

2019年2月6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1月28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、補体阻害薬による治療歴がない非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 患者さんを対象としたラブリズマブの第 III 相試験における トップラインの肯定的結果を発表

-- 試験は主要評価項目である血栓性微小血管障害 (TMA) の完全奏効を達成 --

-- 2019 年前半に米国、その後に欧州連合 (EU) および日本の規制当局へ申請予定 --

2019年1月28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、補体阻害薬による治療歴がない非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の患者さんを対象としたアレクシオンの長時間作用型 C5 補体阻害薬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™) の第 III 相試験において主要評価項目を達成したことを発表しました。26 週間の初期投与期間で、患者さんの 53.6% (95% CI [39.6%, 67.5%]) が血栓性微小血管障害 (TMA) の完全奏効を達成しました。ラブリズマブは補体 C5 タンパクを急速かつ完全に阻害し、その作用は 8 週間の投与間隔の間、持続しました。

主要評価項目である TMA 完全奏効は、血液学的正常化および腎機能の改善によって定義されています。ラブリズマブによる治療の結果は以下の通りです。

- 患者さんの 83.9% (95% CI [73.4%, 94.4%]) で血小板減少症を抑制 (血小板数の正常化により評価)
- 患者さんの 76.8% (95% CI [64.8%, 88.7%]) で溶血 (赤血球破壊) を抑制 [乳酸脱水素酵素 (LDH) 値の正常化により評価]
- 患者さんの 58.9% (95% CI [45.2%, 72.7%]) で腎機能が改善 (血清クレアチニン値のベースラインから 25%以上の改善により評価)。治験組み入れ時に透析を受けていた患者さんについては、透析終了後にベースラインを設定。

TMA 完全奏効の達成は、3 つの基準をすべて同時に 1 回以上満たす必要があり、かつ各基準を 28 日間以上連続で満たす必要があります。

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 患者さんを対象とした 2 つの大規模第 III 相臨床試験で観察された安全性プロファイルは一貫していました^{1,2}。

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。「aHUS 患者さんに対し臨床的に意味のあるベネフィットをラブリズマブが提供できることを示すデータが得られたことをとても嬉しく思います。この結果は、血液学的正常化および腎機能の改善によって定義される TMA の完全奏効という高いハードルをクリアしており、ラブリズマブが aHUS 患者さんにとって新しい標準治療になる可能性があることを確信させるものです。私たちは、米国、EU および日本の規制当局に対して aHUS を適応とするラブリズマブの承認申請をできるだけ早く行うよう準備を進めています」

非典型 HUS は、重要な臓器（特に腎臓）の進行性障害を引き起こし、腎不全および早期死亡に至る可能性のある極めて稀な重度の慢性疾患です。この疾患は、慢性的な制御不能な補体活性化により引き起こされる TMA (全身の微小血管における炎症および血栓) によって特徴づけられます^{3,4,5,6,7}。

オハイオ州立大学ウェクスナー医療センター（Ohio State University Wexner Medical Center）の血液専門医であり本試験の治験医師であるスペロ・カタランド（Spero Cataland）医師は、次のように述べています。「治療しなければ、たとえ支持療法を受けても、初めて aHUS の臨床症状が発症した際または臨床症状発症後の最初の 1 年で、多くの患者さんが末期腎不全または死に至る可能性があります。今回のデータならびに、血液学的正常化および透析離脱の可能性を含む腎機能の改善を、8 週間ごとの投与によってもたらすことができる効果的な新しい治療選択肢の可能性に対して、非常に大きな期待を寄せています」

この試験で最も多く報告された有害事象は、頭痛、下痢および嘔吐でした。最も多く報告された重篤な有害事象は肺炎および高血圧でした。極めて重篤な患者さんのうち 4 名が死亡に至り、いずれもラブリズマブによる治療との因果関係は関連なしと判断されました。終末補体阻害薬の既知のリスクである髄膜炎菌感染症は報告されませんでした。髄膜炎菌感染症のリスクを最小にするために、11 年以上にわたりソリリス[®]（エクリズマブ）に対して実施されている医薬品リスク管理計画に基づき、ラブリズマブに対する医薬品リスク管理計画が策定されました。

この第 III 相臨床試験の詳細な結果は、今後、学会で発表される予定です。現在、小児および青少年期の aHUS 患者さんを対象としたラブリズマブの第 III 相臨床試験が進められています。

ラブリズマブ aHUS-311 試験について

この第 III 相多施設共同単群国際試験は、補体阻害薬による治療歴がない 56 名の成人患者さん（18 歳以上）を対象として、ラブリズマブ静脈内投与の安全性と有効性を評価しました。試験は、最大 7 日間のスクリーニング期間、26 週間の初期評価期間および最大 2 年間の継続期間（進行中）によって構成されています。患者さんは、体重に基づく初回用量（40 kg 以上 60 kg 未満 = 2400 mg、60 kg 以上 100 kg 未満 = 2700 mg、100 kg 以上 = 3000 mg）の投与を Day 1 に受けた後、体重に基づく維

持用量(40 kg 以上 60 kg 未満 = 3000 mg、60 kg 以上 100 kg 未満 = 3300 mg、100 kg 以上 = 3600 mg)の投与を Day 15 およびその後 8 週間ごとに受けました。主要評価項目は、26 週間の初期評価期間中における TMA 完全奏効 [血小板数および乳酸脱水素酵素 (LDH) 値の正常化、ならびに血清クレアチニン値のベースラインから 25%以上の改善]と定義されました。治験組み入れ時に透析を受けていた患者さんについては、透析終了後にベースラインを設定しました。TMA 完全奏効の達成は、3 つの基準をすべて同時に 1 回以上満たす必要があり、かつ各基準を 28 日間以上連続で満たす必要があります。完全な C5 阻害は、遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満と定義しました。

