

この資料は、米国アルナイラム社が 2020 年 11 月 24 日 (現地時間) に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・要約し、報道関係各位の参考資料として提供するものです。この資料の正式な言語は英語であり、内容及び解釈については原文 (英文) が優先されます。英語版プレスリリースは <https://www.alnylam.com/> をご参照ください。
なお、本剤は日本国内では承認されておりません。

報道関係各位

2020 年 12 月 9 日

アルナイラム社の **lumasiran** が
原発性高シュウ酸尿症 I 型を有する小児および成人患者さんの
尿中シュウ酸塩濃度を低下させる世界初の治療薬として
米国食品医薬品局 (FDA) により承認を取得

-米国において小児および成人の両患者さんへの使用が認められた初めてのRNAi治療薬であり、
3年未満の間にFDAに承認された3つ目のRNAi治療薬-

-尿中シュウ酸塩濃度の臨床的に有意な低下、
ならびに幅広い年齢層の患者さんにおける有望な安全性および忍容性を示した
ILLUMINATE-AおよびILLUMINATE-Bの両第III相試験の結果に基づく-

マサチューセッツ州ケンブリッジ[2020年11月24日]-RNAi治療のリーディング企業である Alynlyam Pharmaceuticals 社 (Nasdaq: ALNY) (以下、アルナイラム社) は、本日、lumasiran 皮下注用注射剤が、原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) を有する小児および成人患者さんの尿中シュウ酸塩濃度を低下させる初めての治療薬として米国食品医薬品局 (FDA) に承認されたことを発表しました。PH1 はシュウ酸塩の過剰産生を特徴とする、遺伝性の超希少疾患です。シュウ酸塩の過剰産生は、腎臓および尿路におけるシュウ酸カルシウム結晶の沈着を生じさせ、疼痛を伴う再発性の腎臓結石の形成、腎石灰沈着症、腎不全への進行、および全身性臓器機能不全の原因となります。PH1 の患者さんを対象とした最大規模の第 III 相対照試験である ILLUMINATE-A 試験で、lumasiran はプロセボと比較して尿中シュウ酸塩濃度を有意に低下させることが示され、患者さんの大半が正常¹またはほぼ正常²な値を達成しました。lumasiran は有望な安全性および忍容性プロファイルを示し、最もよくみられた副作用は注射部位反応 (ISR) でした。小児患者さんを対象とした第 III 相 ILLUMINATE-B 試験では、6 歳未満の小児患者さんにおける lumasiran の安全性および有効性が示され、ILLUMINATE-A 試験の結果と一貫した尿中シュウ酸塩濃度の低下ならびに全般的な安全性および忍容性プロファイルが認められました。

アルナイラム社の R&D 部門のプレジデントである Akshay Vaishnaw 医学博士 (M.D., Ph.D.) は、「lumasiran の承認は、RNAi 治療薬が PH1 のような生命を脅かす重篤な疾患の治療を変え得るという、さらなる証となりました。ILLUMINATE-A 試験および ILLUMINATE-B 試験の結果は、lumasiran が PH1 を有する成人、小児、および幼児の患者さんの基礎にある病態生理に働きかけることを示すものです。今回新薬として承認された lumasiran は、進行性である本疾患の経過を変える可能性がありますと私たちは考えます。lumasiran の承認は、アルナイラム社がこの 3 年未満の間で FDA から取得した 3 つ目の承認であり、当社が「Alynlyam 2020」の戦略および目標を達成もしくは上回る見通しをもたらすと同時に、RNAi がいかに多くの革新的な新薬を生み出し、迅速に患者さんに届け得るプラットフォームであるかを重ねて印象づけるものです。PH1 を抱える患者さんとそのご家族にとって、

lumasiran は初の標的治療の選択肢であり、この承認は歴史的な意味を持ちます。ILLUMINATE の臨床試験に参与して下さったすべての治験担当医師、治験関係者、患者の皆さま、さらにはそのご家族、介護者、患者支援者の皆さまに感謝申し上げます。この承認は私たち全員が待ち望んでいたものです」と述べています。

