および安全性を示し、不完全な補体 C5 阻害によるブレイクスルー溶血（溶血発作）は生じなかった -

- 調査したほぼすべての患者さんが、ソリリス®（エクリズマブ）よりユルトミリスを選択した -

2019年6月14日、米国マサチューセッツ州ボストン- アレクシオン・ファーマシューティカルズは本日、補体阻害剤治療未経験の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の成人患者さんを対象としたソリリス®【一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）】を対照薬とするユルトミリス®【一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）】の第Ⅲ相臨床試験の継続試験において、ユルトミリスが52週の投与期間にわたって一貫した有効性および安全性を示す新たなデータが発表されたことを明らかにしました¹²。ユルトミリスは、初めてかつ唯一の長時間作用型抗補体（C5）抗体で8週ごとに投与します。主要評価項目である輸血回避および乳酸脱水素酵素（LDH）値の正常化、並びに副次評価項目であるLDH値の低下およびブレイクスルー溶血（溶血発作）の発現率において、ユルトミリスの有効性の持続が認められました。追加のサブ研究では、ほぼすべての患者さんが、ソリリス®よりユルトミリスを選択しました³。これらのデータは、2019年6月13～16日にオランダ、アムステルダムで開催された欧州血液学会（EHA）の年次会議で発表されました。

補体により引き起こされる血管内溶血を特徴とする重度の超希少疾患であるPNHにおいて、LDH値の正常化および低下は溶血の減少を示す直接的なマーカーです。PNHは、血栓症を含む様々な消耗性の症状と合併症を全身に発症し、その結果、臓器が損傷して早期死亡に至ることもあります^{4,5,6,7,8,9,10,11}。補体C5の阻害が不完全であると、ブレイクスルー溶血とそれに関連した重篤な合併症のリスクが高くなります^{12,13,14,15}。

独 Institute of Transfusion Medicine and the Institute for Clinical Transfusion Medicine and Immunogenetics, German Red Cross Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen and University Hospital Ulm の医長であり、本試験の治験責任医師兼筆頭著者である Hubert Schrezenmeier 教授（M.D.）は、次のように述べています。「ソリリス®では年に26回の点滴が必要であるのに対して、年にわずか6回または7回の点滴ですむユルトミリス®において、52週間にわたって一貫した有効性および安全性が確認されたことから、ユルトミリス®はPNH患者さんの新たな治療薬として極めて有望です。ユルトミリス®を投与したすべての患者さんで完全なC5阻害が持続し、不完全なC5阻害によるブレイクスルー

溶血（溶血発作）が生じなかったことは素晴らしいことです。PNH 症状の再発による悲惨な結果を軽減することができるかと期待しています。」

継続試験において最初からエルトミリスを投与された患者さん（初期エルトミリス投与群）では、52 週間にわたって完全な C5 阻害が持続し、不完全な C5 阻害によるブレイクスルー溶血は生じませんでした。最初の 26 週間にソリリスを投与された患者さん（初期ソリリス投与群）で、その間に不完全な C5 阻害が認められた患者さん全てにおいて、継続期間でエルトミリスに切り替えた後、完全な C5 阻害を達成しました。不完全な C5 阻害によるブレイクスルー溶血は、ソリリスを投与した最初の 26 週間では 6 パーセントに観察されましたが、エルトミリスに切り替えた後の 27～52 週で観察された患者さんはいませんでした¹。

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。「今後も引き続き、エルトミリスが PNH 患者さんの新たな標準治療薬となる可能性を裏付ける臨床的エビデンスの拡充を図っていきます。承認された初の PNH 治療薬であるソリリスは、かつては支持療法を受けるしかなかった患者さんにとって、画期的な治療薬でした。安全性が確立され、治療負担を軽減しつつ、溶血を抑制することができるエルトミリスにより、患者さんがさらに快適に暮らせるようになることを願っています。」

