

プレスリリース（日本語訳）

2011年 11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。

ソリリス®(エクリズマブ)、 非典型的溶血性尿毒症症候群（aHUS）の治療薬として 欧州にて販売承認

*-欧州と米国において最初で唯一承認を取得した、
極めて希少な致命的疾患である aHUS の患者さんのための治療薬です -*

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 11月 29日、欧州委員会（EC）が非典型的溶血性尿毒症症候群（aHUS）の小児及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。ソリリス®は欧州連合において最初に承認された aHUS の治療薬です。aHUS は極めて希少な遺伝性の慢性疾患で、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、腎不全などを引き起こし、死に至ります。

aHUS における病態の進行や若年死の原因は、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多発性の血栓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。これまでの支持療法では、aHUS の全患者さんの半数以上が診断から1年以内に死亡、または腎臓透析を必要とするか、永続的な腎障害に至ります。

パリにあるルネ・デカルト大学ネッケル病院の腎臓学部教授であるクリストフ・ルジャンド博士は、次のように述べています。「非典型的溶血性尿毒症症候群を対象として欧州でソリリスが承認されたことは、補体活性化のコントロール不良により進行性の臓器不全や死に至るようなさまざまな転帰がもたらされる非典型的溶血性尿毒症症候群の患者さん



にとって、大変画期的なことです⁵。臨床試験では、ソリリス[®]を使用して長期的に治療を行うことで、補体介在性の TMA を急速かつ持続的に減少させました。この治療薬は、非典型的溶血性尿毒症症候群の経過を変え、患者さんの生活に劇的な変化をもたらすことができます。」

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す。EC は、非典型的溶血性尿毒症症候群の小児および成人患者さんを治療することを目的として、ソリリス[®]の販売承認を与えました。EU の添付文書の臨床特性の項には、特別な警告および使用上の注意として「ソリリス[®]の投与中止が臨床的に必要でない限り、ソリリス[®]による治療を生涯続けることを推奨する」と述べられています。アレクシオンは、欧州主要各国の保健医療当局と保険償還に関する協議を始め、最初の欧州主要各国の非典型的溶血性尿毒症症候群患者さんには 2012 年前半に、またその他の欧州主要各国でも 2013 年半ばまでにはこの治療薬の提供を開始する予定です。

アレクシオンの最高経営責任者であるレオナルド・ベル博士は、次のように述べています。「EC の承認はソリリス[®]にとって更なる画期的な一歩であり、重篤、深刻かつ死に至るようなこの疾患を抱える欧州の家族に人生の転機となるような希望をもたらす更なる一歩です。私たちは出来る限り早く、小児および成人の aHUS 患者さんにソリリスを届けることができるよう、各国の保健医療当局と懸命に連携していきます。」

ソリリス[®]は 2011 年 9 月 23 日に米国食品医薬品局 (FDA) により補体介在性の TMA の阻害を目的として aHUS 患者さん用の治療薬として承認されました。ソリリス[®]はまた、米国、欧州、日本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。

aHUS におけるソリリス[®]の臨床データ

aHUS の治療薬としてのソリリス[®]の承認は、青少年および成人の aHUS 患者さんを対象とした 2 本のプロスペクティブかつ適切に管理された主要第 II 相オープンラベル臨床試験や、小児を含む幅広い層の aHUS 患者さんを対象とした 3 本目のレトロスペクティブ試験からのデータに基づいたものです。ソリリス[®]治療を受けたすべての患者さんは、推奨通りに投与された時には終末補体活性の急速かつ持続的な低下が認められ、長期投与においては補体介在性の TMA の急速かつ持続的な低下が認められました。



長期にわたり非典型的溶血性尿毒症症候群を患い、ソリリス®の投与開始前に前治療を行った20名の患者さんを対象としたC08-003 A/B試験では、ソリリス®の投与を受けた20名のうち16名の患者さん(80%)で、TMAイベントフリー(血小板数が安定しており、血漿交換/血漿輸注(PE/PI)を行っておらず、新たな透析の導入がない週が12週以上連続している状態)を達成しました。血液学的正常化は、ソリリス®の投与を受けた20名のうち18名の患者さん(90%)で達成しました。eGFRで測定した腎機能は、ソリリス®による治療を行っている間改善され、新たに透析が必要になった患者さんはいませんでした。

