

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（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）の治療薬として

FDA がソリリス®（エクリズマブ）を承認

- 極めて希少な致命的疾患である aHUS に罹患した
小児および成人患者さんのための
最初で唯一承認を取得した治療薬です -

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（Nasdaq：ALXN）は本日9月23日（米国時間）、米国食品医薬品局（FDA）が非典型的溶血性尿毒症症候群（aHUS）の小児および成人のすべての患者さんの治療薬として、ソリリス®（エクリズマブ）を承認したことを発表しました。aHUSは極めて希少な遺伝性疾患で、生命維持に不可欠な臓器に対して進行的に損傷を与え、結果的に脳卒中や心臓発作、腎不全を引き起こし、死に至ります¹。aHUSにおける病的状態や若年死の原因は、慢性的に補体系の活性化がコントロールできないために全身の微小血管内に血液凝固を形成する血栓性微小血管障害症（TMA）が発症することにあります^{2,3}。現在実施されている支持療法を投与しても、aHUSの全患者さんの半数以上が診断後1年以内に死亡、または腎臓透析を必要とする状態、または永久的な腎損傷に至ります⁴。

ファースト・イン・クラスの終末補体阻害剤であるソリリス®は特に補体活性化のコントロール不良を標的とする治療薬で、補体介在性のTMAの阻害を目的としてaHUSの患者さんの治療に適応されます。この新たなaHUS適応は、成人および青年期の患者さん全37例を対象とした2本の前向き試験とともに小児患者さん19例を対象とした後向き研究に基づき、FDAの迅速承認手続きの下で承認されました。aHUSにおけるソリリスの有効性は、これらですでに終了した臨床試験で明らかにされたTMAや腎機能に対する効果に基づいています。aHUSの患者さんにおけるソリリスの有用性を確認するために、現在その他の患者さんに対



象とした複数の前向き臨床試験を実施中で、すでに終了した試験と同一の評価項目を用いて計画されています。ソリリス[®]は志賀毒素産生性大腸菌由来尿毒症症候群（STEC-HUS）の患者さんの治療には現在未適応です⁵が、アレクシオンは現在、STEC-HUS 患者さんの治療に用いた場合のエクリズマブの安全性および有効性を評価しているところです。

「ソリリス[®]は、極めて希少かつ重篤な疾患であるaHUSの患者さんにおける進行性の臓器不全や短寿命の根本原因である補体活性化のコントロール不良を直接標的とします。」と Larry Greenbaum, M. D., Ph. D., Director of Pediatric Nephrology at Emory University and Children's Healthcare of Atlantaは述べました。「aHUS治療薬としてのソリリスのFDA承認は、この疾患の患者さんやその家族にもたらされた最も重要な進歩といえます。」

「臨床試験においてソリリス[®]は、aHUS の患者さんにおける血栓症、腎機能障害、発作、および狭心症の原因となる TMA 疾患過程を顕著に抑制しました。」と Craig B. Langman, M. D., The Isaac A Abt MD Professor of Kidney Diseases, Head of Kidney Diseases, Feinberg School of Medicine, Northwestern University は述べました。「腎機能の回復を含めてこのような劇的な利益をもたらす治療法はこれまでに見たことがありません。ソリリス[®]には、aHUS の疾患過程を変化させ、この致命的な疾患の患者さんに、これまでと違う驚くべき臨床効果をもたらす可能性があります。」

本日のこの発表を前にアレクシオンは、欧州ヒト用医薬品委員会（CHMP）がソリリス[®]の適応症を拡大し、小児および成人の aHUS 患者さんに対する治療を含めるよう推奨する肯定的な意見を採用したと発表しました。CHMP の肯定的な推奨に基づき、欧州委員会からの最終決定が約 2 ヶ月後に出されるものと予想されます。ソリリス[®]はこれまでに米国（2007 年）、EU（2007 年）、日本（2010 年）やその他の地域において、衰弱性かつ致命的な希少血液疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんの治療用に承認されています。