最も高頻度に観察された有害事象の発現頻度は、初期投与期間より継続期間で低く、エルトミリスの安全性プロファイルはソリリスと一致していました²。継続期間における治験薬投与下の有害事象で最も多く観察された有害事象は、上気道感染（初期エルトミリス投与群）および上咽頭炎（初期ソリリス投与群）でした。最も高頻度に観察された重篤な有害事象は発熱でした。初期ソリリス投与群の患者さん 1 名が肺がんで死亡しました（ソリリス投与との因果関係なし）。髄膜炎菌感染は観察されませんでした^{1,2}。

エルトミリスは、PNH を対象とした過去最大規模の第Ⅲ相臨床試験プログラムで検証されました。これまでに実施された PNH を対象としたエルトミリスの全臨床開発プログラムのデータは、800 人年以上の経験を表しています。

EHA で発表された追加データでは、患者さんがソリリスよりもエルトミリスを好んで選択する傾向にあることが示されています³。ソリリス投与中で状態が安定していた患者さんを対象としたエルトミリス第Ⅲ相継続試験のサブ研究から得られた結果によると¹⁶、ソリリスと比較して投与頻度が少ないこと、活動計画を立てられること、全般的な生活の質（QOL）、治療の受けやすさ、次回投与までの薬剤の効果などの理由により、ほぼすべての患者さん（93%）が、ソリリスよりエルトミリスを選択しました³。

また EHA では、国際 PNH レジストリの新たな結果も発表されました。これらのデータから、PNH および再生不良性貧血（AA）の患者さんにおいて、PNH クローンサイズが変化しても PNH における主要な血管系有害事象のリスクが高まることはなく¹⁷、ソリリスによる補体阻害が併用薬である免疫抑制剤の有効性を変化させることがないことも示唆されています¹⁸。

エルトミリスは、米国では成人の PNH 患者さんの治療薬として 2018 年 12 月 21 日に食品医薬品局（FDA）の承認を受けています。欧州委員会（EC）では、エルトミリスを成人の PNH 患者さんの治療薬として承認するよう推奨する欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CHMP）による勧告を

2019年4月26日から審査しており、通常は2ヵ月以内に最終決定が下されます。日本の厚生労働省（MHLW）は、ユルトミリスをPNH患者さんの治療薬として承認するよう推奨する医薬品医療機器総合機構（PMDA）医薬品専門部会（部会）の勧告を審査しており、6月後半に決定が下されると予測されています。^{注)}

注)：日本におけるユルトミリスの発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対する製造販売は6月18日に承認されました。

補体障害剤治療未経験の成人PNH患者を対象とした第Ⅲ相試験²の継続試験¹について

26週間の第Ⅲ相試験終了時に²、すべての患者さん（合計246名、125名はユルトミリス投与群、121名はソリリス投与群）に対し、ユルトミリスを8週ごとと最長2年間投与するという選択肢が提供されました。本継続試験の目的は、初期ユルトミリス投与群における有効性の持続、初期ソリリス投与群をユルトミリスに切り替えた後のユルトミリスの有効性、およびすべての患者さんにおけるユルトミリスの安全性を観察することです。合計243名の患者さん（初期ユルトミリス投与群124名、初期ソリリス投与群119名）がこの継続試験に参加しました。輸血回避およびLDH値の正常化の二つの主要評価項目と、ベースラインからのLDH値の変化率及びブレイクスルー溶血が生じた患者さんの割合の副次評価項目の結果が記述的に示されました。完全なC5障害の定義は、血漿中遊離C5濃度が0.5 µg/ml未満となることです¹。

PNH治療に対する患者の治療選択研究について³

ソリリスの投与を6ヵ月以上受けて臨床的に症状が安定している成人のPNH患者さんを対象とした26週間の第Ⅲ相試験終了時に¹⁶、すべての患者さん（195名）に対し、8週ごとのユルトミリス投与を最長2年間受けるという選択肢が提供されました。PNH治療に対する患者の治療選択研究には、継続試験からユルトミリスを少なくとも2回投与した患者さんを組み入れました。ある時点で、PNHに特徴的な11項目の患者治療選択質問票（PNH-PPQ[®]）を用いて、患者さんの治療に対する好みを評価しました。11項目の質問には、全体的な治療選択に関する質問1つ、治療の特性に基づいた選択に関する質問9つ、全体的な治療選択に関して最も重要な治療の特性に関する質問1つ、ソリリスの治療に関する質問4つ、並びにユルトミリスに関する同様の質問4つを含みます。参加した98名の患者さんのうち、8ヵ国（欧州連合、北米、及びオーストラリア）の95名が、試験実施計画書に従ってPNH-PPQに記入しました³。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）について

