



報道関係者各位

2022年9月26日

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの治療薬アムヴトラ®の製造販売承認を取得

- HELIOS-A 第III相試験の結果に基づき承認を取得 -

Alnylam Japan 株式会社(本社:東京都千代田区、代表取締役社長 岡田裕、以下「アルナイラム」)は、「アムヴトラ®」(一般名:ブトリシランナトリウム、以下「アムヴトラ」)についてトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー*(TTR-FAP)の治療薬として、本日、厚生労働省から製造販売承認を取得しましたので、お知らせします。アムヴトラは、TTR-FAP 治療における第二世代の siRNA 製剤です。3 カ月に 1 回の皮下投与により、トランスサイレチン(TTR)の持続的な産生抑制効果が期待できます。

アルナイラムの代表取締役社長、岡田裕は次のように述べています。「TTR-FAP は、TTR 遺伝子変異により TTR 由来のアミロイド線維が心臓や神経をはじめ、全身の諸臓器に沈着することで発症する進行性で予後不良の遺伝性疾患です。テクノロジーの向上により 3 カ月に 1 回の皮下投与という用法を実現したアムヴトラを新たな治療選択肢として、この衰弱性疾患に苦しむ日本の患者さんにお届けし、TTR-FAP 治療に貢献できることを期待しています。」

HELIOS-A 試験の治験責任医師である信州大学医学部の関島良樹教授は、「アムヴトラの承認は、多くの患者集積地であり、特にポリニューロパチーに関連する変異を持つ日本のトランスサイレチン型家族性アミロイドーシスの治療に関する重要な進展です。疾病により損傷した神経は容易にかつ深刻に悪化します。アムヴトラは、新たな治療選択肢として、進行の停止や症状の改善につながる可能性を有します」と述べています。

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーと診断された多様な患者さんを対象としたアムヴトラの有効性及び安全性を評価した、第III相多施設無作為化オープンラベル国際共同試験である HELIOS-A 試験の結果に基づき、アルナイラムは 2021 年 12 月に製造販売承認申請を行いました。アムヴトラは 9 カ月および 18 カ月の両時点において主要評価項目およびすべての副次評価項目を達成し、ニューロパチーの回復と有望な安全性および忍容性プロファイルを実証しました。HELIOS-A 試験の結果は 2022 年 7 月の *Amyloid* 誌に発表されています。

*ポリニューロパチー：多発神経障害

ブトリスランは、厚生労働省からトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを対象にした希少疾患用医薬品に指定されました。2022年6月に、アムヴトラは成人の遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチーの治療薬として米国食品医薬品局(FDA)の承認を取得しており、9月15日に、欧州委員会(EC)から成人におけるステージ1またはステージ2のポリニューロパチーを伴うトランスサイレチン型家族性(hATTR)アミロイドーシスの治療薬として承認されました。そのほか、ブトリスランは現在、ブラジル国家衛生監督庁(ANVISA)において審査が行われています。

アムヴトラ®の製品概要

製品名	アムヴトラ®皮下注 25mg シリンジ
一般名	ブトリスランナトリウム
効果・効能	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
用法・容量	通常、成人にはブトリスランとして 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与する
製造販売承認	2022年9月26日
製造販売元	Alnylam Japan 株式会社

アムヴトラ® (ブトリスランナトリウム) について

アムヴトラは、標的となる特定のメッセンジャーRNA (mRNA) を分解し、野生型および変異型 TTR タンパク質が作られる前にその産生を阻害するように設計された RNAi 治療薬です。本剤は、有効性を高めながら、高い代謝安定性を保つよう設計されたアルナイラムの ESC-GalNAc コンジュゲート技術を基盤としたドラッグデリバリープラットフォームを採用しており、3 カ月に 1 回、将来的には 6 カ月に 1 回の皮下投与を可能にしています。またブトリスランは、遺伝性 ATTR (hATTR) および野生型 ATTR (wtATTR) アミロイドーシスの両方を含む心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス治療のために研究開発されました。

