

2019年6月19日

報道関係各位

アレクシオンファーマ合同会社

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤 「ユルトミリス®点滴静注 300 mg」の製造販売承認を取得

---発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬として---

アレクシオンファーマ合同会社（本社：東京都渋谷区）は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬として、抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤「ユルトミリス®点滴静注 300mg」【一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）、以下：ユルトミリス】の製造販売承認を、6月18日付で厚生労働省より取得したことをお知らせいたします。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）抗体です。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、極めて稀で深刻な血液疾患で、国の指定難病です。治療しなければ、血栓症など様々な消耗性の症状と合併症を全身に引き起こす可能性があります。血栓症は、血管内で固まった血液が、体内を循環する血の流れを遅くしたり、あるいは止めることで起こります。重篤な血栓症は全身に発症する可能性があり、脳梗塞や心臓発作などの臓器障害を起こし、早期死亡に至ることもあります^{1,8}。PNHは、人種や年齢、性別にかかわらず、何の前触れもなく突然発症する可能性があり、平均発症年齢は30代前半です^{3,16}。PNHと認識されないまま1～5年以上診断が遅れることが多くあります¹⁷。

今回の承認は、Blood誌に掲載された2つの第Ⅲ相国際共同臨床試験の包括的な結果に基づいています。これらの試験には、補体阻害剤の治療経験がない患者さん¹¹またはソリス®【一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）】による治療で病状が安定していた患者さん¹²、合計441名が参加しました。その結果、全ての評価項目11項目において、8週間隔で投与されたユルトミリスの有効性では、2週間隔で投与されたソリス®に対する非劣性が検証されました。また、ユルトミリスの安全性プロファイルは、ソリス®と類似していることが示されました。さらに追加データでは、ユルトミリスが示した急速かつ完全なC5阻害は8週間の投与間隔を通して維持され¹³、また不完全なC5阻害によるブレイクスルー溶血（治療中の溶血発作）がユルトミリスの投与により消失したことが¹⁴示されました。これまでにPNH患者さんを対象として実施されたユルトミリスの全臨床開発プログラムのデータは、800人年以上の経験を有しています。

大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 講師の西村 純一先生は次のように述べています。「現在、発作性夜間ヘモグロビン尿症に苦しんでいる患者さんの中には、既に補体阻害剤で治療を行っているけれども治療を中断することなく活動の幅をさらに広げたい患者さん、そして、今まで補体阻害剤による治療を行ったことのない患者さんがいらっしゃいます。この双方の患者さんに対して、新たな薬剤が承認されたことを嬉しく思います。発作性夜間ヘモグロビン尿症は治療せずにおくと、深刻な結果を招きかねません。今回新たな治療薬が承認されたことで、患者さんの日常生活への負担が軽減され、より自分らしい豊かな生活を送ることができるようになればと願っています」

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}。PNHは、人種、性別、年齢にかかわらず、前触れもなく突然発症する可能性があり、平均発症年齢は30代前半です^{3,16}。PNHと認識されないまま1～5年以上診断が遅れることが多くあります¹⁷。PNHの患者さんは、疲労、嚥下困難、息切れ、腹痛、勃起不全、色の濃い尿（ヘモグロビン尿）、貧血など多様な徴候や症状を呈します^{5,6,7,8,9,10,15}。慢性的な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、早期死亡に至ることもあります¹⁸。また、初発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支持療法では、PNH患者さんの20～35%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ことが知られています^{15,22,23,24,25,26}。

ユルトミリス®（一般名：ラブリズマブ）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、2018年12月に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。

これまで補体阻害剤の治療経験がないPNH患者さん¹¹、およびソリリス（エクリズマブ）による治療で病状が安定していたPNH患者さん¹²を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験では、全ての評価項目11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では、2週間隔で静脈内投与したソリリスに対する非劣性が検証されました。

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、その主要目的を達成しました。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相臨床試験を開始しており、NMOSD患者さんを対象とした第Ⅲ相臨床試験も開始予定です。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相臨床試験を開始しました。

ユルトミリスは、日本および米国でPNH患者さんの治療を対象とし、また米国ではaHUS患者さんの皮下投与治療を対象として、希少疾病用医薬品指定（ODD）を受けています。

アレクシオンファーマ合同会社について

アレクシオンファーマ合同会社は、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）の日本法人です。アレクシオンは、生活を一変す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その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、本補体阻害薬は現在、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剤を有しています。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ALアミロイドーシスに対する抗FcRn抗体や、2つ目の抗FcRn治療薬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コアとなる治療領域の開発に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ファーマ合同会社に関する詳細については、www.alexionpharma.jpをご覧ください。