集中的にPE/PIを行ったにもかかわらず、進行性の臨床的TMA症状がみられた17名の患者さんを対象としたC08-002 A/B試験では、ベースラインと比較して、第26週目まで $73 \times 10^9/L$ ($p=0.0001$)と血小板数に著しい改善がみられたとおり、ソリリス®は補体介在性のTMAを阻害しました。血液学的正常化は、ソリリス®の投与を受けた17名のうち13名の患者さん(76%)で認められ、TMAイベントフリー(血小板数が安定しており、PE/PIを行っておらず、新たな透析の導入がない状態)は、ソリリス®の投与を受けた17名のうち15名の患者さん(88%)で達成しました。eGFRで測定した腎機能は、ソリリス®による治療を行っている間大幅に改善され、試験登録時に透析が必要であった5名の患者さんのうち4名が、治療を行っている間は透析を中止することができました。また患者さんは、健康に関する生活の質の改善も報告しました。

C009-001r試験は、プロスペクティブ臨床試験以外でソリリス®の投与を受け、事前にPE/PIを行った、または行っていない15名の小児患者さん(2ヶ月から12歳未満)を含んでいます。血小板数は、ソリリス®の投与を受けた15名のうち14名の患者さん(93%)で正常化しました。また、ソリリス®の投与を受けた患者さんは全員、TMA介入率の低下も達成しました。これら小児患者さんの有効性結果は、非典型的溶血性尿毒症症候群のプロスペクティブ試験に登録した患者さんの結果と一致していました。ソリリス®による治療を行っている間、新たに透析が必要になった小児患者さんはいませんでした。

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。

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栓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若年死に至ります^{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、または永久的な腎障害を示すこととなります⁴。腎移植を受けた 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⁶。

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⁶。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⁷。

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最初で唯一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補体介在性の血栓性微小血管障害症の阻害を目的とした最初で唯一の治療薬として承認を受けています。aHUS は微小血管内に血栓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。aHUS におけるソリリス®の有効性は血栓性微小血管症 (TMA) と腎機能への効果に基づいています。

aHUS患者さんにおけるソリリス®の効果を確認するために、現在追加のプロスペクティブ臨床試験が行われています。ソリリス®は志賀毒素産生大腸菌由来尿毒症症候群 (STEC-HUS) の患者さんの治療には適応されていません。

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、下痢、頭痛、貧血、嘔吐、悪心、尿路感染、および白血球減少でした。

欧州におけるソリリス®の添付文書には以下の特別な警告及び使用上の注意が記載されています：

「作用機序から、ソリリス®の使用は髄膜炎菌感染症（髄膜炎菌）に対する感染性を高めません。患者さんはあらゆる血清型の髄膜炎菌性疾患にかかる可能性があります。特にY型、W135型及びX型のようなまれな血清型による疾患のリスクがあります。感染症のリスクを抑えるために、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。髄膜炎菌ワクチン接種後2週間経たないうちにソリリス®治療を受ける2歳未満の患者は、ワクチン接種後2週間まで適切な予防的抗生剤投与を受けてください。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再接種を受けてください。血清型A、C、Y及びW135に対する4価ワクチン、結合型が望ましい、を強くお勧めします。ワクチン接種は髄膜炎菌感染症の予防に十分ではないかもしれません。抗生物質の適切な使用に関する公式ガイダンスに留意してください。ソリリス®投与患者において、重篤かつ致死的な髄膜炎菌感染症の発症が報告されています。全ての患者について髄膜炎菌感染症の早期兆候がないか観察し、感染症が疑われる場合には直ちに評価し、必要に応じて抗生物質を投与してください。またこれらの兆候、症状及び治療の方法を直ぐに患者さんにお知らせください。」

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：

「生命を脅かす致命的な髄膜炎菌感染症がソリリス®を投与された患者において発症しています。髄膜炎菌感染症は、早期に発見し治療を行わないと、急速に生命を脅かし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発症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に関する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観察し、感染症が疑われる場合には直ちに評価してください。ソリリス®は、リスク最小化計画(REMS)の下で制限されたプログラムを通じてのみ入手できます。ソリリス®REMSの下で、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。」

米国では、ソリリス®治療開始に先立ち、すべての患者さんと処方医師はリスクマネジメントプログラムの一環である Soliris® Safety Registry に登録されます。Soliris® Safety Registry 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。

重篤な髄膜炎菌感染症のリスクに関する警告も含め、ソリリス®の添付文書全文をご覧ください。

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、補体阻害領域におけるグローバル・リーダーであり、慢性的な補体活性化のコントロール不良を原因とする、衰弱性かつ致命的な希少疾患である PNH および aHUS の治療薬であるソリリス® (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) は現在 PNH の治療薬として 35 か国以上で承認されており、米国と欧州においては aHUS の治療薬として承認されています。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他の革新的なバイオテクノロジー製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 and Footnotes

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. Dr. Christophe Legendre receives research support from Alexion Pharmaceuticals, Inc. and is a consultant to the company.
6. 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.
7. 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