



プレスリリース（日本語訳）

2019年3月1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2月22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。

米国食品医薬品局がソリリス®の生物製剤承認一部変更申請を受理し、 視神経脊髄炎スペクトラム(NMOSD) 患者さんの治療薬として優先審査へ

審査終了目標日は2019年6月28日

欧州連合では申請中、日本では2019年第1四半期に申請予定

2019年2月22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、米国食品医薬品局（FDA）が、同社の初めてのC5補体阻害剤であるソリリス®【一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）】を抗アクアポリン4（AQP4）抗体を持つ視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）の患者さんへの使用に対して、生物製剤承認一部変更申請（sBLA）を受理したと発表しました。FDAは、このsBLAを優先審査することとし、処方せん薬ユーザーフィー法（PDUFA）に基づく審査終了目標日を2019年6月28日に設定しました。今回の申請は、抗アクアポリン4（AQP4）抗体を持つ患者さんに対する臨床試験であるPREVENT試験の包括的データに裏付けられています。

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。「視神経脊髄炎スペクトラムの再発が患者さんにもたらす影響は計り知れないものがあり、現在承認されている治療薬がないという現状を踏まえ、そのような患者さんにできるだけ早くソリリスをお届けできるよう全力で取り組みます。臨床試験のデータにより、ソリリスが有意な治療ベネフィットを提供し得るものだと信じています。そして、審査を迅速に進めるために、FDAに全面的に協力してまいります」

NMOSDは、中枢神経系に関与する、日常生活に障害をもたらす稀な補体関連性疾患であり、再発性であることを特徴としています。再発のたびに失明や麻痺を含む障害が段階的に蓄積され、時に早期死亡に至ります^{1,2,3}。NMOSD患者さん全体のうち、約4分の3が抗AQP4抗体を有しています^{4,5,6,7}。

欧州連合では2019年1月にソリリスのNMOSDに対する追加適応の申請が行われ、現在、欧州医薬品庁(EMA)が審査中です。さらに、日本においては、2019年第1四半期中の申請に向け準備を進めています。ソリリスは米国、EU、日本において、NMOSDの患者さんの治療に対して希少疾病用医薬品指定(ODD)を受けています。

視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) について

NMOSD は、中枢神経系 (CNS) に関与する、日常生活に障害をもたらす稀な補体関連性疾患です。NMOSD の患者さんは、予測不能で再発を伴い疾患が悪化するという経過を辿り、再発のたびに障害が蓄積し、早期死亡に至ることもあります。視神経炎は眼痛や失明を引き起こし、横断性脊髄炎は重度の筋力低下、運動障害、感覚及び運動神経障害、排便・排尿障害、麻痺、及び呼吸不全を引き起こすことがあります^{3,8,9}。相当数の患者さんが失明や麻痺といった重度の障害を永続的に有したり、または発症後 6 年 (75 ヶ月) 以内に死に至ります。具体的には、3 分の 1 の患者さん (34%) が永続的な運動機能障害を有し、約 4 分の 1 (23%) が車椅子依存となり、約 5 分の 1 (18%) が永続的な視覚障害を有し、約 10 分の 1 (9%) が死に至ります¹⁰。

患者全体のうち、約 4 分の 3 が抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体を有しており^{4,5,6,7}、抗 AQP4 抗体の検査は NMOSD の診断に利用されます。NMOSD は女性に多く認められ、多くは盛年時に発症します¹¹。現在、NMOSD に対して承認されている治療薬はありません。

NMOSD の患者さんでは、自己免疫系が、脳や脊髄の特定の細胞上に存在する、神経細胞の生存に不可欠なタンパク質である AQP4 に対し、自己抗体 (免疫グロブリン G[IgG]) を産生することがあります。この抗 AQP4 抗体の結合により、免疫系の別の部分の補体カスケードが活性化されます。抗 AQP4 抗体による補体活性化により中枢神経系の主要な細胞が破壊され、脱髄や神経細胞死をもたらします。それらは主に脊髄や視神経で起こり、最終的に失明や麻痺、時に死亡をもたらします^{12,13,14,15,16}。

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)、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 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 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 に対する治療として、また米国、EU およびその他の国々では aHUS に対する治療と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 に対する治療として、米国および EU では MG に対する治療として、また米国、EU、日本において NMOSD に対する治療として 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。

ソリリスのより詳細な情報については、ソリリスの米国添付文書の全文をご覧ください。この文書には、重篤な髄膜炎菌感染症のリスク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、首や背中のかわばりを伴う頭痛、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、将来予測に関する記述が含まれており、それには、ソリリスの視神経脊髄炎スペクトラム(MNOSD)に対する日本における承認申請および規制当局による承認（および申請のタイミング）、ソリリスを NMOSD 患者さんに対してできるだけ早く届けるという会社のコミットメント、

