

この資料は、米国アルナイラム社が 2021 年 4 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。文中に記載されている用法・用量についても本邦で承認されたものではなく、今後いかなる用法・用量で承認されるかは未定です。

報道関係各位

2021 年 5 月 17 日

アルナイラム社、治験薬 Vutrisiran について、 HELIOS-A 第Ⅲ相試験の肯定的な試験結果を報告

- Vutrisiran が 9 カ月時点における主要評価項目と全ての副次評価項目を達成し、プラセボと比べて統計学的に有意なニューロパチー (神経障害)、生活の質 (QOL)、歩行速度の改善を示した -
 - 患者さんの大部分でベースラインからのポリニューロパチーの症状改善がみられ、ニューロパチーの緩和、QOL の向上が認められた -
- Vutrisiran は、プラセボとの比較において、栄養状態、全般的障害、および心機能のバイオマーカー (NT-proBNP) などの主要な探索的評価項目も達成 -
- Vutrisiran は有望な安全性と忍容性プロファイルを示した -
- さらにアルナイラム社は、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の成人患者さんの治療薬として、Vutrisiran の新薬承認申請 (NDA) を米国食品医薬品局 (FDA) へ提出 -

マサチューセッツ州ケンブリッジ [2021 年 4 月 19 日] - RNAi 治療のリーディングカンパニーである Alnylam Pharmaceuticals 社 (Nasdaq: ALNY) (以下、アルナイラム社) は、本日、トランスサイレチン型 (ATTR) アミロイドーシスの治療薬として現在開発中の RNAi 治験薬 vutrisiran が、HELIOS-A 第Ⅲ相試験の全てにおいて、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の患者さんを対象とした 9 カ月時点における主要評価項目と 2 つの副次評価項目を達成する肯定的な結果を示したことを発表しました。本試験の結果は、本日、オンラインで開催されたアメリカ神経学会 (ANN) の 2021 年の年次総会の口演で発表されました。

Vutrisiran は 9 カ月時点における主要評価項目を達成し、パチシランの APOLLO 第Ⅲ相試験における外部プラセボ群のデータと比べて、補正神経障害+7 (mNIS+7) スコアのベースラインからの平均変化量に改善を示しました。また、9 カ月時点における全ての副次評価項目も達成し、糖尿病性ニューロパチーに関するノーフォーク QOL 質問票 (Norfolk QoL-DN) での評価による QOL と、10 メートル歩行検査 (10-MWT) の評価による歩行速度のいずれも外部プラセボ群と比較して改善を認めました。患者さんの大部分でベースラインからのニューロパチーの緩和と QOL の向上が認められ、vutrisiran がトランスサイレチン型家族性アミロイドーシスの症状を改善する可能性が示されました。さらに、vutrisiran は有望な安全性プロファイルを示し、治験薬と因果関係のある中止例や死亡例は認められませんでした。これらの肯定的なデータに基づき、アルナイラム社は、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の成人患者さんの治療薬として、vutrisiran の新薬承認申請 (NDA) を米国食品医薬品局 (FDA) へ提出しました。

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、次のように述べています。「HELIOS-A 試験の結果は、vutrisiran が 9 カ月という短期間に、APOLLO 試験の外部プラセボ群と比べて、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の患者さんのニューロパチー、QOL、および歩行速度を改善することを示しました。また、有望な安全性と忍容性のプロファイルも認められました。Vutrisiran を投与された患者さんにポリニューロパチーの症状改善が認められたこと、有望な安全性プロファイル、および治験のデータの総合的な判断から、オンパットロ® (パチシラン) で確立された当社の RNAi 治療薬の作用機序の有望性に対する我々の確信は一層強固なものとなりました。さらに、心臓負荷のマーカである NT-proBNP に対する vutrisiran の影響を示す探索的評価項目についても有望な結果が得られています。2021 年後半に予定されている 18 カ月時点の探索的心機能評価項目のさらなる解析結果が期待されます。この度、当局への NDA の提出が完了しましたので、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の新しい治療選択肢として、vutrisiran の 3 カ月に 1 回投与の皮下注射製剤をお届けできることを心待ちにしています。この度の HELIOS-A 試験の肯定的な結果と NDA の提出は、ATTR アミロイドーシス治療薬の市場において業界トップクラスのフランチャイズを構築するという当社の継続的な取り組み、ならびに将来、RNAi 治療薬による治療が有効な患者さんを拡大するという当社の目標における重要な節目となります」。

HELIOS-A 試験の結果

Vutrisiran は HELIOS-A 試験において、9 カ月時点における主要評価項目と全ての副次評価項目を達成しました。具体的には下記の結果が認められました：