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、慢性かつ進行性・消耗性の、生命を脅かす恐れのある極めて稀な血液疾患で、免疫系の構成要素である補体系の制御不能な活性化により引き起こされる溶血（赤血球破壊）が特徴です^{3,4,15}。全ての人種、背景または年齢の男女に前触れもなく発症する可能性があり、平均発症年齢は30代初期です^{3,16}。PNHは気づかぬうちに進行することが多く、1～5年以上診断が遅れることがあります¹⁷。PNHの患者さんは、疲労、嚥下困難、息切れ、腹痛、勃起不全、褐色尿、貧血など多様な兆候や症状を経験します^{5,6,7,8,9,10,15}。慢性溶血による最も深刻な結果は、全身の血管に生じる血栓症で、これにより重要臓器が損傷され、早期死亡をもたらすことも

あります¹⁸。最初の血栓イベントが致命的となる場合もあります^{3,16,19}。輸血や抗凝固管理などのこれまでの支持療法では、PNH 患者さんの 25~30%が診断後 5 年から 10 年で死に至っていました^{20, 21}。ある種の溶血性貧血、骨髄不全、原因不明の静脈または動脈血栓を呈する患者さんは、PNH 発症のリスクが高い可能性があります^{15,22,23,24,25,26}。

ユルトミリスについて

ユルトミリスは、8 週間隔で投与される最初で唯一の長時間作用型抗補体 (C5) 抗体で、成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 患者さんの治療薬として米国で承認を受けています。ユルトミリスは、免疫系の一部である終末補体カスケードの C5 タンパク質を阻害することで作用します。終末補体カスケードの制御不能な活性化は、PNH、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性重症筋無力症 (MG)、抗アクアポリン 4 (AQP4) 自己抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) などの重度の超希少疾患に関与しています。欧州連合 (EU) の規制当局は成人の PNH 患者さんの治療薬として、また、日本の規制当局は PNH 患者さんの治療薬として、ユルトミリスの承認申請を現在審査中です。これまで補体阻害薬の治療経験がない患者さん¹¹、およびソリリス (エクリズマブ) の投与で状態が安定していた患者さん¹²を対象とした第Ⅲ相臨床試験では、11 の全ての評価項目において、8 週間隔で静脈内投与されたユルトミリスの有効性が、2 週間隔で静脈内投与したソリリスに対して非劣性を示しました。

成人の aHUS 患者さんを対象としてユルトミリスを 8 週間隔で静脈内投与した第Ⅲ相臨床試験では、その主要目的が達成されました。アレクシオンは、aHUS 患者さんの治療薬としてユルトミリスの承認を得るために、生物製剤承認一部変更申請 (sBLA) を米国食品医薬品局 (FDA) にすでに提出しており、2019 年後半には EU と日本で同様の申請を行う予定です。現在、小児および青少年の aHUS 患者さんを対象とした第Ⅲ相臨床試験においても、ユルトミリスによる 8 週間毎の静脈内投与の評価を行っています。また、全身型重症筋無力症 (gMG) の患者さんに対する治療の可能性を探るために、ユルトミリスを 8 週間毎に静脈内投与する第Ⅲ相試験を開始しており、NMOSD 患者さんを対象とした第Ⅲ相試験も開始する予定です。さらに、アレクシオンは PNH、aHUS および gMG の患者さんに対する治療の可能性を探るために、ユルトミリスを週 1 回皮下投与する第Ⅲ相試験を開始しました。

ユルトミリスは、米国および日本で PNH 患者さんの治療に対して、また米国では aHUS 患者さんの皮下投与治療に対して、希少疾病用医薬品指定 (ODD) を受けています。

