



## プレスリリース（日本語訳）

2015年12月18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12月8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。

### セベリパーゼ アルファが、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 FDA から承認を取得

～セベリパーゼ アルファは、生命を脅かす代謝性超稀少疾患である  
LAL-D 患者さんに対する米国で初の治療薬として承認～

2015年12月8日、米国コネチカット州チェシャー---アレクシオン・ファーマシューティカルズ（NASDAQ: ALXN）は本日、米国食品医薬品局（FDA）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セベリパーゼ アルファ（米国での製品名：Kanuma™）を承認したことを発表しました。革新的な酵素補充療法であるセベリパーゼ アルファは、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稀少疾患である LAL-D の患者さんに対して、米国で初めて承認された治療薬です。

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。「LAL-D 患者さんの人生を大きく変える治療薬であるセベリパーゼ アルファがFDAから承認を受けたことを非常にうれしく思います。LAL-D は極めて稀な遺伝性代謝性疾患で、乳児では早期死亡に至ることもあり、また生存している患者さんにも複数の臓器に障害をもたらします。米国の添付文書に、乳児において生存率の向上、そして小児および大人の患者さんにおいて、ALTや肝臓の脂肪量など肝疾患の重要なマーカーの減少および脂質パラメータに有意な改善がみられたことについての記載がなされたことは喜ばしいことです。今回の承認により、深刻な生命を脅かす疾患を抱えるより多くの患者さんの人生を一変することのできる製品ポートフォリオが拡大し、当社の希少疾患における世界的なリーダーシップも強化されます。米国のLAL-D 患者さんとその主治医にこの画期的治療薬を早急にお届けできるのを心待ちにしています」

治験責任医師を務めた、米ノースウェスタン大学フェインバーグ医学部の小児科教授およびシカゴのアン&ロバート・H・ルーリー小児科病院（Professor of Pediatrics at the Northwestern

University Feinberg School of Medicine and Attending Physician at the Ann and Robert H. Lurie

Children's Hospital of Chicago) の主治医である Barbara K. Burton, M.D., は次のように述べています。「LAL-Dの根本原因を治療する初の承認薬をLAL-D患者さんが使用できることになり、とても嬉しく思います。治療薬がなければ、乳児のLAL-D患者さんは死亡し、小児および成人の患者さんでは複数の臓器に障害や早期死亡のリスクにさらされるということがほとんどです。臨床試験では、酵素補充療法を受けた乳児の患者さんの67%が月齢12ヵ月を超えて生存し、小児および成人の患者さんでは肝臓および脂質の異常に関連した複数の疾患に有意な改善がみられました」

LAL-D は、遺伝性、慢性および進行性の代謝性疾患であり、早期死亡や高い罹患率を伴います。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<sup>1</sup>。LAL-D 患者さんは多くの場合、生命を脅かす症状が急速に発現し、乳児の LAL-D 患者さんの場合は、治療をしなければ疾患が急速に進行し、数ヵ月もしないうちに死に至ります。さらに、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 酵素活性が低下または消失するため、血管壁、肝臓および他の臓器にコレステロールエステルとトリグリセリドが蓄積します<sup>2,3</sup>。

LAL-D 患者さんの支援グループ LAL Solace の理事である Brett Billmeyer 氏は次のように述べています。「LAL-D 患者さんは診断の遅れにより何年間も悩まされ、正しく診断されたとしてもこれまでは治療薬がなかったため、さらに悪化するだけでした。本日、セベリパーゼ アルファが FDA に承認され、LAL-D 患者さんとそのご家族に初めて承認された効果のある薬剤が提供されることを私たちは心から嬉しく思っています。この承認によって、この見落とされがちで深刻な疾患の認知が高まることを期待しています」

アレクシオンは現在、米国の患者さんにセベリパーゼ アルファを提供できるよう準備を進めており、2016 年 1 月の第 1 週には上市される予定です。アレクシオンの拡大アクセスプログラムは、米国でセベリパーゼ アルファが上市されるまで米国の LAL-D 患者さんに対して継続されます。

FDA はセベリパーゼ アルファを乳児の LAL-D を適応としてブレイクスルー・セラピー（画期的治療薬）に指定しており、優先審査に基づいて承認しました。今回の承認とともに、FDA は希少小児疾患優先審査バウチャーを発行しました。これは、本来ならば優先審査の対象とならない別の新薬の承認申請を行う時に優先審査を受けることができるものです。希少小児疾患優先審査バウチャーは、小児希少疾患の予防や治療のための新薬と生物製剤の開発を促進するためのプログラムです。セベリパーゼ アルファは欧州連合でも承認されており、日本においては現在承認申請中です。

