



## プレスリリース（日本語訳）

2019年5月10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4月26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。

### アレクシオン、成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH) 治療薬として、 ラブリズマブに対する CHMP の肯定的見解を取得

--ラブリズマブは、補体阻害薬の治療経験がない患者さんとソリリスから切り替えようとする患者さんの両方にとって、新たな標準治療薬となる可能性を有している--

2019年4月26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、欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CHMP）が、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）抗体であるラブリズマブ（遺伝子組換え）【一般名：以下、ラブリズマブ、米国における製品名：ULTOMIRIS®】の製造販売承認を推奨する肯定的見解を採択したことを発表しました。今回推奨された適応症は、高度な疾患活動性を示す臨床症状があり、溶血を伴う成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者さん<sup>1</sup>、ならびにソリリス®（エクリズマブ）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<sup>2</sup>に対する治療です。PNHは、深刻で極めて稀な補体介在性疾患で、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、臓器が損傷し早期死亡に至ることもあります<sup>3,4,5,6,7,8,9,10</sup>。

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。「この重要なマイルストーンは、欧州のPNH患者さんにラブリズマブをお届けするという当社の目標に私たちを一步近づけるものです。ラブリズマブによる急速かつ完全なC5阻害は8週間持続し、そのことで患者さんとご家族に意義のあるベネフィットをもたらすことができます。ラブリズマブの第Ⅲ相試験のデータ全般、およびソリリスでは年に26回の点滴がラブリズマブでは年に6回または7回の点滴で済むことを考えると、ラブリズマブは、PNH患者さんの新たな標準治療薬となる可能性があります。」

今回のCHMPの見解は、PNH患者さんを対象としてこれまでに実施された最大規模の第Ⅲ相プログラムである2つの第Ⅲ相試験の包括的な結果に基づくものです<sup>11,12</sup>。これらの試験には、これまで補体阻害薬で治療経験がない患者さん<sup>11</sup>またはソリリスの投与で状態が安定していた患者さん<sup>12</sup>の、合計440名を超える患者さんが参加しました。その結果、11の全ての評価項目において、8週間隔で投与されたラブリズマブの有効性が、2週間隔で投与したソリリスに対して非劣性を示しました。ラブリズマブの安全性プロファイルは、ソリリスと類似していました。最近発表された追加データによると、ラブリズマブが示した急速かつ完全なC5阻害は8週間にわたって維持され<sup>13</sup>、また不完全なC5阻害によるブレイクスルー溶血（溶血発作）がラブリズマブの投与により消失しました<sup>14</sup>。これまでにPNHを対象に実施されたラブリズマブの全臨床開発プログラムのデータは、750人年以上の経験を表しています。

CHMP の推奨は、今後、欧州委員会によって審査され、通常は 2 ヶ月以内に最終決定が下されます。米国では、ラブリズマブは成人の 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。日本の規制当局は現在、PNH 患者さんの治療薬としてラブリズマブの承認申請を審査中です。

### 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<sup>3,4,15</sup>。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<sup>3,16</sup>。PNH は気づかない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<sup>17</sup>。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<sup>5,6,7,8,9,10,15</sup>。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<sup>18</sup>。最初の血栓イベントが致命的となる場合もあります<sup>3,16,19</sup>。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<sup>20,21</sup>。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<sup>15,22,23,24,25,26</sup>。

### ラブリズマブについて

ラブリズマブは、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。ラブリズマブは、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、ラブリズマブ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<sup>11</sup>、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<sup>12</sup>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ラブリズマブの有効性が、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ラブリズマブを 8 週間隔で静脈内投与した第Ⅲ相臨床試験では、その主要評価項目が達成されました。アレクシオンは、aHUS 患者さんの治療薬としてラブリズマブ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、ラブリズマブによる 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、ラブリズマブを 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、ラブリズマブを週 1 回皮下投与する第Ⅲ相試験を開始しました。

ラブリズマブは、米国、EU 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。

## 米国でのラブリズマブの適応症

ラブリズマブはモノクローナル抗体と呼ばれる処方薬です。ラブリズマブ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。小児におけるラブリズマブの安全性および有効性については確立されていません。

## 米国でのラブリズマブの重要な安全性情報

ラブリズマブは免疫系に影響を及ぼす医薬品です。ラブリズマブは感染症と闘う免疫機能を低下する可能性があります。ラブリズマブは、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、急速に生命を脅かす恐れがあります。

髄膜炎菌ワクチン未接種の場合は、ラブリズマブ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。主治医がラブリズマブ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。ワクチン未接種でラブリズマブ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、ラブリズマブ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、首や背中中のこわばりを伴う頭痛、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。

ラブリズマブは「ULTOMIRIS REMS」というプログラムを通じてのみ入手可能です。

ラブリズマブは、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。ラブリズマブの投与により、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。

ラブリズマブ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。ラブリズマブの胎児に対する安全性は確立されていません。ラブリズマブが母乳に移行するかどうかは不明です。ラブリズマブ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。ラブリズマブ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。

ラブリズマブ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。ラブリズマブ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。

ラブリズマブ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、ラブリズマブの点滴中に起きる可能性があります。ラブリズマブ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。ラブリズマブ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、ラブリズマブ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。

### **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において C5 タンパク質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) 抗体陽性の重症筋無力症 (MG) のような重症な希少疾患ならびに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 患者さんの治療薬として承認されています。また米国では、抗 AChR 抗体陽性の成人の全身型重症筋無力症 (gMG) 患者さんの治療薬として、EU では抗 AChR 抗体陽性の成人の難治性 gMG 患者さんの最初で唯一の治療薬として、そして日本では免疫グロブリン大量静注療法または血液浄化療法による症状の管理が困難な抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者さん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。

ソリリスは、米国、EU、日本およびその他の国々において PNH の治療に対して、また米国、EU およびその他の国々では aHUS の治療に対して希少疾病用医薬品指定 (ODD) を取得しています。さらに、日本では難治性 gMG の治療、米国および EU では MG の治療に対して ODD を取得しています。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。

### **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。

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。

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](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コアとなる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](http://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、ラブリズマブが成人のPNH患者さんの治療薬として承認される可能性に関する欧州委員会の最終決定が2019年6月に期待されていること；アレクシオンが、EUのPNH患者さんにラブリズマブを届けることを目標としていること；ラブリズマブが、夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんの新しい標準治療となる可能性；PNHに対するラブリズマブの承認を含めた医薬品の承認に関する欧州委員会の最終決定の見込み時期；2019年後半に米国、欧州連合、日本で予定されている申請の時期を含む、特定の適応症のための治療に対するラブリズマブ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；ラブリズマブが全身型重症筋無力症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3相臨床試験を開始する予定であること；ラブリズマブがPNH患者とその家族に意味あるベネフィットを与えることができること；ラブリズマブ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；追加適応症および患者集団におけるラブリズマブ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ラブリズマブ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ラブリズマブ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；ラブリズマブ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ラブリズマブのベネフィット（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ラブリズマブに何らか

の承認後制約が課せられる；ラブリズマブが EMA または日本の規制当局により PNH の治療薬として承認されない；ラブリズマブが規制当局により PNH 以外の適応症の治療薬として承認されない；製品（PNH の治療薬としてのラブリズマブを含む）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、IRB の決定、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り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（ソリリスを含む）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、承認取得を確証できない；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 におけるラブリズマブ）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ラブリズマブ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. 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 ClinCytom*. 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