FDA による lumasiran の承認は主に、無作為化二重盲検プラセボ対照の第 III 相 ILLUMINATE-A 試験の良好な結果に基づくものです。この試験の結果は、2020 年 6 月にウェブ開催された第 57 回欧州腎臓病・透析移植学会で発表されました。また、小児患者さんを対象としたオープンラベル単群の第 III 相 ILLUMINATE-B 試験から得られた良好な中間結果も考慮されました。ILLUMINATE-B 試験の主解析の結果は 2020 年 10 月にウェブ開催された米国腎臓学会年次総会で発表されました。

ILLUMINATE-A 試験では、腎機能が比較的温存され（推算糸球体濾過量 [eGFR] が 30 mL/min/1.73m² 以上）、PH1 の確定診断を受けている 6 歳以上の 39 名の患者さんを対象として、lumasiran の有効性および安全性が評価されました。本試験は世界 8 カ国で実施され、PH1 に特化した介入試験としては最大規模のものです。患者さんは lumasiran 投与群またはプラセボ投与群に 2:1 で無作為割付けされ、3 mg/kg を月 1 回、計 3 カ月投与された後は、3 カ月に 1 回ごとの投与レジメンが実施されました。この試験の結果、lumasiran は主要評価項目であった 24 時間尿中シュウ酸塩濃度の変化率（体表面積で修正し、投与 3~6 カ月後の平均値を算出）を達成しました。具体的には、lumasiran 群の尿中シュウ酸塩濃度のベースラインからの変化（低下）率の平均値は 65% で、プラセボ群の 12% と比べて 53 ポイント高い平均低下率を示しました（ $p=1.7 \times 10^{-14}$ ）。また lumasiran は、検討された 6 項目の副次評価項目のすべてにおいて統計学的に有意な結果を達成し、これには、lumasiran 群では正常値¹ の上限以下を達成した患者さんの割合（52% [13/25 名]、 $p=0.001$ ）および正常値の上限の 1.5 倍² 以下を達成した患者さんの割合（84% [21/25 名]、 $p=8.3 \times 10^{-7}$ ）が高かったのに対し、プラセボ群ではいずれも達成されなかった（0/13 名）ことも含まれます。主要解析期間において、lumasiran は有望な安全性および忍容性プロファイルを示し、重篤または高度の有害事象は認められませんでした。最もよくみられた副作用は注射部位反応（患者さんの 20% 以上で発現）でした。ISR は試験期間中に発現し、症状は紅斑、疼痛、そう痒症、および腫脹でした。これらの症状は概して軽度であり、投与後 1 日以内に消失し、治療の中止には至りませんでした。

ILLUMINATE-B 試験では、腎機能が比較的温存されている（eGFR が 45 mL/min/1.73m² 以上）、最年少の月齢 3 カ月の乳児を含む 6 歳未満の PH1 を有する患者さんを対象とし、主解析では 18 名において lumasiran の評価が行われました。lumasiran は、3 つの体重区分（10 kg 未満、10 kg 以上 20 kg 未満、20 kg 以上）のいずれにおいても体重に基づいたレジメンで投与されました。主解析において lumasiran は、主要評価項目であった、単発的な測定における投与 6 カ月後の尿中シュウ酸塩対クレアチニン比のベースラインからの変化率（投与 3~6 カ月後の平均値を算出）において、平均 72% の低下を示しました。シュウ酸塩の低下はいずれの体重区分においても一貫してみられました。また、lumasiran はシュウ酸塩の追加の測定値を含むいずれの副次評価項目においても良好な結果を示しました。試験薬と因果関係のある重篤または高度の有害事象は認められず、lumasiran の全般的な安全性および忍容性プロファイルは、ILLUMINATE-A 試験で得られた結果と一貫していました。