## 臨床データ<sup>4</sup>

米国でのセベリパーゼ アルファの承認は、乳児・小児・成人の LAL-D 患者さんを対象とした 2 つの臨床試験と 1 つの非盲検延長試験から得られた臨床データに基づいています。臨床試験において、セベリパーゼ アルファによる治療を受けた乳児期の LAL-D 患者さんでは 12 ヶ月を超える生存率が 67% (9 例中 6 例) であったのに対し、未治療のヒストリカルコホートでの生存は 21 例中 0 例と、有意なベネフィットがみられました。LAL-D の小児および成人患者さん (4 ~58 歳) では、セベリパーゼ アルファはプラセボと比較して ALT 値および肝臓の脂肪量 (MRI で測定) についてベースラインからより大幅な減少が認められました。ALT 値の減少は概ね 2 週間以内にみられました。さらに、セベリパーゼ アルファはプラセボと比較して LDL-C、HDL-C、非 HDL-C、トリグリセリドなどの脂質パラメータに有意な改善が確認されました。これらの脂質パラメータは LAL-D における心血管疾患の罹患率および死亡率や肝疾患の進行に関連していますが、その臨床的意義はまだ確立されていません。ALT、LDL-C、HDL-C の継続的な改善は、セベリパーゼ アルファによる治療を受けた患者さんで最大 36 週間みられました。

乳児を対象とした臨床試験で認められた有害事象で頻度の高かったものは、下痢、嘔吐、発熱、鼻炎、貧血、咳嗽、鼻咽頭炎、じんましんでした。小児および成人を対象とした臨床試験で認められた有害事象で頻度の高かったものは、頭痛、発熱、口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、衰弱、便秘、悪心でした。

## 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。<sup>2,3</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、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ヵ月) がみられます。<sup>5</sup>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。<sup>6</sup>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。<sup>7,8</sup>

## セベリパーゼ アルファについて

セベリパーゼ アルファは、体内組織のライソゾーム内における基質の蓄積を減少することにより、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の向上、そして小児および大人の患者さんにおいて、ALT や肝臓の脂肪量の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ました。

セベリパーゼ アルファは米国と欧州連合で承認されています。日本では現在承認申請中です。

### **重要な安全性情報：**

#### **警告および使用上の注意**

アナフィラキシーを含む過敏性反応が、セベリパーゼ アルファによる治療を受けた患者さんで報告されています。臨床試験では、セベリパーゼ アルファによる治療を受けた 106 例中 3 例 (3%) にアナフィラキシーと一致する徴候と症状が認められました。これらの患者さんに反応がみられたのは静脈投与中で、徴候および症状は、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、眼瞼浮腫、鼻漏、重度呼吸困難、頻脈、頻呼吸、じんましんなどでした。アナフィラキシーが起きたのは、早い場合は 6 回目の静脈投与で、遅い場合は治療開始から 1 年後でした。

臨床試験では、セベリパーゼ アルファによる治療を受けた患者さんの 106 例中 21 例 (20%) —乳児患者さん 14 人例中 9 例 (64%)、4 歳以上の小児および成人患者さん 92 例中 12 例 (13%)—に、過敏性反応と一致する、または過敏性反応と関連すると思われる徴候および症状がみられました。2 人以上にみられた過敏性反応の徴候および症状は、腹痛、激越、発熱、悪寒、下痢、湿疹、浮腫、高血圧、易刺激性、喉頭水腫、悪心、蒼白、掻痒症、皮疹、嘔吐などでした。反応の大半は静脈投与中または静脈投与後 4 時間以内に発現しました。これらの臨床試験では、セベリパーゼ アルファの静脈投与前に日常的には前投与を行っていませんでした。

アナフィラキシーの可能性があるため、セベリパーゼ アルファ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。

卵または卵製品に対する過敏性反応：卵または卵製品に既知の全身性過敏性反応がある患者さんは、治療のリスクとベネフィットを検討してください。

#### **副作用**

頻度の高かった副作用は、生後 6 か月以内に疾患の急速な進行がみられた患者さん (≥30%) では、下痢、嘔吐、発熱、鼻炎、貧血、咳嗽、鼻咽頭炎、じんましんであり、小児および成人の患者さん (≥8%) では、頭痛、発熱、口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、無力症、便秘、悪心でした。

## 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ソリリス<sup>®</sup>（エクリズマブ）を開発し、製造販売しています。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エクリズマブ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。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）の患者さんの治療薬であるストレンジック<sup>®</sup>（アスホターゼ アルファ）とライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）に対するセベリパーゼ アルファ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)。（英語）をご覧ください。

## 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. Kanuma™ U.S. Prescribing Information, 2015.
5. Jones SA et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genetics in Medicine.* 27 August 2015. doi:10.1038/gim.2015.108.
6. Data on file, Alexion.
7. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;619-25. doi: 10.1097/MPG.0000000000000935.
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. 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](mailto:Info.Japan@alxn.com)