- Vutrisiran は血清中トランスサイレチン (TTR) 値の迅速かつ持続的な減少を達成しました。定常状態における血清中 TTR 値のベースラインからの平均減少率は 83% でした。
 - HELIOS-A 試験の vutrisiran 群およびパチシラン群において、一貫した血清中 TTR 値の減少が認められ、この減少は治療仮説と一致していました。
- 9 カ月時点における mNIS+7 スコアのベースラインからの変化について、プラセボ群 (N=77) では平均 14.76 ポイント増加 (悪化) したのに対し、vutrisiran 群 (N=122) では平均 2.24 ポイント減少 (改善) し、vutrisiran 群とプラセボ群の平均値差は 17.0 ポイントでした ($p=3.54 \times 10^{-12}$)。
 - Vutrisiran 群における mNIS+7 スコアの改善は、事前に設定した全てのサブグループでも一貫して認められました。サブグループは具体的には、年齢、性別、人種、地域、ベースラインのニューロパチー障害、遺伝子型、TTR 安定剤の使用歴、ベースラインの家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) のステージ、および事前に規定した心機能の副次集団に含まれるか否かで設定しました。
 - HELIOS-A 試験でパチシラン参照群に無作為割付された患者さんにおいても vutrisiran 群の患者さんと一貫した結果が示されました。
- 9 カ月時点における Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化について、プラセボ群では平均 12.9 ポイント増加 (悪化) したのに対し、vutrisiran 群では平均 3.3 ポイント減少 (改善) し、vutrisiran 群とプラセボ群の平均値差は 16.2 ポイントでした ($p=5.43 \times 10^{-9}$)。
- 歩行速度においては、vutrisiran 群では安定した状態が保たれた (10-MWT は平均 0.001 メートル/秒の減少) のに対し、外部プラセボ群では悪化しました (10-MWT は平均 0.133 メートル/秒の減少) ($p=3.10 \times 10^{-5}$)。

- 探索的評価項目であった心臓負荷の指標である NT-proBNP は、プラセボ群と比較して、vutrisiran 群では事前に設定した心アミロイドーシス集団および補正 intent-to-treat (mITT) 集団のいずれにおいても改善を認めました。
 - 心アミロイドーシス集団は、心ベースラインの左心室壁厚が 1.3 cm 以上かつ大動脈弁疾患または高血圧の既往歴がない患者さんと定義しました。NT-proBNP で調整した幾何倍数のベースラインからの変化量は、外部プラセボ群の心機能の副次集団 (N=34) では 1.60 だったのに対し、vutrisiran 群の心機能の副次集団 (N=35) では 0.95 で、その差は 0.60 で vutrisiran 群が優位な結果を示しました (p= 0.0016)。
 - mITT 集団においてもベースラインからの変化量は同様の結果がみられ、外部プラセボ群と比較して vutrisiran 群の優位性が示されました (p= 9.20×10^{-7})。
- さらに、vutrisiran は 9 カ月時点におけるその他の探索的評価項目であった補正 BMI (mBMI) および Rasch-built 全般身体障害スケール (R-ODS) においても、外部プラセボ群と比較して改善を示しました。

本試験では、HELIOS-A 試験の結果の速報でも報告したように、vutrisiran は投与 9 カ月時点においてプラセボと比べて有望な安全性および忍容性プロファイルを示し、治験薬と関連のある中止例や死亡例は認められませんでした。9 カ月時点までの vutrisiran 群における有害事象による試験中止例は 2 例 (1.6%) あり、いずれも死亡によるものでしたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断されました。治験担当医師によって治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象 (SAE) は脂質異常症と尿路感染症の 2 件でした。治療中に患者さんの 10% 以上に発現した有害事象は、下痢、四肢痛、転倒、および尿路感染症で、いずれもプラセボ群と比較して同程度または低い発現率でした。注射部位反応 (ISRs) は 5 例 (4.1%) にみられ、いずれも軽度かつ一過性のものでした。血液学、腎機能または肝機能の検査値 (LFT) に関する安全性シグナルは認められませんでした。

HELIOS-A 試験の治験責任医師であり、パリ＝サクレ大学グレーターパリ大学病院、AP-HP、ピセートル病院神経内科の David Adams 医師 (M.D., Ph.D.) は、次のように述べています。「HELIOS-A 第 III 相試験の結果は、3 カ月に 1 回の皮下投与で治療ができる vutrisiran が、進行性で生命を脅かす多臓器系疾患である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抱える患者さんにとって、治療を大幅に簡素化できる、魅力的な新しい選択肢となる可能性をはっきりと示すものです。本日発表されたデータは、深刻な疾患であるアミロイドーシスに苦しむ患者さんのコミュニティにとって励みとなるものですし、この疾患を抱える多様な患者さんたちのニーズを満たすことに注力している進行中の研究から、順次得られている喜ばしい成果にも期待が高まります」。

