

この資料は、米国アルナイラム社が 2020 年 11 月 19 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 すべての年齢層における原発性高シュウ酸尿症 I 型の治療薬として 欧州連合 (EU) で承認を取得

- lumasiran は、原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) の治療薬として承認された世界初の治療薬であり、PH1 の進行を促進する有害なシュウ酸塩濃度を低下させることが証明された治療薬 -

マサチューセッツ州ケンブリッジ [2020 年 11 月 19 日] - RNAi 治療のリーディングカンパニーである Alynlyam Pharmaceuticals 社 (Nasdaq: ALNY) (以下、アルナイラム社) は、本日、RNAi 治療薬である lumasiran が、すべての年齢層における原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) の治療薬として、欧州委員会 (EC) より製造販売承認を取得し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超希少疾患です。シュウ酸塩の過剰産生は、生命を脅かす末期腎疾患、およびその他の全身合併症の原因となります。PH1 の随伴症状は患者さんによって大きく異なるため、診断の遅れにつながる事が多く、特に成人の PH1 の患者さんにおいては、症状の発現から診断までの平均期間が約 6 年とされます。未治療の PH1 は、進行性の腎障害を引き起こします。進行性腎疾患の患者さんは、シュウ酸塩を含む血液中の老廃物をろ過するための集中的な透析を続けながら、両方または連続の肝・腎移植を受けることができるようになるまで待つこととなります。しかし、移植は合併症発症率および死亡率の高い侵襲的治療法であり、生涯にわたって免疫抑制を必要とします。

アルナイラム社の CEO である John Maraganore 博士 (Ph.D.) は、「これまで、欧州には PH1 のための承認された治療選択肢はありませんでした。ですから、今回の承認は、この超希少である消耗性疾患と診断された患者さん — その多くは幼児や小児の患者さんです — と、そのご家族にとって、人生を変える大きな節目となる可能性を秘めています。lumasiran は、PH1 を抱える患者さんの緊急性の高いアンメットニーズに応えるもので、今回の承認は、希少疾患のコミュニティに対するアルナイラム社の継続的なコミットメントを示すものです。当社は lumasiran に関して、化合物の特定から規制当局による承認までをわずか 6 年で成し遂げました。今後は、lumasiran を患者さんのもとへ届けるために、欧州各国の薬価算定機関と連携しながら、これまでと同様のスピード感を持って取り組んでまいります」と述べています。

lumasiran はヒドロキシ酸オキシダーゼ 1 (HAO1) のメッセンジャー RNA (mRNA) を標的とする RNAi 治療薬です。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 の症状の直接的な原因となる有毒代謝物であるシュウ酸塩の産生を抑制します。

英国のバーミンガム・ウィメンズ・アンド・チルドレンズ国立病院小児腎臓科の医局長である Sally-Anne Hulton 医学博士(M.D.)は、「PH1 は、すべての年齢層の患者さんに影響を与えます。特に、本疾患を持って生まれた乳児が、生後数か月で腎不全を発症した場合、その影響は計り知れません。PH1 の患者さんでは、シュウ酸塩の過剰産生によって腎臓結石が形成されます。また、患者さんの多くに進行性の腎機能低下が見られ、最終的に生命を脅かす末期腎疾患に至ることがあります。これまでの唯一の治療選択肢は肝・腎複合移植ですが、ごく一部の感受性の高い患者さんに限って、腎不全の進行を遅らせるためのビタミン B6 が投与されてきました。ようやく、lumasiran の登場によって、PH1 を抱える小児および成人患者さんの治療にあたる私たちに、この疾患の根本原因に働きかけ、シュウ酸塩産生を抑えるための新しい治療選択肢が与えられました。今回発表されたデータは、有望な安全性および忍容性プロファイルとともに、尿中および血中シュウ酸塩の有意かつ持続的な減少を示しており、これらの患者さんのための治療が進歩することを願う私たちに希望をもたらすものです」と述べています。

アルナイラム社の欧州、中東、アフリカ、およびカナダ地域の代表代行である Brendan Martin は、「アルナイラム社は、Patient Access Philosophy という患者アクセスの理念に基づき、当社がこれまで科学分野においてつねに革新的であり続けたように、ビジネスにおいても革新性の高い企業であることに尽力します。革新的な合意に至るどうかは国や地域の規制によって異なってきますが、幼児から成人まで幅広い年齢層の PH1 の患者さんに対応できる、lumasiran への信頼性のある持続可能なアクセス体制を実現するために、欧州各国の保健当局と連携し、各地の状況に合わせて対応していきます。私たちの目的は、医療サービスのための予算の不確実性を最小限に抑えながら、必要とするすべての患者さんが lumasiran にアクセスできるようにすることです」と述べています。