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーについて

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは、遺伝性 ATTR アミロイドーシス、FAP (Familial Amyloid Polyneuropathy) とも呼ばれています。TTR 遺伝子の変異が原因で生じる進行性の難治性疾患で、死に至ることも多い疾患です。TTR タンパク質は主に肝臓で産生され、ビタミン A の輸送体として働きます。TTR 遺伝子に変異が生じると、異常なアミロイドタンパク質が蓄積して、末梢神経や心臓などの臓器・組織を傷つけ、治療が難しい末梢神経障害、自律神経障害および／または心筋症などを引き起こします。トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの患者数は全世界で約 5 万人おり、障害発生率と死亡率はきわめて高く、大きなアンメットニーズが存在します。トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの診断からの生存期間の中央値は 4.7 年で、心筋症を発症する患者さんでは 3.4 年とさらに短くなっています。

HELIOS-A 第Ⅲ相試験について

HELIOS-A 試験(NCT03759379)は、アムヴトラの有効性および安全性を評価する第Ⅲ相無作為化オープンラベル国際共同試験です。本試験には、日本を含む世界 22 カ国の 57 施設から 164 名のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの患者さんが登録されました。登録された 164 例の患者さんのうち、7 例は日本人でした。患者さんは、アムヴトラ 25mg を 3 カ月に 1 回、計 18 カ月を皮下注投与する群(N=122)と、対照薬のパチシラン 0.3mg/kg を 3 週に 1 回、計 18 カ月静脈内投与する群(N=42)に 3:1 で無作為割付けされました。HELIOS-A 試験におけるアムヴトラの有効性は、HELIOS-A 試験と同様の患者集団を対象としたパチシランの有効性と安全性を評価した APOLLO 第Ⅲ相試験のプラセボ群と比較しています。主要評価項目は、外部プラセボ群(APOLLO 試験)と比較した投与 9 カ月後の mNIS+7 のベースラインからの変化量でした。9 カ月時点における副次評価項目は、プラセボ群と比較した Norfolk QoL-DN および 10-MWT のベースラインからの変化量でした。18 カ月時点で評価された HELIOS-A 試験の副次評価項目には、mNIS+7、Norfolk QoL-DN、10-MWT、補正 BMI(mBMI)、Rasch-built 全般身体障害スケール(R-ODS)、血清中トランスサイレチン(TTR)値におけるベースラインからの変化量が含まれています。また、18 カ月時点で新たに評価された探索的評価項目には、NTproBNP 量、心エコー所見、およびテクネチウム製剤を用いた心筋血流シンチグラフィ画像による心臓アミロイド負荷の診断が含まれました。18 カ月間の治療期間後には、すべての患者さんが、無作為化継続投与試験の一環として、アムヴトラ 25 mg を 3 カ月に 1 回、または 50 mg を 6 カ月に 1 回投与する治療を、さらに 18 カ月間継続することができます。

RNAi について

RNAi(RNA interference:RNA 干渉)は、遺伝子発現抑制(サイレンシング)という細胞内の自然なプロセスであり、現在、生物学と創薬において最も期待され急速に進歩している最先端領域の一つです。RNAi の発見は「10 年に 1 度の画期的な科学の前進」とされ、その功績に対して 2006 年にはノーベル生理学・医学賞が贈られています。RNAi 治療薬は、細胞内で生じるこの自然な生物学的プロセスを利用した新しい作用機序を持つ薬剤として誕生しました。RNAi の作用機序は、アルナイラムの RNAi 治療薬のプラットフォームである siRNA (small interfering RNA:低分子干渉 RNA)が、疾患に関与するタンパク質をコードするメッセンジャーRNA (mRNA)の発現を抑制(サイレンシング)することで、そのタンパク質の産生を阻害するというものです。RNAi 治療薬は、遺伝子疾患などの治療法を変える可能性が示唆されている新たなアプローチです。

重要な安全性情報について

アムヴトラは、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを治療する医薬品です。本剤の使用は成人を対象としています。

