

この資料は、米国アルナイラム社が 2020 年 3 月 3 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 3 月 13 日

アルナイラム社の givosiran 成人および未成年者の急性肝性ポルフィリン症治療薬として 欧州連合 (EU) で承認を取得

– givosiran は、急性肝性ポルフィリン症の発作予防、慢性疼痛の軽減、患者さんの生活の質の改善を示すデータが得られた、世界初の RNAi 治療薬 –

– givosiran の承認は、ポルフィリン症発作率の 74% の低下を示した第 III 相 ENVISION 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 3 月 3 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、givosiran が、成人および 12 歳以上の未成年者の急性肝性ポルフィリン症 (AHP) を治療するためのアミノレブリン酸合成酵素 1 (ALAS1) を標的とする皮下注射剤として、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。AHP は、患者さんの重症の腹痛、嘔吐および痙攣などの消耗性の発作を特徴とする超希少疾患であり、発作中に麻痺や呼吸停止の可能性もあることから生命を脅かす危険もあります。また、多くの患者さんにおいて発作と発作の間も持続する疼痛などの慢性症状を伴います。

アルナイラム社の CEO である John Maraganore 博士 (Ph.D.) は、「本日の givosiran の承認は、この深刻な遺伝性の疾患を抱えながら暮らす患者さんとそのご家族にとって歴史的瞬間を記すものとなります。EU にはこれまで、多くの患者さんを苦しめる発作の頻度を減らし、慢性疼痛を軽減することを示すデータが得られた承認薬がなかったからです。givosiran はアルナイラム社が過去 18 カ月の間に承認を取得した 2 つ目の RNAi 治療薬です。この治療薬を EU の患者さんに届けられることを誇りに思います。そして、この承認取得を可能にくださるために支援し関与して下さった患者さん、ご家族、治験担当医師および治験関係者の皆様に感謝申し上げます」と述べています。

スウェーデンのカロリンスカ大学病院ポルフィリン症センター長の Eliane Sardh 医師は、「発作がいつ起きるかわからないという恐怖と、発作と発作の間にも続く症状は、患者さんの生活のあらゆる面に影響し、仕事や社会生活の維持を制限します。私たちの経験では、givosiran による治療を開始した患者さんの生活は大きく変わってきています。入院や緊急訪問診療を要するポルフィリン症発作が減少しただけでなく、患者さんからの報告による全般的な健康状態や生活の質にも改善が見られていますので、この承認は、患者さんにご家族や、治療を提供する医療従事者にとって本当に意味のあるものです。患者さんの中には、以前には考えられなかったような、個人的にも仕事上でも大きな目標を達成できた方もいらっしゃいます」と述べています。

アルナイラム社のプレジデントである Barry Greene は、「私たちは、EU の患者さんに 1 日でも早く givosiran をお届けできるように全力を尽くしています。米国での経験を活かし、Value-based agreement framework 構想に EU 当局の方たちとも積極的に取り組み、givosiran を患者さんと医療従事者の皆さまに迅速にお届けしたいと考えています。各国にはそれぞれ新薬の価値を評価するプロセスがありますが、この構想は実績に基づく支払いと付加的な財政の仕組みを結びつけ、givosiran の承認された適応症に該当するすべての AHP 患者さんの治療において、長期的な財政の持続可能性を実現するもので多くの国にとって魅力的な構想だと考えます」と述べています。

givosiran は EMA から PRIME 指定、および EU で希少疾病用医薬品指定を受けています。また、EMA で迅速審査指定もを受けていますが、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 2019 年 11 月の米国食品医薬品局 (FDA) による givosiran の承認に続くものです。givosiran は、現在優先審査中であるブラジルでも承認取得が待たれています。

第 III 相 ENVISION 試験について

本日の EU における製造販売承認は、第 III 相 ENVISION 試験の良好な結果に基づくものです。本試験は、急性肝性ポルフィリン症 (AHP) と確定診断された患者さんを対象として、givosiran の有効性と安全性を評価する、無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同試験です。主要評価項目は、急性間欠性ポルフィリン症 (AIP: 最もよくみられる AHP の病型) 患者さんにおける、6 カ月間の、入院、緊急訪問診療、または自宅における静脈内ヘミン投与を要すると定義される複合ポルフィリン症発作の年間発生率のプラセボと比較した低下でした。本試験は、世界 18 カ国 36 施設から 94 名の AHP 患者さんが登録された、AHP を対象としたものでは過去最大の介入試験です。患者さんは givosiran 群またはプラセボ群に 1:1 で無作為割付けされた後、givosiran 群には毎月 givosiran 2.5 mg/kg が皮下投与されました。二重盲検期間の投与完了後、適格例 (99%) の患者さんはすべて ENVISION 試験のオープンラベル延長試験 (OLE) に組み入れられ、givosiran の投与が継続されました。

