

2011年6月

アレクシオン ファーマ

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

## 非典型的溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者対象の

### ソリリス®（エクリズマブ）第 II 相試験の最終データを発表

#### *aHUS 小児患者のレトロスペクティブ試験の臨床データを発表 欧州血液学会議（EHA Congress）*

2011年6月11日—アレクシオン・ファーマスーティカルズ社（米国コネチカット州チェシャー）は本日、非典型的溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者さんの治療としてソリリス®（エクリズマブ）を投与した第 II 相試験 2 試験の最終データを発表しました。これらは、(i) 血漿交換及び血漿輸注に抵抗性でエクリズマブ投与を受けた患者さん対象の試験、及び (ii) 長期の血漿交換/血漿輸注を受けた後にエクリズマブ投与を行った患者さん対象の試験です。過去に報告されたデータ同様、この両試験も主要評価項目及び重要な副次評価項目の目標を達成し、かつ、高い臨床的・統計学的有意性を示しました。またこれらの試験とは別に研究者らは、aHUS 小児患者さんにエクリズマブを投与したレトロスペクティブな臨床試験の初期の結果を報告しました。これら 3 試験の結果は、ロンドンで開かれた第 16 回欧州血液学会議（EHA）で報告されました。

aHUS は生涯続くきわめて希少な遺伝性疾患で、補体活性化が慢性的にコントロールできなくなり全身の微小血管に血液凝固が生じる結果（血栓性微小血管症すなわち TMA）、腎不全、脳卒中、心臓発作を引き起こし、死に至ります<sup>1,2,3</sup>。aHUS 患者さんの約 60%は診断から 1 年以内に透析や腎移植を必要とするか、または死に至ります<sup>4</sup>。アレクシオンは米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）に、aHUS 患者さんの治療薬として、画期的な終末補体阻害剤であるエクリズマブの販売承認申請をいたしました。

アレクシオン最高経営責任者（CEO）のレオナルド・ベル、M.D は、次のように述べています。「これらの主要な臨床試験の最終データは、エクリズマブによる補体阻害療法が aHUS

の臨床経過を改善する可能性を示しました。治験医師らは、TMA の大幅な抑制により、エクリズマブが試験参加患者さんの腎機能を改善し、透析などの治療介入の必要性を減らし、生活の質（QOL）を継続的に改善することを実証しました。私たちは規制当局及び aHUS Community との緊密な連携作業を継続し、このきわめて希少で重篤な、致命的疾患を患う患者さんに安全で有効な治療選択肢を提供することをめざします。」

### 血漿交換/血漿輸注に抵抗性の aHUS 症例

本日のポスターセッションで、研究者らは、血漿交換/血漿輸注に抵抗性又は非忍容性でエクリズマブ投与を受けた成人及び青少年の患者さん 17 例を対象としたエクリズマブ第 II 相試験の最終データを発表しました<sup>7</sup>。患者さん 15 例が 26 週間エクリズマブ投与を受け、2 例が試験を完了しませんでした。この 2 例も解析対象に含まれました。本試験患者さんの診断からスクリーニング時点までの aHUS 罹患期間の中央値が 10 ヶ月であった点が注目されます（範囲：1～236）。

本試験は主要評価項目及び重要な副次評価項目の目標を達成し、かつ、高い臨床的・統計学的有意性を示しており、本結果は 2010 年の米国腎臓学会年次総会で報告されたデータと一致するものでした。主要評価項目である血小板数のベースラインからの変化は、26 週を通して点推定値で  $73 \times 10^9/L$  まで増加を示しました（ $p=0.0001$ ）。ベースライン時に血小板数異常を示した患者さん 15 例中 13 例（87%）の値が正常化し、プロトコールに適合した対象集団の患者さんの 100%が正常な血小板数に達しました。

