

2017年9月22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9月13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。

第Ⅲ相非盲検継続試験の中間解析、 難治性の全身型重症筋無力症患者さんに対する ソリリス®（エクリズマブ）の持続的なベネフィットを示す

米国神経筋・電気診断学会（AANEM）で新たに発表されたデータが
主要な REGAIN 試験の結果をさらに立証・拡大

2017年9月13日、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、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の難治性全身型重症筋無力症（gMG）患者さんの治療におけるソリリス®（エクリズマブ）の主要なプラセボ対照比較試験であるREGAIN試験の第Ⅲ相非盲検継続試験に対する中間解析結果を発表しました。新たに発表された結果では、ソリリスをさらに52週継続投与した患者さんにおいて、重症筋無力症に特化した様々な評価スケールで治療ベネフィットが継続するだけでなく、REGAIN試験の継続試験でプラセボからソリリスに切り替えた患者さんでは、52週の間迅速かつ有意で持続的な改善が認められました。ソリリスの安全性プロファイルは、REGAIN試験で観察されたものと一致していました。この結果はアリゾナ州フェニックスで開催された米国神経筋・電気診断学会（AANEM）で発表されました。

REGAIN 試験とその非盲検継続試験の治験責任医師で米国チャペルヒルにあるノースカロライナ大学神経学部（Department of Neurology at the University of North Carolina, Chapel Hill, USA）のジェームス・F・ハワード教授（James F. Howard, MD）は次のように述べています。「複数の治療法を尽くしてもなお、深刻な症状や合併症に苦しむ患者さんには治療が急務です。これらは REGAIN 試験の知見に基づいた新しい結果であり、ソリリスの治療により、日常生活動作を行う機能的能力や生活の質（QOL）の改善において、迅速かつ持続的なベネフィットが期待できます。」

今回発表された結果は、REGAIN 試験において26週間ソリリスを投与された患者さんで認められたベネフィットが、さらに52週間の継続試験で（合計78週間）4つの評価スケールのすべてにおいて維持されたことを示しています。REGAIN 試験でプラセボを投与され、継続試験でソリリスを投与された患者さんでは、1週間から4週間以内に有意な治療ベネフィットを認め、4つの評価スケールすべてにおいて52週間持続しました¹。

REGAIN 非盲検継続試験における治療ベネフィット¹

評価スケール	ソリリス		ソリリス/ソリリス		ソリリス/ソリリス		プラセボ		プラセボ/ソリリス		プラセボ/ソリリス	
	REGAIN – 26 週目 n=55-56		継続試験 – 26 週目 n=47-49		継続試験 – 52 週目 n=20		REGAIN – 26 週目 n=59		継続試験 – 26 週目 n=55-56		継続試験 – 52 週目 n=20	
MG-ADL	-4.4	[-5.6, -3.3]	-5.2	[-6.3, -4.2]	-4.4	[-6.0, -2.7]	-2.3	[-3.2, -1.5]	-4.9	[-5.8, -4.0]	-5.3	[-6.8 -3.7]
QMG	-5.0	[-6.4, -3.6]	-5.2	[-6.7, -3.6]	-4.5	[-6.7, -2.3]	-1.7	[-2.7, -0.6]	-4.8	[-6.4, -3.3]	-6.4	[-8.8 -4.0]
MGC	-8.4	[-10.7, -6.2]	-10.0	[-12.3, -7.8]	-8.8	[-11.9, -5.6]	-5.0	[-6.8, -3.2]	-10.0	[-12.0, -8.0]	-10.0	[-13.3, -6.7]
MG-QoL 15	-12.8	[-16.6, -9.0]	-15.2	[-19.0, -11.3]	-14.9	[-21.7, -8.1]	-5.4	[-7.8, -2.9]	-12.9	[-16.6, -9.1]	-16.2	[-21.3, -11.1]

任意の時点で REGAIN 試験登録時のベースラインと比較した平均スコアの減少（ベースラインから繰り返し測定）で評価した治療効果（継続試験に登録した患者に関するまとめ） [95%信頼区間]

MG-ADL – MG-Activities of Daily Living、日常生活動作を行う機能的能力に対する患者の報告による評価

QMG – Quantitative MG、医師による筋力に対する臨床評価

MGC – MG Composite、機能的能力および MG の徴候と症状に対する患者および医師の報告による評価

MG-QoL 15 – MG Quality of Life 15、MG に特有な QoL に対する患者の報告による評価

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。「この消耗性で進行性の慢性神経疾患に対する補体阻害薬の迅速かつ持続的なベネフィットについて立証する目的で行われている、この現在進行中の継続試験に、引き続き参加して下さっている患者さんと治験責任医師の皆さんに感謝します。」

