



プレスリリース（日本語訳）

2015年6月
アレクシオンファーマ合同会社

アレクシオン・ファーマスーティカルズ（米国コネチカット州チェシャー）が発表しましたプレスリリースの日本語訳です。

アレクシオンのストレンジック™（アスホターゼ アルファ）と Kanuma™（セベリパーゼ アルファ）が CHMP から EU における承認勧告を取得

- CHMP は、小児期発症 HPP 患者さんの治療薬として
ストレンジックの販売承認を勧告-

- CHMP は、あらゆる年齢の LAL 欠損症患者さんの治療薬として
Kanuma の販売承認を勧告-

2015年6月26日、米国コネチカット州チェシャー（ビジネスワイヤ）のアレクシオン・ファーマスーティカルズ（NASDAQ：ALXN）は本日、欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CHMP）が、ストレンジック™（アスホターゼ アルファ）と Kanuma™（セベリパーゼ アルファ）について販売承認勧告を採択したことを発表しました。予定されるストレンジックの適応は、小児期発症低ホスファターゼ症（HPP）患者さんの骨症状の治療を目的とした長期酵素補充療法です。Kanumaの予定されている適応は、あらゆる年齢のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）患者さんにおける長期酵素補充療法です。今回のCHMPの承認勧告に基づき、欧州委員会の最終決定は2015年第3四半期となる見込みで、その決定後、アレクシオンは国ごとの保険償還プロセスに着手します。なお、2016年6月時点では、HPPおよびLAL-Dのいずれにも承認薬はありません。

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。「ストレンジックと Kanuma に対する今回の CHMP の承認勧告は、欧州で HPP と LAL-D を抱える小児・幼児・成人患者さんに治療薬をお届けするうえでの重要なマイルストーンです。いずれの治療薬もきわめて革新的な酵素補充療法であり、承認されれば、生命を脅かす代謝性超希少疾患である HPP と LAL-D における世界初の治療薬となります。」

HPP は遺伝性、進行性および代謝性の超希少疾患で、複数の身体器官に深刻な影響を及ぼし、



消耗性または致死的な合併症を引き起こします。HPPは骨石灰化不全を特徴とし、骨の破壊や変形のほか、重篤な筋力低下、けいれん発作、疼痛、および呼吸不全などの全身性合併症を生じ、乳児では早期死亡に至ることもあります¹⁻⁵。

LAL-Dも遺伝性、進行性および代謝性の超希少疾患であり、患者さんは乳児から成人まで幅広く、慢性的な脂肪蓄積により全身の身体器官に障害を生じ、時に早期死亡に至ることもあります。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酵素活性が低下するため、肝臓、血管壁などの組織に慢性的に脂質が蓄積します⁶。

ストレンジックに対するCHMPの見解

予定されるストレンジックの適応は、小児期発症低ホスファターゼ（HPP）患者さんの骨症状の治療を目的とした長期酵素補充療法です。HPPには、くる病／骨軟化症を含む骨症状、カルシウム・リン代謝の変化、成長および運動機能の障害、人工呼吸器を必要とする呼吸機能障害、ビタミンB6依存性けいれん発作が伴います。人工呼吸器を必要とする乳児期HPP患者さんが未治療のまましていると、死亡率が上昇します。臨床試験では、ストレンジック治療により、人工呼吸器を必要とする乳児の患者さんの71%が生存しており、現在も治療を継続しています。

CHMPの見解の概要（Summary of Opinion）に記載されている通り、ストレンジック治療には骨格構造の改善というベネフィットがあり、これらは関節のX線像、骨生検材料の組織像、明らかな巻き返的な身長増加によって示されました。CHMPのこのような見解の根拠となったのは、ピボタル試験である3つのプロスペクティブ試験とそれらの延長試験に登録した小児期発症HPP患者さん（新生児～66歳）68例の臨床データでした。

ロイヤル・マンチェスター小児病院（英国）のProf. Zulf Mughalは次のように述べています。「このたびのCHMPからの承認勧告により、現時点で承認薬のないHPPコミュニティにストレンジックをお届けできる日へまた一歩近づきました。小児期発症HPP患者さんを対象とした臨床試験において、ストレンジックは、骨石灰化、運動機能および成長に迅速かつ持続的な改善をもたらしました」

発現した有害事象で頻度の高かったものは、注射部位反応および投与時反応でした。これらの有害事象の大部分は、軽度から中等度でした。ストレンジックに対するCHMPの見解の概要は <http://www.emea.europa.eu>（英語）でご覧いただけます。