薬事承認申請について

アルナイラム社は、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の成人患者さんの治療薬として、vutrisiran の新薬承認申請 (NDA) を米国 FDA へ提出したことも発表しました。Vutrisiran は ATTR アミロイドーシスの治療薬として、米国および欧州連合 (EU) で希少疾病用医薬品に指定されています。また、米国では成人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薬として優先承認審査制度指定も得ています。アルナイラム社は米国 FDA への申請に続き、ブラジルおよび日本で承認申請を行う予定です。また、以前に欧州医薬品庁 (EMA) と調整した通り、HELIOS-A 第 III 相試験の 18 カ月解析の結果が得られ次第、EU に医薬品販売承認申請 (MAA) も行う予定です。

Vutrisiran について

Vutrisiran は、遺伝性 ATTR アミロイドーシス (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) および野生型 ATTR アミロイドーシスの両方を含む ATTR アミロイドーシス治療のために研究開発された、皮下注の RNAi 治療薬です。本剤は標的となる特定のメッセンジャー RNA 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ています。Vutrisiran を 3 カ月に 1 回投与することで、TTR アミロイドの蓄積が減少、組織内の TTR アミロイド沈

着の除去が促されることが期待されています。これにより組織の機能回復につながる可能性があります。Vutrisiran は、皮下投与の頻度を減らすため、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社の 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います。米国食品医薬品局や欧州医薬品庁などの保健当局による vutrisiran の有効性と安全性の評価は、まだ開始されていません。

HELIOS-A 第Ⅲ相試験について

HELIOS-A 試験(NCT03759379)は、vutrisiran の有効性及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、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。患者さんは、vutrisiran 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。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 スコアのベースラインからの変化量です。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す。NT-proBNP のベースラインからの変化量は、9 カ月時点での探索的評価項目として評価されました。HELIOS-A 試験における vutrisiran の有効性は、HELIOS-A 試験と同様の患者集団を対象にパチシランの有効性と安全性を評価した APOLLO 第Ⅲ相試験でのプラセボ群と比較しています。また、18 カ月時点で新たに評価される 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る予定です。さらに、18 カ月時点での探索的心機能評価項目には、NT-proBNP 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アミロイドーシスの診断に基づく評価のデータが加わります。18 カ月間の本試験を完了した患者さんは全員、オープンラベル継続投与試験の対象者として、さらに18カ月間、vutrisiran での治療を継続的に受けられることとしました。

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。

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(共に国内未承認)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によって開発と商業化が行われている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んに貢献し、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きます。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。

アルナイラム社の将来予測情報(FLS)について

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、抱負および目標に関する様々な記述は、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該当します。この中に含まれるのは、vutrisiranに関する情報、ならびに本薬が有望な安全性プロファイルと有望な探索的心機能評価項目の結果を有し、3カ月に1回の低用量の皮下投与で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のための治療選択となる可能性、米国以外における本薬の薬事承認申請の予定時期、ATTRアミロイドーシス治療薬の市場における業界トップクラスのフランチャイズの構築、RNAi治療薬が貢献できる可能性のある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の拡大、トップレベルのバイオ医薬品企業としての地位の確立、および「アルナイラム P5x25」戦略の達成などです。実際の業績や将来の計画は、様々な重要なリスクや不確実性、その他の要因の結果として、将来予測情報と大きく異なる可能性があります。これには以下のものが含まれますが、それに限定されるものではありません。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がアルナイラム社の事業、業務実績および財務状況に及ぼす直接的または間接的な影響、ならびにパンデミックの影響を緩和するためのアルナイラム社の取り組みの効果または適時性。新薬候補および薬剤送達技術を創出・開発し、新薬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。新薬候補の非臨床および臨床結果。規制当局の措置や勧告、ならびに新薬候補の薬事承認および良好な価格と診療報酬の払い戻しを取得・維持するアルナイラム社の能力。新薬候補や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。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。事業への規律ある投資により企業成長と経営費を管理し、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。戦略的な業務提携を維持するアルナイラム社の能力。特定の製品の開発と商業化についてのノバルティス社、リジェネロン社、Vir社を含む第三者への依存。訴訟の結果。政府調査のリスク。予期しない支出。さらには、アルナイラム社の最新の年次報告書で証券取引委員会(SEC)に提出したフォーム10-Kの「リスク要因」の項およびSECへの他の提出書類に詳述したリスク。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も、法によって要求される範囲を除き、明示的に放棄します。本プレスリリースはいかなるRNAi治療の治験薬または既承認の治療薬の研究使用についての有効性または安全性の結論を述べることを意図するものではありません。治験薬または既存薬の拡大使用の治験が成功裏に完了する、もしくは承認が得られることを保証するものでもありません。

###

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