



プレスリリース（日本語訳）

2015年9月9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チェシャー）が2015年9月1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。

なお、本プレスリリースの対象とする製品は日本では承認されておられません。このため本抄訳では、製品の一般名を使用しています。

Sebelipase alfa があらゆる年齢のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL-D)患者さんの治療薬として欧州委員会から製造販売承認を取得

— 生命を脅かす代謝性超希少疾患である LAL-D 患者さんに対する
初の治療薬として承認 —

2015年9月1日、米国コネチカット州チェシャー--（ビジネスワイヤ）--アレクシオン・ファーマシューティカルズ（NASDAQ：ALXN）は本日、あらゆる年齢のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL-D) 患者さんに対する長期酵素補充療法として、sebelipase alfa が欧州委員会 (EC) より製造販売承認を取得したことを発表しました。革新的な酵素補充療法である sebelipase alfa は、複数の臓器に障害をもたらす早期死亡を引き起こす遺伝性、進行性および代謝性の超希少疾患である LAL-D の患者さんに対して、欧州連合 (EU) で初めて承認された治療薬です。アレクシオンは10月より、ドイツの患者さんに対して sebelipase alfa の提供を開始する見込みで、現在は欧州主要国ごとに規制当局との保険償還プロセスに着手しています。

Sebelipase alfa のピボタル試験で治験責任医師を務めた、パリのネッケル小児病院（Hôpital Necker-Enfants Malades）および IMAGINE 研究所（IMAGINE Institute）の Vassili Valayannopoulos M.D., Ph.D. は次のように述べています。「このたびの承認は、あらゆる年齢の患者さんに対して深刻な影響を及ぼす重篤な疾患である LAL-D 患者さんにとって、重要なマイルストーンです。臨床試験では、未治療の場合にほぼ確実に死亡に至っていたと考えられる乳児期 LAL-D 患者さんの 67% で、sebelipase alfa の投与により 12 カ月を超える生存が示されました。また、sebelipase alfa は小児および成人患者さんにおいても、生命を脅かす重篤な合併症につながる可能性のある肝障害のマーカーを低下し、肝臓の脂肪量を減少させました。」

LAL-D は遺伝性、慢性および進行性の代謝性疾患であり、患者さんは乳児、小児から成人まで幅広く、複数の臓器に障害をもたらし、早期死亡に至ることもあります。LAL-D 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る超希少疾患です。¹ LAL-D は多くの場合、生命を脅かす症状が急速に発現し、他の肝疾患と同様、多くの患者さんは重症化するまで無症候です。LAL-D の原因である遺伝子変異により、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、その他の組織にコレステロールエステルやトリグリセリドが慢性的に蓄積します。^{2,3}

アレクシオンの最高経営責任者であるデビッド・ハラールは次のように述べています。「あらゆる年齢の LAL-D 患者さんに対する治療薬として **sebelipase alfa** が欧州委員会より承認されたことで、この生命を脅かす深刻な超希少疾患を抱える欧州の乳児、小児から成人の患者さんに初の治療薬を提供することができるようになったことを嬉しく思います。効果的な治療法がないために、LAL-D 患者さんは肝障害などの深刻な病態や早期死亡のリスクにさらされています。この承認を可能にした臨床試験にご参加くださった治験責任医師、ならびに患者さんとそのご家族に対して感謝の意を表します。アレクシオンは現在、生活を一変させる治療薬である **sebelipase alfa** を LAL-D 患者さんに少しでも早くお届けするために、欧州各国の規制当局と保険償還のプロセスを進めています。」

Sebelipase alfa は LAL-D の根本的な原因に対処すべくデザインされた、極めて革新的な酵素補充療法です。**Sebelipase alfa** は欧州医薬品委員会 (CHMP) より迅速審査の指定を受けており、今回の EC による承認は、2015 年 6 月に CHMP が採択した承認勧告に続くもので、EU の全 28 加盟国とアイスランド、ノルウェー、リヒテンシュタインに適用されます。また、アメリカ食品医薬品局 (FDA) は乳児の LAL-D を適応として **sebelipase alfa** をブレイクスルー・セラピー (画期的治療薬) に指定し、**sebelipase alfa** の生物学的製剤承認申請 (BLA) の優先審査を受理しました^{注)}。さらに日本では、厚生労働省に新薬承認申請 (NDA) を提出しています。

注) アレクシオンは 9 月 4 日、FDA が **sebelipase alfa** の BLA の優先審査における処方せん薬ユーザーフィー法 (PDUFA) の審査期間を延長したことを発表しました。審査最終日は、当初の本年 9 月 8 日から 3 カ月延長となりました。アレクシオンは、FDA からの最近の要求に応じて、化学、製造および品質管理 (CMC) の追加情報を提出しました。この提出のタイミングにより、FDA は新たな情報のレビューに更なる時間を要するために PDUFA の審査終了日を延長しました。FDA からは追加の臨床データのリクエストはありません。