米国でのユルトミリスの適応症

ユルトミリスはモノクローナル抗体と呼ばれる処方薬です。ユルトミリスは発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の成人患者さんの治療に使用されます。小児におけるユルトミリスの安全性および有効性については確立されていません。

米国でのユルトミリスの重要な安全性情報

ユルトミリスは免疫系に影響を及ぼす医薬品です。ユルトミリスは感染症と闘う免疫機能を低下する可能性があります。ユルトミリスは、重篤で生命を脅かす髄膜炎菌感染症発症の可能性を高めません。髄膜炎菌感染症は、早期発見と治療を行わなければ、急速に生命を脅かす恐れがあります。

髄膜炎菌ワクチン未接種の場合は、ユルトミリスの初回投与の少なくとも 2 週間前に髄膜炎菌ワクチンを接種する必要があります。主治医がユルトミリスによる緊急治療が必要だと判断した場合は、髄膜炎菌ワクチンの接種をできるだけ早く行う必要があります。ワクチン未接種でユルトミリスの緊急投与が必要な場合は、ワクチン接種と一緒に抗菌薬を 2 週間にわたって投与すべきです。

過去に髄膜炎菌ワクチンの接種を受けている場合は、ユルトミリスの初回投与前に追加接種した方がよいかもしれません。もし、悪心・嘔吐を伴う頭痛、首や背中のかたまりを伴う頭痛、発熱と発疹、インフルエンザ様の症状を伴う筋肉痛、頭痛と発熱、発熱、混乱、および眩しさなど、髄膜炎菌感染症の兆候や症状が見られたら、すぐに主治医に連絡するか救急治療を受けてください。

ユルトミリスは「ULTOMIRIS REMS」というプログラムを通じてのみ入手可能です。

ユルトミリスは、その他のタイプの重篤な感染症のリスクを高める可能性もあります。ユルトミリスの投与により、肺炎連鎖球菌やインフルエンザ菌に感染するリスクが高くなる可能性があります。人によっては、淋菌感染のリスクが高まる可能性もあります。淋菌感染のリスクや予防法、定期検査などについて知りたい場合は、医師に相談してください。感染の新たな兆候や症状が発生したら、すぐに医師に相談してください。

ユルトミリスの投与を受ける前に、感染や発熱、妊娠や妊娠の予定、授乳中または授乳の予定などを含め、全ての健康状態を医師に伝えてください。ユルトミリスの胎児に対する安全性は確立されていません。ユルトミリスが母乳に移行するかどうかは不明です。ユルトミリスの治療中および最終投与から8か月間は授乳を中止してください。

処方薬、OTC、ビタミン、ハーブのサプリメントなどを含め使用中の薬については全て医師に伝えてください。ユルトミリスが他の医薬品と相互作用を起こして、副作用が発生する恐れがあります。使用中の医薬品やワクチン接種について把握し、新たに医薬品を使用する場合は、医師や薬剤師に提示できるよう記録しておきましょう。

ユルトミリスの投与を中止する場合、医師は中止後少なくとも16週間、慎重に経過観察をする必要があります。ユルトミリスの投与を中止することで、PNHによる赤血球の破壊が起きる可能性があります。赤血球の破壊により、赤血球数の減少、疲労感、ヘモグロビン尿、腹痛（胃部）、血栓、息切れ、嚥下困難および男性機能不全などの症状や問題が生じる恐れがあります。

ユルトミリスは投与時反応などの重篤な副作用を起こす可能性があります。投与時反応は、ユルトミリスの点滴中に起きる可能性があります。ユルトミリスによる投与時反応の症状は、腰痛、点滴痛、失神などです。このような症状が見られたら、すぐに医師や看護師に伝えてください。また、点滴中に胸部痛、呼吸困難、息切れ、顔・舌・喉の腫れ、失神、意識喪失など別の症状が発生する場合がありますが、これらも重篤な投与時反応である可能性があります。主治医が必要に応じてこれらの症状の治療を行います。ユルトミリスの最も多い副作用は、上気道感染症と頭痛です。