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) について

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は、腎臓およびその他の重要な臓器の不可逆的損傷、突然または進行性の腎不全 (透析または移植を必要とする)、および早期死亡に至る可能性のある、慢性かつ進行性の極めて稀な消耗性疾患で、小児および成人のどちらにも発症します^{3,4,7,8}。aHUS は、免疫系の一部である補体の慢性的で制御不能な活性化によって引き起こされる全身の微小血管における炎症および血栓形成 [血栓性微小血管障害 (TMA)] を特徴とします^{3,4,5,6,7}。TMA は、血小板減少 (血小板減少症)、溶血 (赤血球破壊) に起因する溶血性貧血、および急性腎障害 (AKI) からなります^{5,7,9,10}。治療しなければ、支持療法 [血漿交換または血漿注入 (PE/PI)] を受けても、相当な割合の成人 (46%) および小児 (16%) の患者さんが、初めて aHUS の臨床症状が出た際に、末期腎不全 (ESRD) または死に至る可能性があります。治療しなければ、臨床症状発症後 1 年で、成人の 56%および小児の 29%が ESRD に進行または死亡する可能性があります¹¹。多くの合併症が補体カスケードを活性化すると知られている、または考えられており、患者さんには古典的 TMA の三主徴 (血小板減少症、溶血性貧血および腎障害) が必ずしも認められるわけではなく¹²、腎障害の重症度が低いこともあるため、aHUS の早期かつ慎重な診断が重要です¹³。aHUS は、検査によって同様な症状を伴う他の溶血性疾患 [志賀毒素産生性大腸菌によって引き起こされる HUS (STEC-HUS) および血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) など] と区別することが可能です⁷。

ラブリズマブについて

ラブリズマブ (米国での製品名 : ULTOMIRIS™、開発コード : ALXN1210) 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、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、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) 抗体陽性重症筋無力症 (MG) などの重篤な超希少疾患に関与しています。ラブリズマブは、米国では成人の PNH 患者さんの治療薬として承認されています。欧州連合 (EU) と日本の規制当局は、成人の PNH 患者さんの治療薬としてラブリズマブの承認申請を受理し、現在審査中です。これまで補体阻害薬の治療経験がない PNH 患者さん¹、およびソリリスの投与で状態が安定していた PNH 患者さん²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。また現在、補体阻

害薬の治療経験がない小児および青年期の aHUS 患者さんを対象とした第Ⅲ相臨床試験において、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。さらに、アレクシオンは PNH および aHUS 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相臨床試験の開始を計画しています。また、全身型重症筋無力症 (gMG) および視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) 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開発も開始する予定です。

ラブリズマブは、米国、EU および日本で PNH 患者さんの治療薬として、また米国では aHUS 患者さんの皮下投与治療薬として、希少疾病用医薬品指定 (ODD) を受けています。

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。

ラブリズマブの重要な安全性情報

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。ラブリズマブの小児における安全性および有効性については不明です。

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させ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、首や背中のかたまりを伴う頭痛、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 カ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に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 **infusion reaction** などの重篤な副作用を起こす可能性があります。**Infusion reaction** 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 **Infusion reaction** 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 **Infusion reaction** 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。

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。

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・後期の段階で開発を行っています。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 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、1995 年私募有価証券訴訟改正法でいう「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、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；ラブリズマブが、PNH の患者さんにご家族に意味のあるベネフィットを与えることができること；アレクシオンが、PNH の成人の治療薬としてラブリズマブの承認に対するレビューをタイムリーに進めるために特定の地域の規制当局と協働すること；アレクシオンが、PNH や非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の患者さんに対する治療薬としてラブリズマブの週一回皮下投与の第Ⅲ相臨床試験の開始を計画していること；アレクシオンが、全身型重症筋無力症（gMG）の治療薬としての可能性を探るために、ラブリズマブを 8 週毎に静脈内投与する開発を開始する予定であること；他の適応症の試験を将来計画していること；そして、PNH およびその他の適応症に対するラブリズマブの医学的な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、ラブリズマブが市場に受け入れられない、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 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；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；候補製品の承認遅延や不承認；規制や予想される支出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；臨床試験の予期せぬ遅延；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；当局による不許可や相手の実質的な変化などにより、予定されている買収を完了できない可能性；技術競争の激化により、買収や投資を完了できない可能性；PNH, aHUS, gMG, その他疾患におけるソリリス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（第三者からアレクシオンに対するラブリズムマブに関連し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；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, 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；2018年9月30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. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Lee LWL et al. [published online ahead of print, December 3, 2018]. Blood doi:10.1182/blood-2018-09-876136.
2. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al. [published online ahead of print December 3, 2018]. Blood. doi:10.1182/blood-2018-09-876805.
3. Laurence J. Clin Adv Hematol Oncol. 2012;10(17):1-12.
4. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. Nefrologia. 2013 Jan 18;33(1):27-45.
5. Sellier-Leclerc A-L, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA et al. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2392-2400.
6. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. Nat Rev D Nephrol. 2012;8:622-633.
7. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F et al. Kidney International. 2017;91:539-51
8. Hofer J, Rosales A, Fisher C and Giner T. Front Pediatr. 2014;2:97.
9. Caprioli J, Noris M, Brioschi S et al. Blood. 2006;108:1267-1279.
10. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Nephron Clin Pract. 2010;114:c219-c235.
11. Fakhouri F, Loirat C. Semin Hemtol. 2018;55(3):150-58.
12. Noris M and Remuzzi G. N Engl J Med. 2009;361(17):1676-87.
13. Cunningham JM, Wang J, Broome C. Blood. 2016;128(22):2543

《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