注射部位の反応

本剤の治療を受けた患者には注射部位の反応 (ISR) が観察されています。対照臨床試験において、アムヴトラによる治療を受けた患者のうち 4.1% が ISR を発症しました。本剤による ISR 症状として、注射部位の紅斑、注射部位の痛み、注射部位の掻痒感、注射部位の温熱感が最もよく見られました。

血清中ビタミン A の減少と補給の推奨について

アムヴトラによる治療で血清中ビタミン A 値が減少します。本剤を服用する患者はビタミン A の 1 日推奨摂取量 (RDA) の補給が推奨されます。血清中ビタミン A 値は体内のビタミン A 総量を反映するものではありません。本剤を服用中、血清中ビタミン A 値を正常値にすることを目的に RDA を超えた補給をしないでください。

患者にビタミン A 欠乏を示唆する眼症状 (例: 夜盲症) が発現した場合は、眼科医に相談をしてください。

副作用

本剤の治療を受けた患者に生じた主な副作用は、ビタミン A の減少 (6.6%)、注射部位の反応 (3.3%)、ドライアイ (2.5%)、強膜の変色 (1.6%)、消化不良 (1.6%)、疲労 (1.6%)、および末梢性浮腫 (1.6%) でした。

Alnylam Japan 株式会社について

Alnylam Japan 株式会社 (<https://www.alnylam.jp/>) は、次世代の医薬品として注目される核酸医薬の一つである RNAi 治療薬を日本の患者さんに提供するため、2018 年 7 月に設立されました。RNAi 治療薬は、従来はターゲットにできなかった標的分子に選択的に作用することで、これまで治療が困難だった疾患の新たな治療選択肢となる可能性があります。RNAi 技術を応用して、mRNA を標的として開発された世界初の siRNA 製剤オンパットロは、当社が日本国内で 2019 年に上市・販売した最初の製品です。2021 年には、2 成分目となる siRNA 製剤ギブラーリを上市・販売しています。当社は、医療の未来を切り拓く可能性のある新しい治療薬の開発に取り組み、アンメットニーズの解消に貢献することを目指しています。

Alnylam Pharmaceuticals 社について

Alnylam Pharmaceuticals 社 (Nasdaq: ALNY) は、RNAi 技術を、遺伝性希少疾患、循環器・代謝系疾患、肝感染症、および中枢神経系・眼科疾患の患者さまの治療や生活の質を改善することが期待される医薬品に応用するリーディングカンパニーです。RNAi 治療薬はノーベル賞を受賞した科学に基づいており、アンメットニーズの高い難治性疾患を臨床的に実証されたアプローチで治療するものです。当社は、2002 年の設立以来、RNAi 治療プラットフォームにより、科学的可能性を現実のものにするというビジョンを掲げています。当社の製品である RNAi 治療薬には、「オンパットロ®」(パチシランナトリウム)、「ギブラーリ®」(ギボシランナトリウム)、lumasiran (国内未承認) のほか、アルナイラム社のパートナーであるノバルティス社が開発と商業化を担う inclisiran (国内未承認) があります。当社は、開発後期段階にある 6 つの製品候補

を含む、充実したパイプラインを有しています。今後も引き続き、希少疾患と一般的な疾患の両方に対して変革をもたらす治療薬を生み出すことを目標とした「アルナイラム P⁵x25」戦略を遂行し、持続可能なイノベーションと優れた財務実績を通して世界中の患者さまに貢献します。その結果としてバイオ医薬品のリーディングカンパニーとして認知されることを目指します。当社はマサチューセッツ州ケンブリッジに本社を置いています。詳細は、弊社ウェブサイト www.alnylam.com、Twitter@Alnylam、または [LinkedIn](#)、[Instagram](#) でご覧ください。

###

本プレスリリースに関する問い合わせ先:

アルナイラム・ジャパン広報代理 ウェーバー・シャンドウィック

シャオイン・レオン

Tel: 080-8456-9456

Mail: alnylam_jp@webershandwick.com