難治性 gMG の患者さんは極めて稀であり²⁻⁵、MG に対する複数の治療を行っても、歩きづらい、話しづらい、飲み込みづらい、呼吸しづらいという症状があります。病気の増悪やクレーゼが起これば、入院や集中治療が必要となり、生命が脅かされる恐れもあります⁶⁻⁸。疾患の消耗性の症状および生命を脅かす恐れのある合併症には、免疫システムの一部である補体カスケードの慢性的で制御不能な活性化が大きく関与しています⁹⁻¹¹。

ソリリスは、抗 AChR 抗体陽性の難治性 gMG 患者さんに対する最初で唯一の補体阻害薬で、欧州連合 (EU) で承認された唯一の補体阻害薬です。日本では、ソリリスについて難治性の gMG に対する効能追加の承認申請を行っています。また、米国においては、抗 AChR 抗体陽性の難治性 gMG 患者さんの治療薬として、ソリリスの一部承認変更申請 (sBLA) を行っています。ソリリスは、日本では難治性 gMG の治療薬として、米国および EU では MG の治療薬として、希少疾病用医薬品指定を取得しています。

非盲検継続試験 (MG-302 試験) について

REGAIN 試験を終了した患者さんの 94% (125 名中 117 名) が非盲検継続試験に登録され、REGAIN 終了から 2 週間以内に、56 名が引き続きソリリスを投与され (ソリリス/ソリリス群)、61 名がプラセボからソリリスに変更されました (プラセボ/ソリリス群)。導入期の 4 週間は、REGAIN 試験での二重盲検のままとし、その後、全患者さんに 2 週間ごとのソリリス投与 (1200mg/回) による非盲検治療を継続しました。中間解析では、ソリリス/ソリリス群の 49 名とプラセボ/ソ

リリス群の 56 名の患者さんが 26 週目の評価を完了し、各群の 20 名が 52 週目の評価を完了しました。26 週目のスコアごとの患者数は、総スコアが未評価又はデータ不完全の場合に計算されないことから、それぞれわずかに異なる可能性があります。ベースラインからの反復測定によって、経時的なスコアの平均値を算出しました。

REGAIN (MG-301) 試験について

REGAIN (MG-301) 試験は、血清検査で抗 AChR 抗体陽性であることが確認され、MG と診断された難治性 gMG 患者さん 125 名を対象に、ソリリスを 26 週間投与した場合の有効性及び安全性について検討した、第 III 相の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験です。ソリリスまたはプラセボを初回用量 900g にて週 1 回 4 週間投与し、次いで 1 週間後に 1200mg で投与した後、引き続き 1200mg を 2 週間毎に投与する治療を行いました。有効性の主要評価項目として、ベースラインから 26 週までの MG-ADL 総スコアの変化量、さらに 3 つの副次評価項目として、ベースラインから 26 週までの QMG, MGC 及び MG-QoL15 の変化量を、Worst Rank 解析で評価しました。主要評価項目については、わずかの差で統計的有意性を示すことができませんでした ($p=0.0698$)。しかし、事前に規定した 22 の評価項目及び解析項目のうち 18 について、4 つの評価スケールで 0.05 未満の p 値を示す結果が示され、早期の持続的かつ実質的な応答が裏付けられました。安全性プロファイルは、PNH や aHUS の患者さんに対するソリリスの過去 10 年間の使用で報告されたものと一致していました。

REGAIN 試験 (MG-301) とその長期非盲検継続試験 (MG-302) の依頼者は、アレクシオンです。

難治性の全身型重症筋無力症について

抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性の難治性の全身型重症筋無力症 (gMG) の患者さんは、MG の中では稀であり^{2,4}、既存の治療法を行っても深刻な症状や合併症に苦しみ続けています^{2,3,12}。