ニューヨーク市のマウントサイナイクラヴィス小児病院の「ジャック&ルーシー・クラーク」小児科の小児腎臓病・高血圧科長・教授であり、ILLUMINATE-A 試験の治験担当医師でもある Jeffrey M. Saland 医学博士 (M.D.) は、「PH1 を有する患者さんは、腎機能が徐々に、そして多くの場合避けられずに低下していきます。本疾患は進行するに伴い、末期腎疾患のリスクが高まり、シュウ酸塩が腎臓を超えて全身に広がり、目、骨、皮膚、心臓など他の臓器を危険にさらします。この全身性シュウ酸症は多臓器不全を引き起こし、死に至ります。PH1 の発症年齢や進行の速度、随伴症状は、同じ家族であっても患者さんによって大きく異なるため、診断と治療が特に難しいとされます。今日まで、PH1 の患者さんのシュウ酸塩の過剰産生を抑える、承認された非外科的な治療選択肢はなく、本疾患の根本にある代謝障害に働きかける唯一の早期治療は肝移植でした。lumasiran は、ILLUMINATE-A および-B 試験において、成人および生後数ヶ月からの小児の患者さんの両方で、一貫した有効性および安全性プロファイルを示しました。また、投与間隔の長いレジメンでシュウ酸

塩産生を迅速かつ持続的に低下させます。これらのことから **lumasiran** は、PH1 に苦しむ患者さんの重篤な症状の原因であるシュウ酸塩の負荷を軽減させる魅力的な治療選択肢と言えるでしょう」と述べています。

シュウ酸症および高シュウ酸尿症財団の専務理事 **Kim Hollander** 氏は、「PH1 を抱える多くの人は、自分の疾患がどれほど早く進行するのか、集中的な透析や腎・肝移植が必要になるのか、という予測不能な疾患への不安と常に隣り合わせに暮らしており、そのため身体的、感情的、経済的な健康が脅かされています。**lumasiran** が FDA に承認されたことは、多くの人にとって前進できる新たな道を拓くものであり、有効な治療選択肢のみならず希望を与えてくれるものです」と述べています。

PH1 と診断された 12 歳の少年の母親で介護者でもある **Amy Bowders** さんは、「PH1 は、息子の身体的、感情的、社会的な側面に大きな影響を与えています。まだ幼い息子にとって、常に痛みを抱え、繰り返す無数の腎臓結石に苦しみ、自分の身体をコントロールし切れず、学校に行けず、スポーツもできないというのは、氣力を奪うものです。**lumasiran** が承認されたことで、私たちは PH1 を抱える患者さんの未来について本当に希望が持て、楽観的な気持ちを持てるようになりました」と述べています。

lumasiran は FDA によって優先審査され、これまでに「ブレイクスルー・セラピー」、「希少疾患用医薬品」、および「希少小児疾患治療薬」の指定を受けていました。**lumasiran** の承認に伴い、アルナイラム社は FDA より希少小児疾患の優先審査証を付与されました。これは、今後当社が提出する新薬申請一件について、優先審査を指定できる権利を保証するものです。11 月 19 日、欧州委員会 (EC) は、欧州医薬品委員会 (CHMP) による肯定的見解を受け、すべての年齢層における PH1 の治療薬として **lumasiran** の製造販売を承認しました。**lumasiran** は欧州医薬品庁 (EMA) の PRIME 指定、ならびに EU の希少疾患用医薬品指定を受けました。また、**lumasiran** は EMA の迅速審査指定も受けましたが、これは、健康に関する大きな公益性および治療上の革新性が高いと判断された医薬品に付与されるものであり、新たな治療法をより迅速に患者さんに届けることを意図した制度です。

lumasiran の安全性および有効性はさらに、透析を受けている患者さんを含む進行性 PH1 を有するすべての年齢層の患者さんを対象として進行中の第 III 相臨床試験の ILLUMINATE-C でも検討されています。ILLUMINATE の 3 つの試験は、PH1 と診断されたあらゆる患者さんを網羅して **lumasiran** の安全性および有効性を示すことを目的とした包括的な臨床開発プログラムです。

脚注:

