

2011年9月

アレクシオン ファーマ

アレクシオン・ファーマシューティカルズ社（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。

重度の難治性全身性重症筋無力症患者を対象とする

エクリズマブ（ソリリス®）の第2相試験

MGFA 年次総会にて発表

患者 14 例の試験で疾病重症度スコアに臨床上有意な傾向を認める

エクリズマブによる著しい疾患改善徴候と重要な副次的評価項目を確認

米国コネチカット州チェシャー--(BUSINESS WIRE)-- アレクシオン・ファーマシューティカルズ社 (Nasdaq: ALXN) は本日 9 月 14 日（米国時間）、全身性重症筋無力症（gMG）の中でも希少性かつ衰弱性である重度の難治性 gMG 患者さん 14 例からなる小規模集団を対象にエクリズマブ（ソリリス®）の試験を行い、著しい疾患改善徴候を認めたと発表しました。この 14 例を対象とする探索的試験は、重症筋無力症重症度スコア（QMG スコア）の改善に着目し、プラセボ群との比較においてエクリズマブ群に臨床上有意なベネフィットが認められるかどうか確認することを目的としています。主要評価項目は臨床的に有意な傾向を示し、重要な副次的評価項目に統計学的な有意性が検出されました。この第 2 相試験のデータが本日、Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc.（MGFA 社、サンフランシスコ）で開催された年次総会の学術セッションで発表されました。アレクシオンは現在、重度の難治性 gMG 患者さん向け治療薬としてのエクリズマブのさらなる研究調査を計画しています。

エクリズマブによる臨床第 II 相試験は、免疫抑制剤治療を実施したにもかかわらず中等度～重度の筋力低下が認められた 14 例の患者さんを対象に無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験で実施されました。このクロスオーバー試験の第 1 治療期に登録された重

度の難治性の gMG 患者さんは 14 例にとどまりました。本試験の主要評価項目である治療開始から 16 週間後の QMG スコアが 3 ポイント低下した患者さんの比率は、エクリズマブ投与例が 86% (7 例中 6 例) であったのに対し、プラセボ投与例は 57% (7 例中 4 例) でした。エクリズマブ群はプラセボ群よりも短期間で改善傾向がみられました ($p = 0.078$)。最も重要な副次的評価項目に関し、本試験は QMG スコアの改善に着目したプラセボ群との比較検討において、エクリズマブ群の有意な臨床ベネフィットを達成しました。本試験のベースライン時から最終来院時までの QMG 総スコア平均値の全体的な変化量は、エクリズマブ群はプラセボ群に比して 4 ポイント以上の有意な改善を示しました (エクリズマブ: -7.92 vs プラセボ: -3.67 , $p = 0.0144$)。疾患改善評価の閾値を高めた状態でも差が検出されるかどうかを検討するため、第 1 治療期の探索的解析で QMG 総スコアに 8 ポイントの改善が得られた患者さんの比率を求めたところ、エクリズマブ投与例が 57% (7 例中 4 例) であったのに対し、プラセボ投与例が 14% (7 例中 1 例) でした。

本試験の治験責任医師であり、ノースカロライナ大学 Chapel Hill 校神経科の著名な神経筋疾患学教授兼神経筋障害部門長である James F. Howard, Jr., M.D. は次のように述べています。「これらのデータは、重度の難治性 gMG 患者さんが、補体の活性化をコントロールできないというきわめて重要な部分に焦点を当てています。終末補体の阻害により、エクリズマブは既存の治療が無効であった重度の難治性 gMG 患者さんに対する潜在的な新しい治療手段となります。」

重度の難治性 gMG はきわめて希少性かつ衰弱性の神経障害であり、神経筋接合部 (NMJ) に向けられる自己抗体により補体の活性化がコントロールできなくなることが原因で発症します¹。エクリズマブはファースト・イン・クラスの終末補体阻害剤です。重症筋無力症の治療法は確立されていません²。よく用いられる治療法として、薬物治療 (抗コリンエステラーゼ薬、コルチコステロイド類、免疫抑制薬または細胞傷害性療法)、胸腺切除 (胸腺の外科的除去) および血漿交換などが行われています^{2,3}。

本試験について

第 1 治療期 (16 週間) にエクリズマブを投与してから第 2 治療期 (16 週間) にプラセボを投与する試験群または治療順序を逆にしてプラセボ投与後にエクリズマブを投与する試験群のいずれか一方に患者さんをお無作為に割り付けました。すべての患者さんに対して、第 1 治療期の後に 5 週間の休薬期間を設けました。

第 1 治療期にエクリズマブを投与したところ、エクリズマブ投与例の QMG スコアが第 2 治療期開始時点でベースライン値にまで戻らなかったことから、QMG 総スコアの低下に対するエクリ



ズマブ治療の長期的キャリアオーバー効果が強調されます。第1治療期にのみ観察されたエクリズマブ投与による QMG スコア変化をプラセボと比較したところ、試験期間全体について報告された上記の成績とほぼ同じでした (エクリズマブ: -6.67 vs プラセボ: -3.48、 $p = 0.058$)。

エクリズマブは本試験で良好な忍容性を示し、悪心、背部痛および頭痛という3種類の主要な有害事象が認められました。エクリズマブに次いでプラセボを投与した試験群の1例が、エクリズマブ治療終了後に2件の重篤な有害事象 (休薬期間中の重症筋無力症の増悪およびその後のプラセボ投与期間中における重症筋無力症クリーゼ) を発現しました。

アレクシオンのエグゼクティブ・バイス・プレジデント兼研究開発部門長である Stephen P. Squinto, Ph.D. はこう語っています。「重度の難治性 gMG は超希少疾患です。本試験で、エクリズマブによる有意義な疾患改善を示す顕著な臨床徴候が確認されました。この第2相試験の結果は有望であり、次の評価で、この重度の超希少疾患に罹患している患者さんのためにさらに掘り下げた検討を推し進めてまいります。」

重症筋無力症について

重症筋無力症は、補体の活性化をコントロールできないことが原因で生じる希少性かつ衰弱性の神経障害です。自己抗体が神経筋接合部の特異的な標的を認識し、補体の活性化がコントロールできなくなるため、組織が傷害され、神経と筋線維とのシグナル伝達に支障を来します^{1,4}。重症筋無力症の患者さんは、まず眼筋の筋力低下を呈し、多くの場合さらに重症化して頭部、脊髄、四肢および呼吸筋を含めた全身型に移行します。症状として、眼瞼下垂、霧視、不明瞭発語、咀嚼困難または嚥下困難、四肢脱力および呼吸困難などが認められます。

エクリズマブ (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 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レジストリに登録することをお勧めいたします。PNHレジストリは、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 をご覧ください。

References



1. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006 Nov;116(11):2843-54.
2. Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. (MGFA) Website. Treatment for MG. June 2010. Available at <http://www.myasthenia.org/WhatisMG/TreatmentforMG.aspx>. Accessed on September 7, 2011.
3. Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Fuentes-Alexandro S, Riebeling C, Cervera R. Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2007 Jun;6(6):373-8.
4. Tüzün E, Huda R, Christadoss P. Complement and cytokine based therapeutic strategies in myasthenia gravis, *J Autoimmunity* 2011 May 31 [Epub ahead of print].

〈お問い合わせ〉

アレクシオン ファーマ

東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー12階

Info.Japan@alxn.com