

急性肝性ポルフィリン症治療薬「ギブラーリ®」の製造販売承認を取得

－ 急性肝性ポルフィリン症の発作抑制、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臨床試験で得られた、世界初の治療薬 －

Anylam 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、「ギブラーリ®皮下注 189 mg」(一般名:ギボシランナトリウム、以下「ギブラーリ」)が急性肝性ポルフィリン症(AHP)の治療薬として厚生労働省から製造販売承認を取得しましたので、お知らせします。ギブラーリは日本国内における2成分目のRNA干渉(RNAi)治療薬であり、アルナイラムが日本国内で上市・販売する2番目の製品となります。

AHPは、重症かつ原因不明の腹痛、嘔吐および痙攣などの急性かつ消耗性の発作を特徴とする、遺伝性の稀な代謝性疾患です。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。発作中に麻痺や呼吸停止を引き起こす可能性や長期罹患に伴う肝細胞癌等のリスクもあることから、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持続症状を伴い、日常機能や生活の質(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。他の疾患と診断された症例の約1/4で、侵襲性の高い開腹手術などの処置が行われたとする国内データも報告されています¹。

AHPは、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、これによりヘム生成の途中段階で作られる神経毒性を持つ物質(ポルフィリン体など)が蓄積します。ギブラーリは、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、ポルフィリン体などの蓄積量を減らし、AHPの急性発作やその他の症状の発現に関連する神経毒性を減少させます。

島根県済生会江津総合病院 名誉院長の堀江裕先生は、「1920年に日本で初めて症例が報告されてから現在に至るまで、約100年が経過しましたが、この間、根本的なポルフィリン症の治療法が確立されることはありませんでした。AHPの発作予防のための長期治療薬として承認されているものはなく、AHPの急性発作の頻度を持続的に低下させ、発作と発作の間に生じる衰弱性の症状を軽減させ、QOLを向上させる治療薬が求められてきました。このようなアンメットニーズに応えられる治療薬として、ギブラーリが重要な役割を果たし、AHPの患者さんが安心して生活を送れるようになることを期待しています」と述べています。

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、「私たちは、治療方法がない、または治療選択肢が限られている疾患に重点を置き、新たな作用メカニズムを持つRNAi治療薬を届けられるよう創薬を前進させています。この度承認されたギブラーリは、AHPの医療に新たな価値を提供できるものと考えています。私たちは、医薬品の研究開発にとどまらず、AHPの患者さんやご家族のために、診断の課題や、疾患に関する情報の充足に対してもサポートできるよう取り組んでまいります」と述べています。

アルナイラムは、AHP の患者さんを対象としてギブラーリの有効性と安全性を評価した第 III 相 ENVISION 試験の結果に基づき、2020 年 9 月に新薬承認申請を提出しました。ギブラーリは、希少疾病用医薬品に指定され、優先審査の対象となり、この度承認を取得しました。海外では、米国、EU、ブラジル、カナダ、スイスにおいて承認されています。ENVISION 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。

ギブラーリ®製品概要

製品名	ギブラーリ®皮下注 189mg
一般名	ギボシランナトリウム
効果・効能	急性肝性ポルフィリン症
用法・用量	通常、12 歳以上の患者には 1 カ月に 1 回ギボシランとして 2.5mg/kg を皮下投与する。
製造販売承認	2021 年 6 月 23 日
製造販売元	Alnylam Japan 株式会社

ギブラーリ®(ギボシランナトリウム)について

ギブラーリ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。薬剤の有効性と持続性を強化するために製剤の安定化を促進した ESC-GalNAc コンジュゲート技術に基づく薬剤です。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 の急性発作やその他の症状の発現に関連する神経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持続症状を特徴とする、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、「ギブラーリ®」(ギボシランナトリウム)は米国、EU、ブラジル、カナダ、スイス、日本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](#)、[Instagram](#) でご覧ください。

参考文献

1. 近藤 雅雄, 矢野 雄三, 浦田 郡平. ALA-Porphyrin science. 2012;2:73-82.

###

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