詳細については、ユルトミリスの米国添付文書の全文およびメディケーションガイドをご覧ください。この文書には、重篤で生命を脅かす髄膜炎菌感染症／敗血症に関する枠組み警告の記載が含まれています。

ユルトミリス®の日本の添付文書は、http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/63994A3A1025_1_01/をご覧ください。

米国でのソリリス®の適応症

ソリリス®（エクリズマブ）は、モノクローナル抗体と呼ばれる処方箋医薬品です。ソリリスは、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）の患者さんに治療に使用されますソリリス

は、志賀毒素産生大腸菌由来溶血性尿毒症症候群（STEC-HUS）の患者さんの治療は適応としていません。小児のPNHまたはgMG患者さんにおけるソリリスの安全性および有効性については確立されていません。

米国でのソリリスの重要な安全性情報

ソリリスはモノクローナル抗体と呼ばれる処方薬です。ソリリスは発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんの治療に使用されます。ソリリスの小児のPNH患者さんにおける安全性および有効性は不明です。

ソリリスは免疫系に影響を及ぼす医薬品です。ソリリスは感染症と闘う免疫力を低下する可能性があります。ソリリスは、重篤で生命を脅かす髄膜炎菌感染症発症の可能性を高めます。髄膜炎菌感染症は、早期発見と治療を行わなければ、急速に生命を脅かし、死に至る恐れがあります。

髄膜炎菌ワクチン未接種の場合は、ソリリスの初回投与の少なくとも2週間前に髄膜炎菌ワクチンの接種を実施する必要があります。主治医がソリリスによる緊急治療が必要だと判断した場合は、髄膜炎菌ワクチンの接種をできるだけ早く行う必要があります。ワクチン未接種でソリリスの緊急投与が必要な場合は、ワクチン接種と一緒に抗菌薬を2週間にわたって投与すべきです。過去に髄膜炎菌ワクチンの接種を受けている場合は、ソリリスの初回投与前に追加接種した方がよいかもしれません。もし、悪心・嘔吐を伴う頭痛、頭痛と発熱、首や背中このわばりを伴う頭痛、発熱・発熱と発疹、混乱、インフルエンザ様の症状伴う筋肉痛、および眩しさなど、髄膜炎菌感染症の兆候や症状が見られたら、すぐに主治医に連絡するか救急治療を受けてください。

ソリリスは「SOLIRIS REMS」というプログラムを通じてのみ入手可能です。

ソリリスは、その他のタイプの重篤な感染症のリスクを高める可能性もあります。もしお子さんがソリリスの投与を受けている場合は、お子さんが肺炎連鎖球菌やインフルエンザ菌のワクチンを接種していることを確認してください。人によっては、重篤な淋菌感染のリスクが高まる可能性もあります。淋菌感染のリスクや予防法、定期検査などについて知りたい場合は、医師に相談してください。ソリリスの使用で特定の真菌感染症（アスペルギルス）が起きる可能性もあり、免疫機能が低下し、白血球数の減少が生じる可能性があります。

ソリリスの投与を受ける前に、感染や発熱、妊娠や妊娠の予定、授乳中または授乳の予定などを含めて全ての健康状態を医師に伝えてください。ソリリスの胎児に対する安全性は確立されていません。ソリリスが母乳に移行するかどうかは不明です。

処方薬、OTC、ビタミン、ハーブのサプリメントなどを含め使用中の薬については医師に全て伝えてください。ソリリスが他の医薬品と相互作用を起こして、副作用が発生する恐れがあります。

ソリリス投与の開始前に、推奨されている予防接種を全て受けていること、ソリリスの緊急投与が必要な場合は抗菌薬を2週間にわたって投与すること、ソリリスによる治療中は推奨されている予防接種を全て受けること、が重要です。使用中の医薬品やワクチン接種について把握し、新たに医薬品を使用する場合は、医師や薬剤師に提示できるよう記録しておきましょう。

PNHの患者さんがソリリスの投与を中止する場合、医師は中止後少なくとも8週間、慎重に経過観察をする必要があります。ソリリスの投与を中止することで、PNHによる赤血球の破壊が起きる可能性があります。赤血球の破壊により、赤血球数の減少、血小板数の減少、混乱、腎機能障害、血栓、呼