「ソリリス[®]は aHUS 患者及びこの疾患治療に関わる人々が数十年にわたり探し続けてきた最先端の治療です。」と非典型的 HUS 小児協会の共同創立者である Bill Biermann 氏は述べました。「今日の承認は、この極めて希少な遺伝性疾患の治療法を待ち望んできた患者さんやその家族にとって飛躍的前進です。効果的な新しい治療法であるとともに aHUS の認知や理解が深まることにより、診断が促され、治療管理が改善されて、患者さんや家族の多くがこれまで耐えてきた悲惨な状況から救われることになる可能性があります。」

aHUS におけるソリリス[®]の臨床データ



aHUS におけるソリリス®の FDA 承認は、青年期および成人の aHUS 患者さんを対象とした 2 本の前向き主要第 II 相オープンラベル臨床試験や、小児、青年期、および成人患者さんを対象とした 3 本目の後向き研究からのデータに基づいたものです。これらの試験には、補体調節因子の遺伝的変異が同定された患者さんや変異が同定されていない患者さんを組み入れました。患者さんの ADAMTS13 活性レベルは 5%を超えていました。これら 3 試験には、(i) 血漿交換／輸注に抵抗性または不耐性の患者さん 17 例、(ii) 長期間にわたり血漿交換／輸注を受けている患者さん 20 例、および (iii) 前向き臨床試験外で以前に血漿交換／輸注を受けていた、または受けずにソリリス®治療を受けた小児患者さん（生後 2 ヶ月～17 歳）19 例を組み入れました。ソリリス®治療を受けた全患者さんに終末補体活性の低下が認められました。全試験で主要臨床評価の事前に定めた目的を達成することができました。前向き試験からの最終データは、2011 年 6 月の第 16 回欧州血液学会（EHA）において既に発表されております^{6,7}。

第 1 の研究では⁶、ソリリス®投与を受けた患者さんは、血小板数が試験前から第 26 週（73 ×10⁹/L）までの期間に有意に増加しました（ $p=0.0001$ ）。ソリリス®投与を受けた患者さん 17 例中 13 例（76%）において、血液学的検査値の正常化が観察されました。ソリリス®投与を受けた患者さん 17 例中 15 例（87%）において、TMA 事象が消失しました（TMA イベントフリー）。ソリリス®投与を受けた患者さんは TMA 介入率で統計学的に有意な低下、腎機能の改善、透析の減少、および QOL の改善も示しました。

第 2 の研究では⁷、ソリリス®投与を受けた患者さん 20 例中 16 例（80%）が、主要エンドポイントである TMA 事象の消失（TMA イベントフリー）を達成しました。ソリリス®投与を受けた患者さん 20 例中 18 例（90%）において、血液学的検査値の正常化が達成されました。ソリリス®を投与した患者さんでは TMA 介入率の統計学的有意の低下も達成され、腎機能が維持または改善され、さらに QOL が改善されました。ソリリス®投与中に新たに透析を必要とした患者さんはみられませんでした。

第 3 の研究では、最新のソリリス®製剤の添付文書に記載した通り、ソリリス®投与を受けた小児患者さん 19 例中 17 例において（89%）血小板数が正常化しました。ソリリス®を投与した患者さんでは、TMA 介入率の低下も達成されました。ソリリス®投与中に新たに透析を必要とした患者さんはみられませんでした。aHUS 治療に関するソリリス®の安全性や有効性は、小児患者さんと成人患者さんとの間で同様の結果を示していました。

これらの臨床試験において、ソリリス®は高い忍容性を示しました。報告頻度が最も高かった有害事象は、高血圧、上気道感染、および下痢でした。



「今日の承認により、aHUS に苦しむ小児や成人の患者さんにとって、これからの人生が変わるという希望がもたらされる。」とアレクシオンの最高経営責任者であるレオナルド・ベル, M.D は述べました。「補体活性化のコントロール不良により定義付けられる疾患に関して、弊社が実施した臨床試験においてソリリス®治療によりすべての aHUS 患者さんの補体活性が客観的に低下したことは注目に値します。弊社一同、今日 aHUS の患者さんやその家族の皆さんにとってこの重要な治療法が利用可能になったことを喜ばしく思っております。」