Kanumaに対するCHMPの見解

予定されているKanumaの適応は、あらゆる年齢のLAL-D患者さんにおける長期酵素補充療法



です。CHMPの見解の概要 (Summary of Opinion) に記載されている通り、Kanuma治療には、欠損している酵素の活性を補充することで、肝臓の脂肪量を減少させ、血中トランスアミンナーゼ値、低比重リポタンパク (LDL) コレステロール値、非高比重リポタンパク (HDL) コレステロール値、トリグリセリド値を減少させるというベネフィットがあります。さらに、乳児期LAL-D患者さんの12カ月を超える生存率 (67%) においても有意なベネフィットがみられました。

KanumaはCHMPによる迅速審査の対象となりました。CHMPの今回の見解の根拠となったのは、LAL-D患者さん84例 (乳児、小児、成人) を対象にKanuma治療を検討した4つの臨床試験のデータでした。

パリのネッケル小児病院 (Hôpital Necker-Enfants Malades) およびIMAGINE研究所 (IMAGINE Institute) で治験責任医師を務めたDr. Vassili Valayannopoulosは次のように述べています。「臨床試験で、Kanumaはプラセボと比較して乳児の全生存期間を有意に延長させ、小児・成人患者さんにおいてALTなどの肝障害のマーカーを正常化させました。また、Kanumaは成人・小児患者さんにおいて、肝臓の脂肪量の減少を含む、脂質異常症と肝障害のその他の疾患関連パラメータも著しく改善させました。本日のCHMPの承認勧告は、効果的な治療法がないために複数の身体器官への障害や早期死亡のリスクにさらされているLAL-D患者さんにとって、きわめて重要な前進です」

臨床試験においてみられたもっとも重篤な有害反応は、アナフィラキシーと一致する徴候および症状で、3%の患者さんにみられました。徴候および症状には、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、軽度眼瞼浮腫、鼻漏、重度呼吸困難、頻脈、頻呼吸、じんましんが含まれました。Kanumaに対するCHMPの見解の概要は <http://www.emea.europa.eu> (英語) でご覧いただけます。

低ホスファターゼ症 (HPP) について

HPPは、骨石灰化不全を特徴とする、極めて稀な慢性進行性の遺伝性代謝性疾患で骨の変形等の骨格異常の他、重篤な筋力低下、けいれん発作、および呼吸器不全といった全身性合併症を生じ、早期死亡に至ることもあります¹⁻⁵。

HPPは組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNSALP) と呼ばれる酵素の遺伝子コードの変異が原因で発症します^{1,2}。HPPにおける遺伝子異常はあらゆる年齢層の患者さんに影響を及ぼします¹。HPPは疾患が発症時の年齢によって分類され、乳児期発症および若年期発症HPPは18歳未満で発症した場合と定義されます。

HPPは、年齢を問わず、患者さんに深刻な影響を及ぼす可能性があります¹。自然経過観察試



験によると、生後6か月未満にHPPを発症した乳児の死亡率は高く、5歳時の全死亡率は73%と報告されています⁷。このような患者さんの死亡原因は主に呼吸不全です^{1,2,8}。青年期および成人期まで生存した患者さんの場合、長期的な臨床的続発症には、再発性および治癒しない骨折、筋力低下、疼痛ならびに車椅子、歩行器および杖などの歩行補助器が必要とされる運動機能の障害などがあります^{1,4}。

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL欠損症、LAL-D）について

LAL-Dは、早期死亡や高い罹患率に関連する、生命を脅かす重篤な疾患です。遺伝子変異によりLAL酵素の活性化を低下させる慢性疾患であり、それが、重要臓器や血管などの組織に脂質が著しく蓄積し、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、複数の身体器官への進行性の障害をもたらします^{6,9}。

LAL-Dはあらゆる年齢の患者さんに影響を及ぼし、幼年期から成人期にわたるまで、突発的かつ予想不可能な臨床的合併症が現れます。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¹⁰。ある自然経過観察試験によると、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、肝移植または死亡へ進行しています¹¹。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^{12,13}。

ストレンジック™（アスホターゼ アルファ）について

ストレンジック™（アスホターゼ アルファ）はHPPの根本的な原因であるアルカリホスファターゼ（ALP）の欠損を解消すべくデザインされた、ファースト・イン・クラス（画期的新薬）の酵素補充療法です。ストレンジック™による治療は、欠乏したALPの補充を通じて酵素基質濃度上昇と骨の石灰化障害を改善し、それにより重篤な骨格および全身性の重篤な病態と早期死亡を予防することを目的としています。

ストレンジック™は米国食品医薬品局（FDA）からブレイクスルーセラピー（画期的治療薬）の指定を受け、優先審査対象として生物製剤認可が受理されています。またストレンジック™は厚生労働省（MHLW）に新薬承認申請（NDA）を提出しています。