臨床データについて

EU での **sebelipase alfa** の承認は、乳児・小児・成人の LAL-D 患者さんを対象とした 2 本の臨床試験と非盲検延長試験から得た臨床データに基づいています。臨床試験において、**sebelipase alfa** による治療を受けた乳児期 LAL-D 患者さんでは 12 カ月を超える生存率 (67%、9 例中 6 例) に有意なベネフィットがみられたのに対し、未治療のヒストリカルコホートでは 21 例中 0 例でした。**sebelipase alfa** による治療を受けた乳児患者さんでは治療開始から数

週間以内に ALT および AST などの肝機能パラメータが改善し、体重が増加しました。また、小児・成人患者さんにおいて sebelipase alfa はプラセボと比較して ALT を正常化させ、肝臓の脂肪量およびその他の肝障害のマーカーを改善させたほか、LDL-C および HDL-C によって評価したところ、脂肪蓄積に著しい改善が確認されました。二重盲検期に sebelipase alfa の投与を受け、その後、非盲検延長期に進んだ患者さんでは、ALT 値の低下が維持され、LDL-C および HDL-C にさらなる改善が認められました。

臨床試験において認められたもっとも重篤な有害反応は、アナフィラキシーと一致する徴候および症状で、3%の患者さんにみられました。徴候および症状には、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、軽度眼瞼浮腫、鼻漏、重度呼吸困難、頻脈、頻呼吸、じんましんが含まれました。

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL 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。LAL-D 患者さんでは、遺伝子変異により LAL 酵素活性が低下するため、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。^{2,3}

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 ヶ月）がみられます。⁴ 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。⁵ 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。^{6,7}

Sebelipase alfa について

Sebelipase alfa は LAL-D の根本的な原因に対処すべくデザインされた、革新的な酵素補充療法です。Sebelipase alfa は肝臓を含む体内組織のライソゾーム内における基質の蓄積の減少を図り、それにより重要臓器への障害、早期死亡を防ぎます。

FDA は乳児の LAL-D を適応として sebelipase alfa をブレイクスルー・セラピー（画期的治療薬）に指定し、sebelipase alfa の BLA の優先審査を受理しました。さらに日本では、厚生労働省に NDA を提出しています。

重要な安全性情報

アナフィラキシーを含む過敏性反応が、sebelipase alfa による治療を受けた患者さんで報告されています。したがって、sebelipase alfa 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。重度の過敏性反応が現れた場合には、直ちに投与を中止し、適切な医学的処置を行う必要があります。投与中にアレルギー反応を起こした患者さんに再投与を行う場合は十分な注意が必要です。

臨床試験において認められたもっとも重篤な有害反応は、アナフィラキシーと一致する徴候および症状で、3%の患者さんにみられました。徴候および症状には、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、軽度眼瞼浮腫、鼻漏、重度呼吸困難、頻脈、頻呼吸、じんましんが含まれました。

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、致命的な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）および非定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ソリリス[®]（エクリズマブ）を開発し、製造販売しています。また、アレクシオンは、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）に対する Sebelipase alfa と低ホスファターゼ症（HPP）に対するストレンジック[®]（アスホターゼ アルファ）を含む最先端のグローバルな代謝性希少疾患フランチャイズも構築しています。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。補体阻害領域におけるグローバルリーダーとして、アレクシオンはその他の重篤な超希少疾患領域におけるソリリスの潜在的適応の評価など、広範なプラットフォーム全体において補体阻害薬ポートフォリオの強化と拡大を進めています。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.（英語）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、LAL欠損症（LAL-D）に対するsebelipase alfaの潜在的な医学的ベネフィットに関する記述など、将来予測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、諸要因による影響を受け、これらの要因により将来予測に関する記述がアレクシオンの結果および計画と異なる可能性があります。これらの要因として、LAL欠損症の治療薬としてのsebelipase alfaの上市に関する販売承認または重大な制限に関する規制当局の決定、LAL欠損症の治療薬としてのsebelipase alfaに対しての十分な製造能力の手配と商業インフラの確立の遅れ、臨床試験の結果からより広く多様な患者集団でのsebelipase alfaの安全性と有効性に関する結果が予測できない可能性、第三者の支払者（政府機関など）がsebelipase alfaの使用に

対して容認できる比率で償還金を支払わないかまったく支払わないリスク、*sebelipase alfa*を使用する患者数の推定と*sebelipase alfa*を使用する患者の疾病の自然史に関する所見が不正確なリスク、ならびに米国証券取引委員会にアレクシオンが提出した報告書の中で適時記載したさまざまなリスクなどがあります。このリスクにはアレクシオンの2015年6月30日に提出されたFrom 10-Q四半期報告書に記載したリスクに限定されません。アレクシオンは、法律に基づき義務が生じた場合を除き、この将来予測に関する記述を見直し、本プレスリリースの発表後に発生した事象または状況を反映する予定はありません。

参考文献：

1. 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/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>
2. Bernstein DL, et al. Chloesteryl 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.
3. 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.
4. Jones S et al. Severe and rapid disease course in the natural history of infants with lysosomal acid lipase deficiency. Mol Genet Metab. 2014 Feb;111(2):S57-58.
5. Data on file, Alexion.
6. Burton et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency - a Longitudinal Assessment of 48 Children and Adults. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 August 6.
doi:10.1097/MPG.0000000000000935
7. 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