副次評価項目では、患者さん 15 例（登録症例総数の 88%、プロトコールに適合した対象集団の 100%）が「TMA イベントフリー（血小板数が安定又は増加、血漿交換/血漿輸注なし、新たな透析導入なしの週が 12 週以上連続）」を達成しました。TMA 介入率（血漿交換/血漿輸注/透析）の中央値は患者さん 1 人当たりで 1 日当たり 0.88 件から 0 件に減少しました（ $p<0.0001$ ）。透析患者さん 5 例中 4 例が透析不要となり、10 例（59%；95%信頼区間 33～82）が、CKD ステージ 1 段階以上の改善を維持しました。患者さん 17 例中 8 例（47%；95%信頼区間 23～82）が  $15 \text{ mL/分}/1.73 \text{ m}^2$  以上の腎機能改善を認めました。健康関連 QOL（HRQoL）の改善度は統計学的有意性が高く、患者さんの 80%が臨床的に有意なベネフィットを得ました。HRQoL のベースラインからエクリズマブ投与第 26 週までの平均変化量は  $0.29 \pm 0.28$  でした（ $p<0.002$ ）。本試験でのエクリズマブの忍容性は良好でした。最も頻度が高かった有害事象は、頭痛、貧血及び下痢でした（一般に重症度は軽度から中等度）。現在、延長試験が実施されています。

## 長期の血漿交換/血漿輸注を受けた症例

本で行われた別のポスター発表で、研究者らは、長期の血漿交換/血漿輸注を受けていた aHUS 患者さんを対象としたソリリス®第 II 相試験の最終データを発表しました<sup>5</sup>。この 26 週間試験では、患者さん 20 例が 8 週間の観察期間中血漿交換/血漿輸注を継続し、その後血漿交換/血漿輸注を中止して、エクリズマブ投与を開始しました。この試験の患者さんは長期に腎不全を患い、エクリズマブの治療介入を遅い時期に開始し、診断からスクリーニング時点までの aHUS 罹患期間の中央値は 48 ヶ月（範囲；0.66~286）であった点が注目されます。本試験では患者さんの 80%が主要評価項目である「TMA イベントフリー（血小板数が安定、血漿交換/血漿輸注なし、新たな透析導入なしの週が 12 週以上連続）」を達成しました。

重要な副次評価項目も達成され、高い臨床的・統計学的有意性を示しました。すなわち、患者さん 20 例中 18 例（90%）の血小板数が正常化し、ベースライン時に血小板数が正常であった全ての患者さん（20 例中 17 例）は血漿交換/血漿輸注を中止してエクリズマブ投与を開始した後もその値を維持しました。TMA 介入率（患者さん 1 人当たりで 1 日当たりの血漿交換/血漿輸注件数及び新たな透析導入件数）の中央値は 0.23 件から 0 件に減少しました（ $p < 0.0001$ ）。20 例中 7 例（35%；95%信頼区間 15~59）が、慢性腎疾患（CKD）ステージの 1 段階以上の改善を維持しました。エクリズマブ投与期間中、全ての患者さん（100%）が血漿交換/血漿輸注を中止し、新たな透析を必要としませんでした。

さらに、エクリズマブ投与は QOL を有意に改善し、患者さんの 73%が臨床的に有意なベネフィットを得ました。ベースラインから第 26 週までの平均変化量は、 $0.11 \pm 0.19$  でした（ $p < 0.002$ ）。本試験の患者さんにおいてエクリズマブの忍容性は良好でした。最も頻度の高かった有害事象は、下痢、頭痛、高血圧及び悪心でした（一般に重症度は軽度から中等度）。

パリ、Robert Debre 病院小児腎臓内科の Chantal Loirat, M.D はこう述べています。「本日発表されたデータにより、エクリズマブが TMA（aHUS 患者さんの生命を脅かす事象の根本原因）に対し高い効果を有し、エクリズマブ投与により血漿交換が恒久的に中止され、これらの患者さんの腎機能及び他の重要な測定項目に有意な改善がもたらされることが追認されました。」