吸困難、胸部痛などの症状や問題が生じる恐れがあります。

aHUS の患者さんがソリリスの投与を中止する場合、医師は中止後少なくとも 12 週間、aHUS の症状悪化または異常な血栓に関連した問題（血栓性微小血管障害）の徴候がないかを慎重に経過観察する必要があります。異常な血栓により生じ得る症状や障害には、脳卒中、錯乱、痙攣発作、胸部痛（狭心症）、呼吸困難、腎障害、腕または下肢の腫脹、および血小板数減少などがあります。

ソリリスは重篤なアレルギー反応などの重篤な副作用を起こす可能性があります。重篤なアレルギー反応は、ソリリスの点滴中に起きる可能性があります。点滴中に胸部痛、呼吸困難、息切れ、顔・舌・喉の腫れ、失神や意識喪失などの症状が現れた場合は、すぐに医師または看護師に伝えてください。もしソリリスに対してアレルギー性の反応を示した場合、主治医はソリリスをゆっくり投与するか、ソリリスの投与を中止する必要があるかもしれません。ソリリスを PNH 患者さんに投与した時の最も一般的な副作用は、頭痛、鼻や喉の痛みまたは腫脹（鼻咽頭炎）、背部痛、悪心です。ソリリスを aHUS の患者さんに投与した時の最も一般的な副作用は、頭痛、下痢、高血圧、感冒（上気道感染）、腹痛、嘔吐、鼻咽頭部の疼痛または腫脹（上咽頭炎）、赤血球数低値（貧血）、咳嗽、脚または足の腫脹（末梢性浮腫）、悪心、尿路感染、発熱などがあります。gMG の患者さんにソリリスを投与した時の最も一般的な副作用には、筋肉および関節（筋骨格）痛などがあります。

詳細については、ソリリスの米国添付文書の全文およびメディケーションガイドをご覧ください。この文書には、重篤で生命を脅かす髄膜炎菌感染症に関する枠組み警告の記載が含まれています。

ソリリス®の日本の添付文書は、http://www.soliris.jp/common/pdf/tempu_bunsho.pdf をご覧ください。

アレクシオンについて

アレクシオンは、生活を変えるような革新的な治療薬を発見、開発、販売することで、希少疾患の患者さんと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、20 年以上にわたる補体領域のリーダーとして、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんに対する治療薬として承認された 2 つの補体阻害薬、ならびに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た補体阻害薬を開発し、製造販売しています。また、この補体阻害薬は現在、視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）に対して開発が進められています。アレクシオンはまた、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。更に、アレクシオンは現在、第二の補体阻害薬、ウィルソン病に対する銅結合剤、稀な免疫グロブリン G（IgG）介在性疾患に対する抗胎児性 Fc 受容体（FcRn）抗体などを中・後期の段階で開発しており、また軽鎖（AL）アミロイドーシスに対する抗胎児性 Fc 受容体（FcRn）抗体や、2 つ目の抗 FcRn 療法などを初期の段階で開発しています。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、腎臓、神経系、および代謝性疾患といった重点治療領域の開発にも重点をおいています。アレクシオンは、7 年連続でフォーブス誌の「世界で最も革新的な企業」にリストアップされています。アレクシオンはマサチューセッツ州ボストンを拠点とし、世界中にオフィスを有し、50 カ国以上の患者さんに貢献しています。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。

将来予測に関する記述

本プレスリリースにはアレクシオンの将来のイベントと今後の業績に関するリスクと不確実性に係る「将来予測に関する記述」が含まれており、それには、PNH 治療薬としてのユルトミリスの有効性