¹ 正常は、正常値上限 (0.514 mmol/24 hr/1.73 m²) 以下の尿中シュウ酸塩濃度と定義。

² ほぼ正常は正常値上限の 1.5 倍 (0.771 mmol/24 hr/1.73 m²) 以下の尿中シュウ酸塩濃度と定義。

lumasiran について

lumasiran はヒドロキシ酸オキシダーゼ 1 (HAO1) を標的とする RNAi 治療薬で、尿中シュウ酸塩濃度を低下させることにより、原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) を有する小児および成人の患者さんを治療することを目的としています。HAO1 は、PH1 の原因となる障害の上流に位置する酵素であるグリコール酸オキシダーゼ (GO) をコードします。**lumasiran** は HAO1 のメッセンジャー RNA を分解し、GO の合成を減少させることで、PH1 の症状の原因となる有毒代謝物であるシュウ酸塩の肝臓での産生を抑制します。ピボタル試験である ILLUMINATE-A 試験では、**lumasiran** はプラセボと比較して尿中シュウ酸塩濃度を有意に低下することが示され、患者さんの大半が正常またはほぼ正常な値に達しました。最もよくみられた副作用は注射部位反応 (ISR) でした。小児患者さんを対象とした第 III 相 ILLUMINATE-B 試験では、**lumasiran** は ILLUMINATE-A 試験の結果と一貫した安全性および忍容性プロファイルを示しました。**lumasiran** は、有効性と持続性を強化するために安定化を促進し、治療指数を拡大したアルナイラム社の ESC-GalNAc コンジュゲート技術を基盤としています。**lumasiran** の詳細については、lumasiran.com をご覧ください。

原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) について

PH1 は、米国および欧州の 100 万人に 1~3 人が罹患していると推定される、遺伝性の超希少疾患です。PH1 は肝臓におけるシュウ酸塩の過剰産生を特徴とします。シュウ酸塩の過剰産生は腎臓および尿路におけるシュウ酸カルシウム結晶の沈着を生じさせ、疼痛を伴う再発性の腎臓結石の形成および腎石灰沈着症の原因となります。腎障害は、シュウ酸塩による尿細管毒性、腎臓におけるシュウ酸カルシウムの沈着、シュウ酸カルシウム結石による尿路閉塞の組み合わせで生じます。PH1 は進行性の腎機能低下を伴い、過剰なシュウ酸塩を効果的に排泄できなくなることで疾患を悪化させ、その後、骨、目、皮膚、心臓におけるシュウ酸塩の蓄積と沈着が起き、重度の疾患と死亡に至ります。疾患を管理する選択肢はこれまで、過量輸液、結晶化抑制剤、または特異的な遺伝子型を持つ少数の患者さんにおいてはピリドキシン (ビタミン B6) に限られていました。これらの方法はシュウ酸塩の過剰産生に適切に働きかけるのではなく、代わりに、腎不全への確実な進行を遅らせ、二重または連続の肝・腎移植へのつなぎとしての集中的な透析の必要性を遅らせる助けとなるのみです。本疾患の根本的な代謝障害に働きかける唯一の治療措置は肝移植ですが、合併症発症率および死亡率が高く、生涯にわたって免疫抑制を必要とします。今日まで、PH1 に対する治療薬は承認されていませんでした。

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。

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・眼科疾患の患者さん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します。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実現しています。当社の製品である RNAi 治療薬は、「オンパットロ®」(パチシラン)、givosiran、lumasiran です。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、治療選択肢が不十分で限られている患者さんのニーズに応えるため、持続可能な RNAi 治療薬のパイプラインを持つバイオ医薬品企業を目指します。当社はマサチューセッツ州ケンブリッジに本社を置きます。詳細は、弊社ウェブサイト www.alnylam.com、Twitter @Alnylam、または LinkedIn でご覧ください。

アルナイラム社の将来予測情報 (FLS)