## 小児患者

2011年6月10日のポスターセッションで、研究者らは初めて、2007年から2009年のプロスペクティブな臨床試験以外に1回以上のエクリズマブ投与を受けたaHUS小児患者さん15例のレトロスペクティブ臨床試験のデータを発表しました<sup>6</sup>。全ての患者さんが12歳未満でした（2歳未満が5例、2～4歳が3例、5～11歳が7例）。

解析結果から、エクリズマブ投与によりaHUS小児患者さんのTMAが有意に抑制され、93%（14/15例）の血小板数が正常化し、73%（11/15例）の患者さんがTMAイベントフリーを達成しました。重要なのは、患者さんの53%がエクリズマブ投与により腎機能の改善を示したことです。さらに、エクリズマブ投与前30日以内に透析を必要としていた患者さん6例中4例が、エクリズマブ投与期間中透析を必要としませんでした。小児の全年齢群間でエクリズマブの有効性は類似していました。最も頻度が高かった有害事象は、発熱、上気道感染、下痢及び咳嗽です。本小児集団の結果は、成人及び青少年の患者さんを対象とした治験の結果と一致し、エクリズマブがTMAを制御し、腎機能を改善して、血漿交換/血漿輸注の必要性を減らすことが実証されました。

これらとは別に、アレクシオンは現在、米国、EU及びカナダのaHUS小児患者さんを対象とする、ソリリスの第II相、オープンラベル、単群、多施設共同、臨床試験実施のため患者さんの登録を実施しています。この試験に関する情報は[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), Identifier Number NCT01193348で入手するか又はアレクシオンの[clinicaltrials@alxn.com](mailto:clinicaltrials@alxn.com)をご覧ください。

## 非典型的溶血性尿毒症症候群（aHUS）について

aHUSは極めて希少な慢性疾患で、全身の微小血管に血液凝固を形成する血栓性微小血管障害症（TMA）を特徴とし、血小板数の減少（血小板減少症）のほか、腎臓、脳、心臓およびその他の重要臓器に重篤な損傷を引き起こします<sup>1,2,3</sup>。aHUS患者さんの約60%は診断から1年以内に透析や腎移植を必要とするか、または現在受けることができる治療を行っても死に至ります<sup>4</sup>。腎移植を受けたaHUS患者さんの大部分は重度の合併症を発症し、90%超が移植腎を失います<sup>8</sup>。

aHUSは、補体制御遺伝子の欠乏により、長期に渡り補体系の活性化をコントロールできないことによって生じる進行性の疾患です。生体に本来備わっている補体阻害機能の欠損により、補体系が慢性的に制御できない状態となり、重要臓器において持続的な炎症や血液凝固を引き起こします<sup>9,10</sup>。aHUS患者さんの場合、補体の活性化がコントロールできないことで、結果的に、急激かつ破滅的な生命を脅かす合併症のリスクが継続します。



## ソリリス®について

ソリリス®は、アレクシオンが研究開発から規制当局の承認、上市までを行ったファースト・イン・クラスの終末補体阻害剤です。ソリリス®は、米国、欧州連合、日本およびその他の国々の規制当局から発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんに対する初めての治療薬としての承認を受けています。PNHは、赤血球の溶血または破壊を特徴とする衰弱性かつ致命的な希少血液疾患で、血栓症や臓器不全などを引き起こします。これらの国々で承認される以前は、PNHに対して特異的な治療法は存在しませんでした。ソリリス®（エクリズマブ）は、aHUSやその他疾患の適応は承認されておりません。補体阻害に対するアレクシオンの革新的な取り組みは、製薬業界最高の荣誉に輝いており、生物医学研究に対する評価は、2008年度ベストバイオテクノロジー医薬品として米プリ・ガリアン賞を受賞したほか、2009年度仏プリ・ガリアン賞の超希少疾患用医薬品部門を受賞しています。ソリリス®に関する詳細情報については [www.soliris.net](http://www.soliris.net) をご覧ください。