将来予想に関する記述

本プレスリリースには、将来予想に関する記述が含まれています。そうした記述には、ユルトミリスには、（日本のPNHの患者さんを含む）PNH患者さんの標準治療薬となる潜在力があるという信念；aHUSの患者さんに対する治療薬として、欧州連合と日本で2019年中に申請することを含め、規制当局に対する特定の製品および製品候補の承認申請を今後行うというアレクシオンの計画および時期；ユルトミリスの8週間ごとの静脈内投与がgMG患者さんにとって治療薬となる可能性があること；（NMOSDの患者さんに対して第Ⅲ相臨床試験を開始する予定も含め）今後の臨床試験や臨床研究についてのアレクシオンの計画、今後の臨床試験の開始時期、特定の臨床試験や臨床研究の結果がでると予想される時期；ユルトミリスの週一回皮下投与がPNH、aHUS、gMG患者さんにとって治療薬となりうる可能性；現行製品および（PNHの患者さんの治療薬としてのユルトミリスを含む）開発中や臨床試験中の製品の潜在的ベネフィットについての記載があります。将来予想に関する記述は、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、MHLWなどの規制当局がユルトミリスの上市後に何らかの規制を課する可能性；ユルトミリスなどの製品や製品候補がMHLW、FDA、EMAなどの規制当局から承認を得られなくなること；規制当局による審査や販売承認決定の遅延（予想された或いは想定外の）；当社の新製品や製品候補に対してタイムリーに申請ができない（または申請ができない）可能性；ユルトミリスなどの製品が患者さんや医師に受け入れられず、特定の適応症の標準治療とならないこと；安全性の問題や研究倫理審査委員会の決定、CMC関連の問題、経費不足や先行する試験の好ましくない結果により、将来の臨床試験をタイムリーかつ円滑に開始・完了できない可能性；主要製品であるソリリスに売上げが依存している；PNH患者さん（或いは何らかの将来の適応症）をソリリスからユルトミリスにタイミングよくスムーズに転換できない可能性；支払者、医師、患者さんがユルトミリスをソリリスの代替としてタイミングよくスムーズに受け入れない可能性；ユルトミリスの適切な価格；バイオシミラーや新製品との今後の競合（およびそれによって）ユルトミ

リスがある種の適応症に対して標準治療とならなくなること；当社の研究、販売承認、当社製品のマーケティングに関する材料制限の適切性に関する規制当局の判断；規制強化、経費増、などによる製品候補発売の遅延または失敗；当社の製品や製品候補の製造と供給における中断と失敗；製品や製品候補に関して MHLW、FDA などの規制当局から提起された課題への不十分な対応；早期段階の臨床試験の結果が最終結果や後期段階や、より大規模な（或いはより大規模な患者母集団におおる）臨床試験の結果を示さない、或いは当局による承認を保証するものでないこと；臨床試験の結果が当社製品の安全性、有効性、効力を示さない（もしくは当社が臨床試験を適切に管理・運営できていない）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；臨床試験の想定外の遅延；製品および製品候補の臨床試験や市販後に得られた追加的なデータや解析から想定外の懸念が発生すること；経費や実現性の問題で将来の製品の改善が不可能になること；当社製品の現在の普及率が維持されない可能性；当社のデータ、知的所有権、所有権などの保護・適用の失敗および知的所有権へのクレームや訴訟に関連するリスクと不確実性（ユルトミリスに関して第三者から提出された知的所有権訴訟を含む）；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；想定していた税制上の利点の実現しない可能性；当社が製品を販売している国の政府の債務履行能力に対する格付けの潜在的な落ち込みまたは主権国家の債務不履行；経済条件の悪化または政府・民間の保険者の規制および償還へのアプローチの変化に起因する償還の徴収または削減の遅滞；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などの法的手続きや企業調査、政府調査を取り巻く不確実性；PNH、aHUS、gMG、HPP、LAL-D やその他開発中の適応症の患者数が不正確であるリスク；外国為替交換レート変動リスク；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. With high disease activity defined as lactate dehydrogenase (LDH) levels (a direct marker of haemolysis) $\geq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) at screening along with the presence of one or more of the following PNH-related signs or symptoms within three months of screening: fatigue, haemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath (dyspnoea), anaemia (haemoglobin < 10 g/dL), history of a major adverse vascular event (including thrombosis), dysphagia, or erectile dysfunction, or history of packed red blood cell transfusion due to PNH.
2. With clinically stable defined as LDH levels $\leq 1.5 \times$ ULN.
3. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. *Br J Haematol*. 2007 May;137(3):181-92.
4. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. *N Engl J Med*. 1995 Nov 9;333(19):1253-8.
5. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. *Haematologica*. 2014;99:922-929.
6. Brodsky RA. *Blood Rev*. 2008; 22:65-74.
7. Weitz I, Meyers G, Lamy T, et al. *Intern Med J*. 2013;43:298-307.
8. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. *Int J Hematol*. 2013;97:749-757.
9. Dacie JV, Lewis SM. *Ser Haemat*. 1972; 5:3-23.
10. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. *Medicine (Baltimore)* 2004 May;83(3):193-207.
11. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Lee LWL et al. *Blood*. December 3, 2018; doi:10.1182/blood-2018-09-876136.
12. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al. *Blood*. December 3, 2018; doi:10.1182/blood-2018-09-876805
13. Peffault de Latour R, Brodsky RA, Ortiz S et al. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Diego, December 2, 2018; Session101:2330

14. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST et al. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Diego, December 3, 2018; Session 101:626
15. Parker C, Omine M, Richards S, et al. *Blood*. 2005 Dec;106(12):3699-3709.
16. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. *Lancet*. 1996;348:573-577.
17. Shammo JM, Mitchell RL, Ogborn K et al. *Blood*. 2015;126:3264.
18. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. *Blood*. 2007Dec;110(12):4123-8.
19. Hillmen P, Elebute MO, Kelly R, et al. *Blood*. 2007;110: Abstract 3678.
20. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.
21. Loschi M, Porcher R, Barraco F, et al. *Am J Hematol*. 2016;91:366-370.
22. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78B:211-230.
23. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. *Eur J Intern Med*. 2010;21:260-267.
24. Morado M, Freire Sanders A, Colado E et al. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*. 2017;92B:361-370.
25. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. *Blood*. 2013; 121:4985-4996.
26. 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