

急性肝性ポルフィリン症治療薬として RNAi 治療薬 ギボシランナトリウムを日本で承認申請

Alnylam Japan 株式会社(本社:東京都千代田区、代表取締役社長 中邑昌子、以下「アルナイラム」)は、本日、急性肝性ポルフィリン症(AHP)の治療薬として、RNA 干渉(RNAi)治療薬であるギボシランナトリウム(以下、ギボシラン)の日本における製造販売承認申請を行いましたので、お知らせします。

AHPは、患者さんの重症かつ原因不明の腹痛、嘔吐および痙攣などの消耗性の発作を特徴とする遺伝性の希少疾患であり、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、日常機能と生活の質(QOL)に悪影響を及ぼします。AHPはその症状などから、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、一般的な他の疾患と診断されることもあり、確定診断までの期間が10年以上に及ぶ患者さんもいます。

今回の承認申請は、AHPと確定診断された患者さんを対象として、ギボシランの有効性と安全性を評価した第III相ENVISION試験の良好な結果に基づくものです。本試験は、日本を含む世界18カ国36施設から94名のAHP患者さんが登録された、無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同試験で、AHPを対象としたものでは過去最大の介入試験です。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。本試験の結果は、2020年6月11日付の*The New England Journal of Medicine*誌で発表されています。

アルナイラムの代表取締役社長 兼 アジア地区シニア・バイスプレジデントの中邑昌子は、「AHPの患者さんは、いつ起こるかわからない深刻な発作や、疼痛などの慢性症状により苦しみ、QOLが著しく阻害されています。日本国内においてもAHPの新たな治療選択肢をお届けできるよう、承認取得に向け引き続き尽力してまいります」と述べています。

日本では、ギボシランは希少疾病用医薬品に指定され、優先審査の対象となっています。海外では、ギボシランは米国、EU、ブラジルにおいて承認されています。

なお、アルナイラムは昨年、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適応症とする日本初のRNAi治療薬「オンパットロ®点滴静注2mg/mL(一般名:パチシランナトリウム)」を上市・販売しており、今回のギボシランは、日本国内で2成分目となるRNAi治療薬の承認申請となります。

ギボシランナトリウムについて

ギボシランナトリウム(以下、ギボシラン)は、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。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です。ギボシランは、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。第 III 相試験において、ギボシラン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。

海外では、「GIVLAARI」の製品名で、2019年11月、成人の急性肝性ポルフィリン症(AHP)治療薬として米国食品医薬品局(FDA)の承認を取得しました。FDAでは、ブレイクスルー・セラピーおよび希少疾病用医薬品に指定され、優先審査が行われました。また2020年3月には、成人および12歳以上の未成年者のAHP治療薬として欧州委員会(EC)より製造販売承認を取得しました。欧州医薬品庁(EMA)ではPRIME指定および迅速審査指定、EUでは希少疾病用医薬品指定のもと、審査が行われました。その他の国においても承認に向けた審査が行われています。

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診断され、AHPと正確に診断されない原因となります。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。

第 III 相 ENVISION 試験について

第 III 相 ENVISION 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、ギボシラン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、日本を含む世界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。登録された94例の患者さんのうち、3例は日本人でした。患者さんはギボシラン群またはプラセボ群に1:1で無作為割付けされた後、ギボシラン群には毎月ギボシラン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、ギボシランの投与が継続されました。

- 本試験でギボシランは、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、ギボシラン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ギボシラン群で有意に改善しました ($p < 0.05$)。
- ギボシランの投与により、ヘミン使用量だけでなく、尿中アミノレブリン酸 (ALA)、および尿中ポルフィビリノーゲン (PBG) も減少しました。
- ギボシラン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。

ギボシラン投与患者さんで多く報告された副作用は、注射部位反応、悪心、および疲労でした。

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 Japan 株式会社について

Alnylam Japan 株式会社 (<https://www.alnylam.com/alnylam-japan/>) 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 月に設立しました。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。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®」(パチシランナトリウム) は、米国、EU、カナダ、日本、スイス、ブラジルにおいて承認されており、ギボシランナトリウムは米国、EU、ブラジルにおいて承認されています。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。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](https://twitter.com/Alnylam)、または [LinkedIn](#) 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:
Alnylam Japan 株式会社

TEL: 03-4477-5899
Mail: press@alnylam.com