- 本試験で givosiran は、プラセボ群と比較して、AIP 患者さんにおけるポルフィリン症発作の年間複合発生率を 74% 低下しました。
- 6 カ月の治療期間中に発作のなかった患者さんの割合は、プラセボを投与した患者さんでは 16.3% だったのに対し、givosiran を投与した患者さんでは 50% でした。
- AIP 患者さんの報告に基づく 1 日当たりの最大の痛みは、プラセボ群と比べて givosiran 群で優位に改善しました ($p < 0.05$)。
- givosiran の投与により、ヘミン使用量だけでなく、尿中アミノレブリン酸 (ALA)、および尿中ポルフォビリノーゲン (PBG) も減少しました。
- givosiran 投与患者さんの多くが、プラセボ投与患者さんに比べて、全般的健康状態、疼痛、日常生活の機能の改善を報告しました。

givosiran 投与患者さんで多く報告された副作用は、注射部位反応 (36%)、悪心 (32.4%)、および疲労 (22.5%) でした。その他にみられた副作用 (発生頻度がプラセボよりも 10% 以上高いもの) は、トランスアミンアーゼ上昇、発疹、および糸球体濾過率減少でした。

givosiran について

givosiran は、成人および未成年者の急性肝性ポルフィリン症 (AHP) を治療するためのアミノレブリン酸合成酵素 1 (ALAS1) を標的とする RNAi 治療薬です。第 III 相試験において、givosiran はプラセボと比較して、入院、緊急訪問診療、自宅における静脈内ヘミン投与を要するポルフィリン症の発作率を有意に低下させることが示されました。givosiran は、有効性と持続性を強化するために安定化を促進した ESC-GalNAc コンジュゲート技術に基づくものとしては、アルナイラム社初の市販薬です。givosiran は、アミノレブリン酸合成酵素 1 (ALAS1) メッセンジャー RNA (mRNA) を特異的に低下させることで、AHP の発作やその他の症状の発現に関連する毒性を減少させます。

AHP について

急性肝性ポルフィリン症 (AHP) は、消耗性で生命を脅かす急性発作や、患者さんによっては日常生活の機能や生活の質に悪影響を及ぼす慢性症状を特徴とする、遺伝性の超希少疾患群です。AHP には、急性間欠性ポルフィリン症 (acute intermittent porphyria: AIP)、遺伝性コプロポルフィリン症 (hereditary coproporphyrin: HCP)、異型ポルフィリン症 (variegate porphyria: VP)、および ALA 脱水酵素欠損性ポルフィリン症 (ALA dehydratase deficiency porphyria: ADP) の4つの病型があります。いずれの病型も、遺伝子変異により肝臓内のヘム産生に必要な特定の酵素が欠如することで生じ、これにより体内のポルフィリンが毒性量まで蓄積します。AHP は 労働年齢や出産年齢の女性に偏って発生し、症状は様々です。最もよくみられる症状は重症かつ原因不明の腹痛であり、随伴症状として、四肢痛、背部痛、胸痛、悪心、嘔吐、錯乱、不安、痙攣、四肢脱力、便秘、下痢、暗色尿または赤色尿もみられます。AHP は発作中に麻痺や呼吸停止の可能性もあることから、生命を脅かす危険もあります。AHP はその徴候および症状が非特異的であるため、婦人科疾患、ウイルス性胃腸炎、過敏性腸症候群 (IBS)、虫垂炎などのより一般的な他の疾患と誤診される原因となります。その結果、世界的には、確定診断までの期間が 15 年に及ぶこともあり、依存症のリスクも伴います。また、AHP の長期合併症や併存疾患には、高血圧、慢性の腎疾患、肝細胞癌を含む慢性の肝疾患があります。

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、疾患の原因とな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「ONPATRO®」 (patisiran) 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 は米国および EU において承認されています。当社は、開発後期段階にある 5 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。

アルナイラム社の将来予測情報 (FLS)

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、見通しに関する記述は、1995 年の私的証券訴訟改革法の免責条項に基づいており、givosiran の承認に関するアルナイラム社の見解、この承認が患者さんとその介護者に与える影響、givosiran の第 III 相 ENVISION 臨床試験の結果、EMA による AHP 患者の治療を対象とした givosiran の医薬品市販承認申請の早期審査の見通し、RNAi 治療薬の前進と商業化に関する「Alnylam 2020」戦略の見通しなどを含みますが、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、アルナイラム社の新薬候補の創出・開発能力とその投与方法、新薬候補の有効性と安全性を実証する能力、前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り臨床試験のデザイン、開始、実施時期、継続および／または進行が影響を受ける、あるいは結果として前臨床および／ま

たは臨床の追加試験が必要となるリスク、新薬候補の製造および供給の遅延、中断、または障害のリスク、知的財産の取得、維持、および保護、第三者に対して知的財産権を行使し第三者からの侵害に対して特許ポートフォリオを守るアルナイラム社の能力、givosiran を含む製品に対する規制当局の承認、価格設定、医療費償還適用の取得と維持、givosiran を含む承認薬の世界的上市、マーケティング、および販売を成功させる商用および米国外のインフラ構築の進捗、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、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達成し、事業活動を支援する追加資金の取得および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、製品の開発、製造、流通のためのリジェネロン社を含む第三者への依存、US における givosiran の教育と販売促進のためのアイアンウッド社への依存、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年次事業報告書で証券取引委員会(SEC)に提出したフォーム 10-K 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