Kanuma™（セベリパーゼ アルファ）について

Kanuma™（セベリパーゼ アルファ）は、LAL-Dの根本的な原因を解消すべくデザインされた組換えヒトLAL酵素です。Kanuma™は、欠損しているLALを補充することにより、基質の蓄積の



減少および脂質代謝の向上を図り、それによって慢性的な脂質の蓄積、複数の身体器官への障害、早期死亡を防ぎます。

FDAは乳児のLAL-Dを適応としてKanuma™をブレイクスルー・セラピー（画期的治療薬）に指定し、Kanuma™の生物製剤認可（BLA）の優先審査を受理しました。さらに、厚生労働省に新薬承認申請（NDA）を提出しています。

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）と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ス®（エクリズマブ）を開発し、販売しています。また、アレクシオンは、開発後期段階の2品目である、低ホスファターゼ症（HPP）に対するストレンジック™およびリソソーム酸リパーゼ欠損症（LAL-d）に対するKanuma™（セベリパーゼ アルファ）の開発によって、最先端のグローバルな代謝性希少疾患フランチャイズも構築しています。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。補体阻害領域におけるグローバルリーダーとして、ソリス®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アレクシオンは進めています。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（英語）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、低ホスファターゼ症（HPP）に対するストレンジック™（アスホターゼ アルファ）およびLAL欠損症（LAL-D）に対するKanuma™（セベリパーゼ アルファ）の潜在的な医学的ベネフィットに関する記述など、将来予測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、諸要因による影響を受け、これらの要因により将来予測に関する記述がアレクシオンの結果および計画と異なる可能性があります。これらの要因として、HPPの治療薬としてのストレンジックおよびLAL欠損症の治療薬としてのKanumaの上市に関する販売承認または重大な制限に関する規制当局の決定、HPPの治療薬としてのストレンジックおよびLAL欠損症の治療薬としてのKanumaに対しての十分な製造能力の手配と商業インフラの確立の遅れ、臨床試験の結果からより広く多様な患者集団でのストレンジックおよびKanumaの安全性と有効性に関する結果が予測できない可能性、第三者の支払者（政府機関など）がストレンジックおよびKanumaの使用に対して（承認された場合）容認できる比率で償還金を支払わないかまったく支払わないリスク、ストレンジックおよびKanumaを使用する患者数の推定とストレンジック



およびKanumaを使用する患者の疾病の自然史に関する所見が不正確なリスク、ならびに米国証券取引委員会にアレクシオンが提出した報告書の中で適時記載したさまざまなリスクなどがあります。このリスクにはアレクシオンの2015年4月24日に提出された2015年3月31日を末日とするForm 10-K四半期報告書、およびアレクシオン子会社の旧名シナジーバ・バイオフーマが2015年4月31日に提出した2015年3月31日を末日とするForm 10-Q四半期報告書に記載したリスクに限定されません。アレクシオンは、法律に基づき義務が生じた場合を除き、この将来予測に関する記述を見直し、本プレスリリースの発表後に発生した事象または状況を反映する予定はありません。

参考文献：

1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(suppl 2):380-388.
2. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. *Principles of Bone Biology*. Vol 1. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598.
3. Whyte MP, Greenberg CR, Salman N, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012; 366(10):904-913.
4. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 1990; 65(1):130-131.
5. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T > C, p.M226T; c.1112C > T, p.T371I) of the tissue nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone.* 2007; 40(6):1655-1661.
6. Berstein DL, et al. Cholesteryl 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.
7. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, et al. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. Poster presented at the 2014 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, Vancouver, B.C., Canada, May 5, 2014. Abstract 752416.
8. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Hofmann C, et al. Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death. Poster presented at the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2014 Annual Meeting, Houston, September 14, 2014. Abstract 1097.
9. 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.
10. Jones S, et al. Poster presented at: Lysosomal Disease Network WORLD Symposium; February, 2014
 11. Data on file. Based on modelling using the subset of 31 patients (≥ 5 years) in Natural History Study LAL2-NH01 who had a liver biopsy performed during their medical care plus 1 patient without a biopsy who received a liver transplant; An important source of selection bias in this analysis is that patients who were selected by their clinician for liver biopsy would be expected to have more evidence of disease progression than the overall population of patients with CESD
 12. Quinn, A. et al. WORLD Symposium, February, 2014 13. 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.

Alexion:

Media

Irving Adler, 203-271-8210

Vice President, Corporate Communications

or

Kim Diamond, 203-439-9600

Executive Director, Corporate Communications

or

Investors

Elena Ridloff, CFA, 203-699-7722

Executive Director, Investor Relations

Source: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

News Provided by Acquire Media

《お問い合わせ》

アレクシオンファーマ合同会社

東京都渋谷区恵比寿一丁目 18 番 14 号 恵比寿ファーストスクエア

Info.Japan@alxn.com