

2019年7月19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7月3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。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の成人患者さんを対象として ユルトミリス®（ラブリズムマブ）が欧州委員会から販売承認を取得

—ユルトミリスはPNHを適応として初めて承認された、隔月投与する長時間作用型補体阻害薬であり、患者さんの治療負担を軽減する—

—ユルトミリスは、補体阻害薬の治療経験がない患者さんとソリリス（エクリズムマブ）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7月3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、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）抗体であるユルトミリス®【一般名：ラブリズムマブ（遺伝子組換え）】を欧州委員会が承認したことを発表しました。ユルトミリスは、溶血を伴う高度な疾患活動性を示す臨床症状がある成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者さん、ならびにソリリス®（エクリズムマブ）の投与を6か月以上受けて臨床的に症状が安定している成人のPNH患者さんに対する治療薬です¹。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、極めて稀で深刻な疾患で、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らせたり、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^{2,9}。

ドイツにあるエッセン大学病院西ドイツ癌センター血液内科のアレクサンダー・ロート医師は次のように述べています。「ソリリスが承認されて10年以上経ちましたが、ユルトミリスはPNHの治療を一步大きく前進させるものとなります。これにより、有効性や安全性に関して妥協することなく年間の投与回数を大幅に減らすことができるため、PNH患者さんの生活の自由度も高くなります。このことは、これまでにPNHを対象として実施した最大規模の第Ⅲ相プログラムでも実証されています。」

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^{3,10}。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¹¹。

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。「アレクシオンの目標は、PNH やその他重篤な希少疾患の患者さんやご家族の生活をより良いものにしていくことです。ユルトミリスは、急速かつ完全な C5 阻害が 8 週間の投与と投与の合間をとおして持続し、ソリリスでは年に 26 回の点滴が 6 回または 7 回の点滴で済むことから、ユルトミリスは PNH 患者さんにとって新たな標準治療となるものと確信しています。ソリリスからユルトミリスへ順調に切替えることができたことを示す良好なデータが得られたことを、特に喜ばしく思います。」

欧州委員会による承認は、最近 *Blood* 誌に掲載された、PNH 患者さんを対象としてこれまでに実施された第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^{1,12,13}。これらの試験には、これまで補体阻害薬の治療経験がない患者さん¹⁴ またはソリリスの投与で状態が安定していた患者さん¹⁵ 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 の主要評価項目と副次評価項目の全てにおいて、8 週間隔で投与されたユルトミリスの有効性では、2 週間隔で投与したソリリスに対する非劣性が検証されました。ユルトミリス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、ユルトミリス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¹⁴、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）の発現はユルトミリスではありませんでした。¹⁵ これまでに PNH を対象に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。

米国食品医薬品局（FDA）は、2018 年 12 月 21 日に PNH の成人患者さんを対象としてユルトミリスを承認しました。また、日本の厚生労働省（MHLW）は、2019 年 6 月 18 日に PNH 患者さんの治療薬としてユルトミリスを承認しています。

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^{4,5,16}。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^{4,10}。PNH は気づかぬ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¹¹。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^{6-9,12,13}。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¹⁷。最初の血栓イベントが致命的となる場合もあります^{4,17,18}。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¹⁹。²⁰。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^{11,21-25}。

ユルトミリスについて

ユルトミリス（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）抗体です。EU において、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、ならびにソリリス®（エクリズマブ）の投与を 6 か月以上受けて臨床的に症状が安定している成人の PNH 患者さんに対する治療薬として承認されています。

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。これまで補体阻害薬の治療経験がない患者さん¹⁴、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¹⁵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ユルトミリスの有効性が、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、その主要目的が達成されました。米国食品医薬品局 (FDA) は、補体介在性の血栓性微小血管障害 (TMA) を抑制する非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 治療薬として、ユルトミリスの生物製剤承認一部変更申請 (sBLA) の優先審査を受理しました。2019年後半にはEUと日本で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、ユルトミリスを週1回皮下投与する第Ⅲ相試験を開始しました。