ソリリスの NMOSD に対する生物製剤承認一部変更申請の迅速審査を促すための FDA への協力に対する会社の将来計画、ソリリスが将来的に MNOSD の患者さんの治療薬として利用可能になること、ソリリスを投与している患者さんに対する再発現象の影響、そして、ソリリスが NMOSD 患者さんに重大な治療の有益性を与えるかもしれないこと、の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、経費の増大や製造の遅れ、または他の理由により、ソリリスの NMOSD に対する承認申請が、できなくなる（または予期せぬ遅延）、アレクシオンの製品が、ある適応症（NMOSD を含む）に対して期待されている患者さんへのベネフィットを提供できない可能性、バイオシミラーと新製品による将来的競合、申請書に含まれている適応症に対して、アレクシオンの製品の使用を規制当局が承認しない、より広範な患者さんにおけるアレクシオン製品の安全性および有効性の結果が臨床試験の結果により予測できない可能性（ソリリスの NMOSD 患者さんへの治療を含む）、規制当局が要求したソリリスの NMOSD に対する安全性および有効性に関する情報をタイムリーに提出できない（または、全く提供できない）、アレクシオンの製品がある適応症に対して患者さん（および供給者または第三者）に受け入れられない（価格またはその他の理由による）、ある製品のデリバリー・メカニズムに対する臨床試験が実施されない可能性（または安全性と有効性の結果がミートしない）、製品および候補製品が患者さんに投与された際に予期せぬ安全性の問題（重篤な合併症や副作用を含む）が生じること、新たな適応症に対して既存の製品のプログラムを適時にかつ費用効果的に開発できないこと（またはそのような新たな適応症において使用するための規制当局の承認を得られなかったこと）、NMOSD の競合薬や製品候補の上市。アレクシオンの研究の妥当性、マーケティングの承認、または当社の製品のマーケティングに対する重大な制限（またはそのような製品の適応）に関する規制当局の決定。アレクシオン製品および候補製品の製造および供給における遅延、中断、不具合が生じること、FDA および他の規制機関によって提起された問題への不十分な対応、アレクシオンのデータ、知的財産権および所有権、ならびに知的財産権の主張、訴訟および当社に対する異議申し立てに関連するリスクと不確実性を保護および執行することの失敗、アレクシオン製品の現在の普及率が維持されていない（または予想される将来の普及率を満たさない）可能性、アレクシオンの候補製品の臨床試験が遅延する可能性、アレクシオンのファーマコビジランスおよび薬剤安全性の報告プロセスの妥当性、第三者支払者（政府機関を含む）がアレクシオン製品（または提示された将来の製品）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続行しないリスク、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、会社による調査および政府による調査、訴訟手続きを取り巻く不確実性、予想される規制当局への申請が遅延するリスク、アレクシオンの製品が治療対象とする疾患の推定患者数が不正確であるリスク、2018 年 12 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. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neuro*. 2007;6(9):805-15.
2. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist*. 2007;13(1):2-11.
3. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10(1):55-66.
4. Cossburn M et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *European Journal of Neurology*. 2012;19: 655-659.

5. Flanagan EP et al. Epidemiology of Aquaporin-4 Autoimmunity and Neuromyelitis Optica Spectrum. *AnnNeurol*. 2016;79:775–783.
6. Cabrera-Gomez JA et al. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol*. 2009 256:35–44
7. Miyamoto K et al. Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Month*. 2018 Vol 0 No 0.
8. Tuzun E, Kurtuncu M, Turkoglu R, et al. Enhanced complement consumption in neuromyelitis optica and Behcet's disease patients. *J Neuroimmunol*. 2011;233(1-2):211-5.
9. Kuroda H, Fujihara K, Takano R, et al. Increase of complement fragment C5a in cerebrospinal fluid during exacerbation of neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2013;254(1-2):178-82.
10. Kitley J. et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012; 135: 1834-1849.
11. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica. *Int MS J*. 2006;13(2):42–50.
12. Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neuro*. 2010;6:383-92.
13. Hinson SR, Romero MF, Popescu BFG, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Nat Acad Sci*. 2012;109(4):1245-50.
14. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;69:2221-31.
15. Verkman, A.S. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med*. 2012;63:303-316.
16. Papadopoulos, M.C. et al. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nature Rev Neurol*. 2014;10:493-506.

《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