および安全性；第Ⅲ相継続試験のデータによりユルトミリスの一貫した有効性および安全性が確認されたこと；ソリリスでは年に26回の点滴が必要であるのに対して、ユルトミリスは年に6回または7回の点滴でよいことから、PNH患者さんの新たな治療薬として極めて有望であること；患者さんがソリリスよりユルトミリスを選び、ユルトミリスではソリリスに比べて患者さんの治療の負担が軽減されること；ユルトミリスがPNH患者さんの新しい標準治療となる可能性；PNHに対するユルトミリスの承認を含めた医薬品の承認に関するECの最終決定の見込み時期；特定の適応症のための治療に対するユルトミリスの規制当局への生物製剤承認一部変更申請および類似の申請を提出するというアレクシオンの将来プラン；ユルトミリスがgMGおよびNMOSDの患者さんの治療薬となる可能性；アレクシオンが、NMOSD患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を開始する予定であること；ユルトミリスが特定の管轄地域においてPNHの治療薬として承認される可能性に関して規制当局による審査および決定の予想されるタイミング；皮下投与を含め、追加適応症および患者集団におけるユルトミリスの評価および臨床試験の今後の計画；そして、PNHおよび他の疾患に対するユルトミリスの医学的ベネフィットの可能性に関する記述が含まれています。将来予測に関する記述は、アレクシオンの成果および計画を将来予測に関する記述によって期待されているものと実質的に異なるものにする、種々の要因の影響を受けます。それらには、PNH患者さん（および将来の適応症）に対してソリリスからユルトミリスへのタイムリーな変更を促すことができない；ソリリスに替わるものとして支払者、医師および患者さんによるオルトミリスの受け入れ；ユルトミリスが市場に受け入れられない、および／またはPNH患者さんの標準治療とならない、および／または患者さんと医師にPNHの標準治療と認められない；臨床試験で実証されたユルトミリスのベネフィット（安全性と有効性を含む）が、より広範な患者さんで認められない；FDAまたはほかの規制当局によりユルトミリスに何らかの承認後制約が課せられる；ユルトミリスがECまたは日本のMHLWによりPNHの治療薬として承認されない；ユルトミリスが規制当局によりPNH以外（aHUSを含む）の適応症の治療薬として承認されない；製品（PNHの治療薬としてのユルトミリスを含む）の販売承認に関する規制当局の審査および決定の遅延（予測されるかされないかを問わない）；今後の規制当局への製品および製品候補の承認申請を、適時に提出できないまたは提出することができない；安全性の問題、治験審査委員会（IRB）の決定、化学、製造、および管理（CMC）関連の問題、経費、早期の臨床試験の望ましくない結果などにより、今後の臨床試験を適時に開始できないまたは開始することができない；主要製品であるソリリスに売上げが依存している；バイオシミラーやその他製品による将来的な競合；研究の妥当性に関する規制当局の決定、製品の承認や販売上の重要な制約；候補製品の承認遅延や不承認；規制や予想される支出などによる上市遅延や発売できない可能性；当社の製品や製品候補の製造・供給の中断や不具合；FDAなどの規制当局が申し立てた事項への不十分な対応；早期臨床試験の結果が、後期臨床試験または大規模な臨床試験（または広範な患者集団の）結果に反映されず、承認取得を確認できない；臨床試験で製品の有効性、安全性、可能性が予想されない（或いは、臨床試験を適切に運営・管理できない）ために、試験中止や遅延、または、承認申請ができなくなったり、製品候補が承認されなくなったりする可能性；製品改良が経費または実行可能性により実行できなくなる可能性；他の製品候補の開発、ライセンス、買収または既存製品の適応追加における長期的成功の不確実性；PNH、aHUS、gMG、その他疾患におけるソリリス（および米国でのPNHにおけるユルトミリス）の現在の普及率が維持されない可能性；当社のファーマコビジランスおよび医薬品安全性報告プロセスの妥当性；データ、知的財産、所有権などの保護・適用の失敗および知的所有権のクレームや抗議に関連するリスクと不確実性（第三者からのアレクシオンに対するユルトミリスに関連した知的所有権訴訟および第三者から提出された当事者系レビューの請願を含む）；第三者支払者（政府機関を含む）が当社製品の使用に対して許容できる割合で、またはいかなる割合でも償還しない、または償還を継続しないリスク；利益享受の失敗および投資・提携・ライセンス・買収の可能性；不景気や政府・民間の保険規制や償還方式の変更などに起因する償還の遅れまたは減額；法律的手続き（アレクシオンやその製品に対する知的所有権訴訟を含む）や企業調査、政府調査（米国証券取引委員会[SEC]および米国司法省によるアレクシオンの調査を含む）を取り巻く不確実性；PNH、aHUS、