## 重要な安全性情報

ソリリス®はPNH患者さんにおいて良好な忍容性を示しています。PNH患者さんを対象とした臨床試験で最も頻繁に観察された有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎（鼻汁）、背部痛および悪心でした。ソリリス®治療中における抗凝固療法中止の影響は明らかになっていないため、ソリリス®による治療をもって抗凝固管理の変更は推奨されません。

また、ソリリス®の米国の添付文書には以下の警告が記載されています：

「ソリリス®は髄膜炎菌感染症のリスクを高めます。早期に診断・治療を行わないと、髄膜炎菌感染症は急速に重篤化または致命的になることがあります。ソリリス®の初回投与を受ける2週間以上前に髄膜炎菌ワクチンの予防接種を行ってください。再接種する場合には、ワクチン使用に関する最新の医学的ガイドラインに従ってください。髄膜炎菌感染症の早期兆候がないか経過観察し、感染症が疑われる場合には直ちに診察してください。必要に応じて抗生物質を投与してください。」

PNHの臨床試験において、ソリリス®による治療とワクチン接種を行ったPNH患者さん196例のうち、2例が重篤な髄膜炎菌感染症を発症しました。すべての患者さんおよびこれを処方する医師に対して、ソリリス®治療を開始する前にPNHレジストリーに登録することをお勧めいたします。PNHレジストリーは、初期教育や継続的教育ならびに安全性に関する新たな知見の検出に向けた長期的モニタリングを含む特別なリスク管理プログラムの一環です。



## アレクシオンについて

アレクシオン・ファーマシューティカルズは、重篤な希少疾患を抱える患者さんの生活を一変させるような薬剤療法を開発・提供するバイオ製薬会社です。アレクシオンは、補体阻害領域で世界を牽引し、衰弱性かつ致命的な希少血液疾患であるPNHの治療薬としてのソリリス®（エクリズマブ）の市場を開発しました。ソリリス®（エクリズマブ）は35か国以上で承認されています。アレクシオンは、ソリリス®のその他の適応症や、開発初期段階にある抗体医薬品候補の開発を継続して行っています。本プレスリリースとアレクシオン・ファーマシューティカルズの詳細情報については [www.alexionpharma.com](http://www.alexionpharma.com) をご覧ください。

## References

- (1) Alexion Pharmaceuticals. Soliris in Other Kidney Disorders. Alexion Pharmaceuticals Corporate Website 2010 September 24 Available from: URL: <http://www.alexionpharma.com/RandD/Soliris%20In%20Other/kidney%20disorders.aspx#A1>
- (2) Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010 May;19(3):242-7.
- (3) Tsai HM. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2006 Jul;70(1):16-23.
- (4) Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1957-1972.
- (5) Abstract 1587 entitled “A phase II study of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome receiving chronic plasma exchange/infusion,” presented by Dr. Chantal Loirat at the 16<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association, Sunday, June 12, 2011.
- (6) Abstract 396 entitled “Eculizumab therapy for atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric patients: Efficacy and safety outcomes from a retrospective study,” presented by Dr. Giacomo Simonetti at the 16<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association, Friday, June 10, 2011.



(7) Abstract 1588 entitled “Eculizumab efficacy and safety in patients with atypical hemolytic uremic syndrome resistant to plasma exchange/infusion,” presented by Dr. Chantal Loirat at the 16<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association, Sunday, June 12, 2011.

(8) Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. Clin J Am Soc Nephrol 2006 Jan;1(1):88-99.

(9) Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. Arch Pathol Lab Med 2003 Jul;127(7):834-9.

(10) Ståhl A, Vaziri-Sani F, Heinen S, Kristoffersson A-C, Gydell K-H, Raafat R, Gutierrez A, Beringer O, Zipfel PF, and Karpman D. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. Blood. 2008;111:5307-5315.

《お問い合わせ》

アレクシオン ファーマ

東京都渋谷区恵比寿 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー12階

Info.Japan@alxn.com