EU での承認は、lumasiran の有効性および安全性を評価した ILLUMINATE-A および ILLUMINATE-B の両第 III 相試験の結果に基づくものです。ILLUMINATE-A 試験では、成人と 6 歳以上の小児の患者さんを対象として、主要評価項目を達成しました。lumasiran 投与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、プラセボ投与群と比べて 53 ポイント高い平均低下率を示しました。lumasiran 群では、尿中シュウ酸塩濃度において正常値<sup>1</sup>またはほぼ正常値<sup>2</sup>を達成した患者さんの割合は 84%で、正常化を達成したのは半数以上の 52%でした。これに対し、プラセボ群ではいずれも 0%でした。ピボタル試験である ILLUMINATE-A 試験の結果は、2020 年 6 月にウェブ開催された欧州腎臓病・透析移植学会(ERA-EDTA)で発表されました。第 III 相 ILLUMINATE-B 試験では、乳児を含む 6 歳未満の小児患者さんを対象とした lumasiran の有効性と安全性プロファイルは、ILLUMINATE-A 試験と同様の結果を示しました。小児患者さんを対象とした ILLUMINATE-B 試験の結果は、10 月 22 日にウェブ開催された米国腎臓学会(ASN)年次総会で発表されました。

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。この EU での承認は、先般取得した 2020 年 10 月の EMA の医薬品委員会(CHMP)による lumasiran の承認を推奨する肯定的見解に続くものです。アルナイラム社は、米国食品医薬品局(FDA)に新薬承認申請(NDA)を提出しています。

#### 脚注:

<sup>1</sup> 正常は、正常値上限 (0.514 mmol/24 hr/1.73 m<sup>2</sup>) 以下の尿中シュウ酸塩濃度と定義。

<sup>2</sup> ほぼ正常は、正常値上限の 1.5 倍 (0.771 mmol/24 hr/1.73 m<sup>2</sup>) 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。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。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。

### 原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) について

PH1 は、シュウ酸塩の過剰産生によって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を発症させる、超希少疾患です。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。腎機能が低下すると、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が悪化し、その後、骨、目、皮膚、心臓におけるシュウ酸塩の蓄積とシュウ酸カルシウムの結晶化が起き、重度の疾患と死亡に至ります。現在の治療選択肢は非常に限られていて、頻回透析のほかに、肝臓と腎臓の複合臓器移植がありますが、この治療措置は合併症発症率が高く、臓器提供者も限られています。少数の患者さんにはビタミン B6 製剤が効果を示しますが、現在、PH1 に対する承認された治療薬はありません。

### 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「オンパットロ®」(パチシラン) は、米国、EU、カナダ、日本、ブラジル、スイスにおいて承認されており、givosiran は米国、EU、ブラジル、およびカナダ、lumasiran は EU で承認されています。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。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。

### 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 PH1 患者のシュウ酸塩の過剰産生を防止または阻害し、全年齢層の PH1 患者の緊急を要するアンメットニーズを満たし、PH1 による症状に対し好ましい影響を与える可能性に関するアルナイラム社の見解、欧州各国の薬価算定機関との協議および交渉を進め、それぞれの保健当局と連携しながら、各地域が求める要件を満たし、PH1 を抱える幅広い年齢層の患者さんに対応するための信頼性のある持続可能な lumasiran へのアクセス体制を構築するというアルナイラム社の計画、医療サービ

スのための予算の不確実性を最小限に抑えながら、必要とするすべての患者さんが lumasiran にアクセスできることを確実にするというアルナイラム社の目的、lumasiran の新薬承認申請に対する FDA の審査期間に関するアルナイラム社の予測、規制当局の承認の可能性を踏まえた上での PHI を有する世界中の患者さんに lumasiran を届けるためのアルナイラム社の計画、RNAi 治療薬の前進と商業化に関する「Alnylam2020」戦略の継続的な実行に関す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、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、他国における lumasiran などの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候補などの特定の製品候補の開発、製造、流通に関してはリジェネロン社、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](mailto:press@alnylam.com)