ユルトミリスは、米国および日本で 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。

米国でのユルトミリスの重要な安全性情報

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

髄膜炎菌ワクチン未接種の場合は、ユルトミ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を接種する必要があります。主治医がユルトミ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。ワクチン未接種でユルトミ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、ユルトミ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、首や背中の中を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。

ユルトミリスは、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。ユルトミリスの投与により、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。

ユルトミ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、全ての健康状態を医師に伝えてください。ユルトミリスの胎児に対する安全性は確立されていません。ユルトミリスが母乳に移行するかどうかは不明です。ユルトミリス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。ユルトミ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。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。

ユルトミリス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。ユルトミ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、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。

ユルトミリス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、ユルトミリスの点滴中に起きる可能性があります。ユルトミリス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。ユルトミリス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、ユルトミリスの米国添付文書の全文およびメデイ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。

ユルトミリス®の日本の添付文書は、http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/63994A3A1025_1_01/ をご覧ください。

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。終末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）、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の重症筋無力症（MG）および抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）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成人の **PNH** および成人と小児の **aHUS** 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。また米国では、抗 AChR 抗体陽性の成人の **gMG** 患者さんおよび抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の成人の **NMOSD** 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、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** の治療に対して、米国および EU では **MG** の治療に対して、また米国、EU、日本において **NMOSD** 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。

米国でのソリリスの重要な安全性情報

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、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、すぐに主治医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。

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 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、また軽鎖（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重点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も有し、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 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、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、補体阻害薬未治療のPNH患者さんとソリリス®（エクリズマブ）から切替える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；ユルトミリスを投与されたPNH患者さんがよりゆとりある生活を送ることができる可能性があるという期待、PNHおよび他の重篤な希少疾患の患者さんとご家族の生活を改善し続けるという会社目標、ユルトミリスは、急速かつ完全なC5阻害が8週間の投与と投与の合間をとおして持続し、ソリリスでは年に26回の点滴が6回または7回の点滴で済むことにより新たな標準治療薬となるであろうという会社の信念、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；ユルトミリスの週一回皮下投与がPNH、aHUS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、欧州委員会、EMA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欧州委員

会、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欧州委員会、EMA、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ける）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. ULTOMIRIS Summary of Product Characteristics. Alexion Pharmaceuticals.
2. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Br J Haematol. 2007 May;137(3):181-92.
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. N Engl J Med. 1995 Nov 9;333(19):1253-8.
4. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Haematologica.2014;99:922-929.
5. Brodsky RA. Blood Rev. 2008;22:65-74.
6. Weitz I, Meyers G, Lamy T, et al. Intern Med J. 2013;43:298-307.
7. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Int J Hematol.2013;97:749-757.
8. Dacie JV, Lewis SM. Ser Haemat. 1972;5:3-23.
9. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Medicine (Baltimore) 2004 May;83(3):193-207.

10. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Lancet. 1996;348:573-577.
11. Shammo JM, Mitchell RL, Ogborn K et al. Blood. 2015;126:3264.
12. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Lee LWL et al. Blood. December 3, 2018;doi:10.1182/blood-2018-09-876136.
13. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al. Blood. December 3, 2018;doi:10.1182/blood-2018-09-876805.
14. Peffault de Latour R, Brodsky RA, Ortiz S et al. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Diego, December 2, 2018;Session 101:2330.
15. 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.
16. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Blood. 2005 Dec;106(12):3699-3709.
17. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Blood. 2007 Dec;110(12):4123-8.
18. Hillmen P, Elebute MO, Kelly R, et al. Blood. 2007;110: Abstract 3678.
19. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Br J Haematol. 2013;162:62-73.
20. Loschi M, Porcher R, Barraco F, et al. Am J Hematol. 2016;91:366-370.
21. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al. Cytometry B Clin Cytom.2010;78B:211-230.
22. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. Eur J Intern Med. 2010;21:260-267.
23. Morado M, Freire Sanders A, Colado E et al. Cytometry Part B (Clinical Cytometry). 2017;92B:361-370.
24. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Blood. 2013;121:4985-4996.
25. Sharma VR. Clin Adv Hematol Oncol. 2013;11(suppl 13):1-11.1 Schrezenmeier H, Kulasekararaj AG, Mitchell

《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