1995 年の私的証券訴訟改革法の免責条項が適用される将来予測情報には、本プレスリリースにおけるアルナイラム社の未来の予測、計画、見通しに関する様々な記述、つまり、ILLUMINATE-A および ILLUMINATE-B 第 III 試験で示された lumasiran の安全性および有効性、ならびに lumasiran が成人、小児および幼児における PH1 の基礎にある病態生理に働きかけ、進行性である本疾患の経過を変える可能性に関するアルナイラム社の見解、lumasiran が PH1 に伴う重度の症状の原因であるシュウ酸塩の負荷を減少させ得る魅力的な治療選択肢となる可能性、米国における lumasiran の実用化のタイミングに関するアルナイラム社の予測ならびに今後のさらなる規制当局の承認の可能性を踏まえた上での PH1 を有する世界中の患者さんに lumasiran を届けるための計画、RNAi 治療薬の前進と商業化に関する「Alnylam2020」戦略を達成するまたは上回る予測を含みますが、これに限定されるものではありません。実際の業績や将来の計画は、感染発生の範囲および期間、政府

の処置と規制、希少疾患の診断やアルナイラム社製品が対象とする疾患の治療の開始または継続または臨床試験への患者さんの登録の物理的遅延など、世界的な COVID-19 のパンデミックまたは将来的に発生する可能性のあるパンデミックによる直接的または間接的影響、潜在的なサプライチェーンの中断、およびアルナイラム社の事業への他の潜在的影響、パンデミックの影響を緩和するためにアルナイラム社が導入する対策の効果または適時性、および COVID-19 または将来的に発生する可能性のあるパンデミックを原因とするビジネスの中断に対応するためのビジネス継続計画を実行するアルナイラム社の能力、新薬候補の創出・開発、薬剤送達技術、製品候補の有効性と安全性を実証するアルナイラム社の能力、非臨床および臨床結果が再現されない、または他被験者や他試験で反復されず、特定の適応症またはいずれの適応症をも対象として開発を継続することが正当化されないリスク、規制当局の処置や勧告による臨床試験のデザイン、開始、実施時期、継続および/または進行への影響、あるいは結果としての前臨床および/または臨床の追加試験の必要性、lumasiran を含む新薬候補または販売薬の製造および供給の遅延、中断、または障害、知的財産の取得、維持、および保護、プラットフォーム、製品および製品候補に関する特許訴訟などの知的所有権事項、製品候補の承認取得、オンパットロと givosiran、lumasiran などの製品の承認の維持、ならびに薬価と保険適用の取得、米国外インフラの継続的な構築の前進、オンパットロと givosiran、lumasiran などの承認された製品の世界的な上市、マーケティング、および販売の成功、さらにオンパットロの 2020 年の販売目標の達成、将来的にオンパットロの適応症拡大を成功させるアルナイラム社の能力、アルナイラム社と類似した技術を使用あるいは類似の用途に向けた製品を開発する競合の存在、支出を抑制するためのさらなる経営統制により戦略の範囲内において企業成長と経営費を管理しつつ将来的に自立存続可能な財務プロファイルを将来のエクイティファイナンスなしに達成するアルナイラム社の能力、戦略的な業務提携と新たな事業イニシアチブを確立・維持するアルナイラム社の能力、眼科および中枢神経系の製品などの特定の製品の開発、製造、流通に関してはリジエネロン社、ALN-COVならびに SARS-CoV-2 および SARS-CoV-2 の宿主因子を標的とする他の潜在的な RNAi 治療薬の開発に関しては Vir 社を含む第三者への依存、訴訟の結果、政府調査、予期しない支出のリスク、ならびにアルナイラム社の最新の四半期報告書で証券取引委員会(SEC)に提出したフォーム 10-Q および SEC への他の提出書類に詳述した「リスク要因」などを含む、しかしこれらに限定されない、様々な重要なリスク、不確実性、その他の要因の結果として、本プレスリリースに示した将来予測情報と大きく異なる可能性があります。また、本プレスリリースに示した将来予測情報は本日時点のアルナイラム社の見解に基づくものであり、本日以降には該当するものではありません。アルナイラム社は、将来予測情報の更新に関するいかなる責任について、法によって要求される範囲を除き、明示的に放棄します。

###

本プレスリリースに関する問い合わせ先:

Alnylam Japan 株式会社

TEL: 03-6629-6180

Mail: press@alnylam.com