gMG、NMOSD、HPP、LAL-D やその他探求中の適応症の患者数に関する予測が不正確であるリスク；外国為替交換レートの変動リスク；会社の再構築による潜在的影響のリスク；Syntimmune などの企業買収や共同開発努力に関連したリスク；2019年3月31日を終了日とする期間のForm 10-Qのアレクシオン四半期報告書およびSECに対するその他の提出書類で開示したリスクなど、SECに対するアレクシオンの提出書類で随時開示するその他の多様なリスクを含みます。アレクシオンは、法律に基づき義務が生じた場合を除き、本プレスリリースの発表日後に発生した事象または状況を反映するために、この将来予測に関する記述を更新する義務を負うものではありません。

参考文献：

1. Schrezenmeier H, Kulasekararaj AG, Mitchell L et al. 24th Congress of the European Hematology Association (EHA), June 13-16, 2019 Amsterdam, Netherlands, oral presentation, June 15, 2019, abstract S863.
2. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Lee LWL et al. Blood. December 3, 2018;doi:10.1182/blood-2018-09-876136.
3. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A et al. 24th Congress of the European Hematology Association (EHA), June 13-16, 2019 Amsterdam, Netherlands, poster presentation, June 14, 2019, abstract PF734.
4. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Br J Haematol. 2007 May;137(3):181-92.
5. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. N Engl J Med. 1995 Nov 9;333(19):1253-8.
6. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Haematologica. 2014;99:922-929.
7. Brodsky RA. Blood Rev. 2008;22:65-74.
8. Weitz I, Meyers G, Lamy T, et al. Intern Med J. 2013;43:298-307.
9. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Int J Hematol. 2013;97:749-757.
10. Dacie JV, Lewis SM. Ser Haemat. 1972;5:3-23.
11. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Medicine (Baltimore) 2004 May;83(3):193-207
12. ULTOMIRIS® [package insert]. Boston: Alexion Pharmaceuticals Inc.; 2018
13. Nakayama H, Usuki K, Echizenet H, et al. Biol Pharm Bull. 2016;39:285-288.
14. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Blood. 2013;121(25):4985-4996.
15. Peffault de Latour R, Fremaux-Bacchi V, Porcher R, et al. Blood. 2015;125:775-783.
16. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al. Blood. doi:10.1182/blood-2018-09-876805.
17. Peffault de Latour r, Kulasekararaj AG, Larratt L et al. 24th Congress of the European Hematology Association (EHA), June 13-16, 2019 Amsterdam, Netherlands, poster presentation, June 15, 2019, abstract S865.
18. Hill A, Peffault de Latour R, Kulasekararaj AG 3 et al. 24th Congress of the European Hematology Association (EHA), June 13 2019 Amsterdam, Netherlands, poster presentation, June 15, 2019, abstract PS1117.
19. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Blood. 2005 Dec;106(12):3699-3709.
20. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Lancet. 1996;348:573-577.
21. Shammo JM, Mitchell RL, Ogborn K et al. Blood. 2015;126:3264.
22. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Blood. 2007 Dec;110(12):4123-8.
23. Hillmen P, Elebute MO, Kelly R, et al. Blood. 2007;110: Abstract 3678.
24. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Br J Haematol. 2013;162:62-73.
25. Loschi M, Porcher R, Barraco F, et al. Am J Hematol. 2016;91:366-370.
26. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78B:211-230.
27. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. Eur J Intern Med. 2010;21:260-267.
28. Morado M, Freire Sanders A, Colado E et al. Cytometry Part B (Clinical Cytometry). 2017;92B:361-370.
29. Sharma VR. Clin Adv Hematol Oncol. 2013;11(suppl 13):1-11.

「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