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致死性疾患で、1 つ以上の補体調節遺伝子の遺伝的欠損が生涯にわたる補体活性化のコントロール不良を引き起こし、その結果全身の微小血管に血液凝固を形成する補体介在性血栓性微小血管障害症 (TMA) が発症します^{1,2}。aHUS における永久的な補体活性化コントロール不良は生涯にわたる TMA リスクの原因となり、結果として腎臓、脳、心臓、およびその他の重要な臓器の突然の壊滅的かつ致命的な損傷や永久的な死に至ります^{2,3}。全 aHUS 患者さんの半数以上が診断後 1 年以内に死亡、または腎臓透析を必要とする、または永久的な腎臓損傷を示すこととなります⁴。腎臓移植を受けた aHUS 患者さんは一般的にその後全身性 TMA を発症し、その結果移植失敗率は 90% となります⁸。

aHUS は小児および成人の両方に影響を及ぼします。大規模 aHUS 患者群において、60% が 18 歳未満で最初の診断を受けていました⁹。補体介在性 TMA は、血小板数の減少 (血小板減少症) および赤血球破壊 (溶血) の原因ともなります。現在、10 種類以上の補体調節遺伝子の突然変異が確認されている一方、aHUS の診断が確定した患者さんの 30~50% で遺伝子変異が確認されておりません⁹。

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。また、ソリリスは米国で非典型的溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の患者さんに対する初めての治療薬として承認を受けています。aHUS は微小血管内に血液凝固を形成する補体介在性の血栓性微小血管障害症を特徴とする、衰弱性かつ致命的である遺伝性の希少疾患です。



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 及び aHUS 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。PNH 患者のソリリス®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。aHUS 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、高血圧、上気道感染及び下痢でした。

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：

「致命的かつ重篤な髄膜炎菌感染症はソリリス®を投与された患者にも発症します。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。予防接種諮問委員会（ACIP）の補体異常症の患者向けの髄膜炎菌ワクチン接種に関する最新のアドバイスに従ってください。ソリリス®治療の遅れによるリスクが髄膜炎菌感染症の進行のリスクを上回らない限り、ソリリス®の初回投与の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。（髄膜炎菌感染症の管理の追加ガイダンスとして「重篤な髄膜炎菌感染症^{5.1}」をご覧ください。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。ソリリス®は制限されたプログラムであるリスク評価・リスク緩和戦略(REMS)に従ってのみ入手できます。ソリリス®REMS に基づき、処方者はプログラムに登録しなければなりません^{5.2}。ソリリス®REMS プログラムへの登録と追加情報に関しては1-888-soliris(1-888-765-4747)までお電話ください。」

重篤な髄膜炎菌感染症のリスクに関しては添付の警告文も含め、詳しい処方情報をご覧ください。



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、重篤かつ生命を脅かす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、血液疾患、腎疾患、移植、その他の炎症性疾患、がんなどさまざまな重篤疾患を有する患者さんを対象とした治療薬の発見、開発および製品化に取り組んでいます。ソリリス®（エクリズマブ）はアレクシオン初の上市製品です。アレクシオンは、エクリズマブのその他の可能性のある適応症や、追加適応症に対するエクリズマブの他剤型の評価を進めています。また、開発初期段階にある抗体医薬品候補の開発も継続しています。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. Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 361:1676-87
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. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267-1279.
5. Soliris (eculizumab) full prescribing information. 2011. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals
6. Loirat C, Babu S, Furman R, Sheerin N, Cohen D, Gaber O, et al. Eculizumab Efficacy and Safety in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Resistant to



Plasma Exchange/Infusion [poster]. Presented at the 16th Congress of European Hematology Association (EHA), 2011. London, UK.

7. Loirat C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, et al. A Phase II Study of Eculizumab in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Receiving Chronic Plasma Exchange/Infusion [poster]. Presented at the 16th Congress of European Hematology Association (EHA), 2011. London, UK.

8. Bresin E, Daina E, Noris M, et al; International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. 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;1:88-99.

9. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844-1859.

《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