

## 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治療薬として RNAi 治療薬ブト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、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\*の治療薬として、RNA 干渉(RNAi)治療薬であるブトシランナトリウム(以下、ブトシラン)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。

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、トランスサイレチンというタンパク質(TTR タンパク質)を作る TTR 遺伝子の変異が原因で生じる進行性の難治性疾患です<sup>1</sup>。TTR 遺伝子変異により TTR タンパク質由来のアミロイド線維が形成され、末梢神経や心臓など全身の臓器・組織に蓄積して、治療困難な神経障害や心機能障害、自律神経障害等の多様な症状が現れます<sup>1</sup>。徐々に歩行困難や寝たきりの状態になり、未治療であれば、発症後約 10 年で死に至ることもあります。しかし、臨床症状が多様であり、疾患特異的な症状に乏しい場合もあるため、診断が遅れることも少なくありません。患者数は全世界で約 5 万人おり<sup>2</sup>、障害発生率と死亡率は高く、大きなアンメットニーズが存在します。日本は、ポルトガル、スウェーデンに次ぐ患者集積地と考えられています。

アルナイラムでは、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治療薬の研究開発を続けており、2019 年に同疾患を適応として、世界初の RNAi 治療薬である「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[以下、パチシラン])」を日本においても上市しました。パチシランは通常、3 週間に 1 回の点滴静注が行われます。同じく RNAi 治療薬であるブトシランは、異なるドラッグ・デリバリー・システム(DDS)技術を採用することで、治療時間の減少、ステロイドを含む前投薬の投与なしでの注射部位反応発現のリスク低減、投与間隔の延長が期待され、3 カ月に 1 回の皮下投与製剤として開発が進められてきました。

今回の承認申請は、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と確定診断された患者さんを対象として、ブトシランの有効性と安全性を評価した HELIOS-A 第 III 相試験の肯定的な結果に基づくものです。本試験は、日本を含む世界 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た第 III 相無作為化オープンラベル国際共同試験です。主要評価項目は、本試験と同様の患者集団を対象としてパチシランの有効性と安全性を評価した APOLLO 第 III 相試験のプラセボ群と比較した投与 9 カ月後の補正神経障害スコア(mNIS+7)のベースラインからの変化量でした。

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、「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治療において、薬剤投与の頻度を減らせることは、定期的に通院される患者さんの負担軽減の観点から重要であり、医療上の必要性が高いものです。ブトシランが新たな治療選択肢となり、患者さんに貢献できるよう、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、2021年10月1日にブトリ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、ブトリンは米国、EU、ブラジルにおいて審査されています。

### ブトリンナトリウムについて

ブトリンナトリウム(以下、ブトリン)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。ブトリンを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示されました。ブトリンは、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。

海外では、現在、米国食品医薬品局(FDA)、欧州医薬品庁(EMA)、およびブラジル国家衛生監督庁(ANVISA)で審査されています。ブトリンは ATTR アミロイドーシスの治療薬として、米国および 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 hATTR 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。本邦で今後いかなる用法・用量で承認されるかは未定です。

### 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。

### HELIOS-A 第Ⅲ相試験について

HELIOS-A 試験(NCT03759379)は、ブトリンの有効性およ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、日本を含む世界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。登録された164例の患者さんのうち、7例は日本人でした。患者さんは、ブトリン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。HELIOS-A 試験におけるブトリンの有効性は、HELIOS-A 試験と同様の患者集団を対象としたパチシランの有効性と安全性を評価した APOLLO 第Ⅲ相試験のプラセボ群と比較しています。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 のベースラインからの変化量でした。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した。18カ月時点で評価された 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ています。また、18カ月時点で新たに評価された探索的評価項目には、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臓アミロイド負荷の診断が含まれました。18カ月間の治療期間後には、すべての患者さんが、無作為化継続投与試験の一環として、ブトリン25mgを3カ月に1回、または50mgを6カ月に1回投与する治療を、さらに18カ月間継続することができます。

## 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、疾患に關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 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。2021年には、2成分目となる siRNA 製剤ギブラーリを上市・販売しています。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治療薬は、「オンパットロ®」(パチシランナトリウム)、「ギブラーリ®」(ギボシランナトリウム)、lumasiran(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](http://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. 安東由喜雄 監修. 最新アミロイドーシスのすべて(第1版)2017.
2. Gertz MA. Am J Manag Care. 2017;23(7 Suppl):S107-S112.

###

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)