重症筋無力症は慢性進行性の消耗性自己免疫性神経筋疾患で、年齢を問わず発症の可能性があります。40 歳以前の女性と 60 歳以降の男性に最も多く発症します^{6,7,13,14}。この疾患は一般的に眼球および眼瞼の動きをコントロールする眼筋の筋力低下から始まり、多くの場合重症化して頭部、頸部、体幹、四肢および呼吸筋の筋力低下など、gMG として知られる全身型へと進行します¹⁴。

gMG 患者さんの大部分は既存の治療法でコントロールが可能ですが、10~15%の患者さんは複数の治療に反応しない、または容認できない難治性と言われています。難治性の患者さんは、全身の著しい筋力低下が継続し、機能を制限するような深刻な症状に苦しみ続けています^{2,4,12}。難治性 gMG 患者さんは不明瞭な会話、息苦しさ、嚥下障害、複視や霧視、日常生活に支障を来すほどの疲労感、身動きに介助を要する状態、息切れ、そして呼吸不全を呈する可能性があります。合併症、増悪、筋無力症クレーゼが生じた場合、長期間の入院や集中治療室での治療が必要となり、生命を脅かす恐れもあります⁶⁻⁸。

抗 AChR 抗体陽性 MG の患者さんでは、神経筋接合部 (NMJ) の筋細胞上に存在する AChR に対す

る抗体が免疫系により産生されます^{6,7}。AChR は筋細胞に神経からの刺激を伝達する受容体で、抗体が結合すると補体カスケードが活性化され、NMJ の筋膜が徐々に破壊されます。その結果、神経筋伝達障害が引き起こされ筋肉が正常に機能しなくなります^{9-11,15}。

ソリリス® (エクリズマブ) について

ソリリス®は、免疫システムの一部である補体カスケードの終末部を阻害することで作用する、ファースト・イン・クラスの補体阻害薬です。補体カスケードの制御不能な活性化は、発作性夜間へモグロビン尿症 (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) 抗体陽性の難治性全身型重症筋無力症 (gMG) のような重篤な超希少疾患に関与しています。

ソリリスは米国、EU、日本およびその他の国々において PNH および aHUS 患者さんの最初で唯一の治療薬として、また EU では抗 AChR 抗体陽性の難治性 gMG 患者さんの最初で唯一の治療薬として承認されています。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。補体阻害における画期的な医療革新に対し、アレクシオンとソリリスは米ガリアン賞 (2008 年度ベストバイオテクノロジー医薬品) を受賞したほか、仏ガリアン賞 (2009 年度希少疾患用医薬品部門) を受賞するなど、製薬業界最高の栄誉を受けました。

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。アレクシオンは補体阻害におけるグローバルリーダーであり、発作性夜間へモグロビン尿症 (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 をご覧ください。

参考文献：

1. Howard JF, Wang JJ, O'Brien F, Mantegazza R and the REGAIN study group. Efficacy of eculizumab is maintained beyond 26 weeks in patients with AChR+ refractory generalized myasthenia gravis (gMG). Poster (abstract 211), annual meeting of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM), September 14, 2017.
2. Silvestri N, Wolfe G. Treatment-refractory myasthenia gravis. J. Clin Neuromuscul Dis. 2014;15(4):167-178.
3. Howard J. Targeting the Complement System in Refractory Myasthenia Gravis. Supplement to

Neurology Reviews. February 2016.

4. Suh J., Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients. *Yale J Biol Med.* 2013;86(2):255-260.
5. 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:32000R0141&qid=1421232987002&from=EN>. Accessed on June 26, 2017.
6. Howard JF, Barohn RJ, Cutter GR et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2013;48(1):76-84.
7. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Myasthenia Gravis Fact Sheet. Publication date May 2017. http://www.ninds.nih.gov/disorders/myasthenia_gravis/detail_myasthenia_gravis.htm.
8. Sathasivam S. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Progress in Neurology and Psychiatry.* January/February 2014.
9. Tüzün E, Huda R, Christadoss P. Complement and cytokine based therapeutic strategies in myasthenia gravis. *JAutoimmun.* 2011;37(2):136-143.
10. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev. Clin.Immunol.* 2012;8(5), 427-428.
11. Conti-Fine, et al. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006; 116:2843-2354.
12. Sanders DB, Wolfe, GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):419-25.
13. Huda R, Tüzün E, Christadoss P. Targeting complement system to treat myasthenia gravis. *Rev. Neurosci.* 2014; 25(4): 575–583.
14. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009-8(5): 475-490.
15. Buzzard, K. A., N. J. Meyer, T. A. Hardy, D. S. Riminton and S. W. Reddel. Induction intravenous cyclophosphamide followed by maintenance oral immunosuppression in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2015;52(2): 204-210.

《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