

この資料は、米国アルナイラム社が 2020 年 5 月 22 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、日本においては、肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していないと使用上の注意で記載されています。

報道関係各位

2020 年 6 月 3 日

アルナイラム社、欧州神経学会バーチャル会議 2020 で 「オンパットロ®」(パチシラン) のオープンラベル継続投与国際共同試験の 最新の長期結果を発表

– パチシランが、オープンラベル継続投与国際共同試験 (OLE) で追加した 24 カ月間の治療でも引き続きニューロパチー進行の改善、QOL の向上、および一貫した安全性プロファイルを示す –

– 同所性肝移植後に病状が進行した患者さんを対象とした
パチシラン治療の中間データも発表 –

マサチューセッツ州ケンブリッジ[2020 年 5 月 22 日] – RNAi 治療のリーディングカンパニーである Anylam Pharmaceuticals 社 (Nasdaq: ALNY) (以下、アルナイラム社) は、本日、欧州神経学会 (EAN) バーチャル会議において、成人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 RNAi 治療薬「オンパットロ®」(一般名: パチシランナトリウム) のオープンラベル継続投与 (OLE) 国際共同試験から得られた最新の結果を発表しました。また、同所性肝移植を受けた後 (OLT 後) に病状が進行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の患者さんに対するパチシランによる治療を評価する第 IIIb 相試験の中間結果も発表しました。

アルナイラム社のシニア・バイスプレジデント兼 TTR プログラムジェネラルマネージャーである Eric Green は、「治験担当医師と協力して、パチシランの臨床試験プログラムの結果を、本年度の EAN バーチャル会議で発表できることを喜ばしく思います。特に、OLE 国際共同試験の結果では、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患者さんにオンパットロを 24 カ月間継続及び追加投与したところ、ポリニューロパチーの症状および QOL の改善が維持されるなどの継続的なベネフィットがみられました。2020 年 3 月の時点で、OLE 国際共同試験に継続登録された 13 名の患者さんは 6 年以上オンパットロによる治療を継続されており、RNAi 治療の臨床経験としては最長の結果が得られています。また、OLT 後の患者さんを対象とした試験の中間データでは、アンメットニーズの高いこの患者さん集団においても、TTR ノックダウンが示され、オンパットロ治療が広範な患者さんにベネフィットをもたらす可能性が示唆されました」と述べています。

<OLE 国際共同試験の最新の結果>

現在進行中のパチシランの長期有効性及び安全性を評価する OLE 国際共同試験で得られた 24 カ月間の中間結果が発表されました。本試験の対象者は、第 II 相 OLE 試験 (N=25) および APOLLO 第 III 相試験 (N=186) を完了し、適格とされた患者さん (N=211) でした。今回発表されたデータには、2019 年 10 月 7 日のカットオフ時点で試験期間が 24 カ月以上であった 178 名の患者さん

が含まれました。OLE 国際共同試験でパチシランによる治療が継続された患者さんでは、血清 TTR 値の低下の維持が認められました。パチシランが 42 カ月間継続投与された患者さんでは、補正神経障害スコアが +7 (mNIS+7) スコアおよび Norfolk QOL – 糖尿病性ニューロパチー (QOL-DN) スコアともに低下するなど、APOLLO 試験のベースラインと比較してニューロパチー障害および QOL の改善が維持されたことが示されました。第 II 相 OLE 試験からパチシランの治療が継続された患者さんでも、48 カ月間にわたって mNIS+7 スコアの改善がみられました。

APOLLO 試験でプラセボ投与後に、OLE 試験でパチシランを 24 カ月間投与された患者さんでは、ニューロパチーの進行に対する顕著な抑止効果と QOL の改善が認められました。しかし、これらの患者さんは、APOLLO 試験でのプラセボ投与中に急速に症状が進行したため、ベースラインのスコアに戻ることはありませんでした。このことから、パチシランの早期投与の重要性が示されました。

パチシランの長期安全性プロファイルは、APOLLO 第 III 相試験および第 II 相 OLE 試験で認められ、報告されたものと一貫していました。

<同所性肝移植後に病状が進行した患者さんに対するオンパットロ投与>

また、同所性肝移植 (OLT) 後に病状が進行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の患者さんを対象として欧州数カ国で実施されている、パチシランの安全性、有効性、および薬物動態 (PK) を評価する第 IIIb 相オープンラベル試験の中間解析データも発表されました。従来、OLT は早期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の病状の進行抑制のために実施されてきました。しかし、患者さんによっては、移植後に、既存の組織内アミロイド沈着の上に野生型 TTR のアミロイド沈着が継続することによる病状の進行がみられる場合があります。

本第 IIIb 相試験では、OLT 後に疾患進行した (多発神経障害性能力障害 [PND] スコアに基づく) 23 名の患者さんに、パチシラン点滴静注 (0.3 mg/kg) を 3 週間ごとに投与しました。パチシラン投与 3 週間後の血清 TTR 値のベースラインからの平均低下率は 81.9% でした。中間安全性解析時 (2019 年 12 月 9 日時点のカットオフ) のパチシランの安全性プロファイルは、APOLLO 第 III 相試験で認められ、報告された安全性プロファイルと一貫していました。OLT 後のパチシラン投与の安全性、有効性、および PK は、進行中の本試験で引き続き検討されます。

EAN で発表されたデータについては、www.alnylam.com/capella をご参照ください。

<オンパットロ (パチシラン) の安全性情報>

インフュージョンリアクション

オンパットロを投与された患者さんにインフュージョンリアクション (IRRs) が認められています。比較対照臨床試験においては、IRRs を発現した患者さんは、オンパットロ投与群で 19% だったのに対し、プラセボ投与群で 9% でした。オンパットロ投与群で最も多くみられた IRRs は、潮紅、背部痛、悪心、腹痛、呼吸困難、および頭痛でした。

IRRs のリスクを低減するため、患者さんには、オンパットロ投与開始の 60 分以上前に、コルチコステロイド、アセトアミノフェン、および抗ヒスタミン薬 (H1 および H2 ブロッカー) を前投薬します。投与中は患者さんをモニタリングし、IRRs の兆候や症状の有無を確認します。IRRs が認められた場合は、本剤の投与速度を下げる、又は投与を中断し、適切な処置 (副腎皮質ホルモン剤等の治療又は適切な対象療法、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等) を行います。症状が消失した後に投与速度を上げて再投与します。重度のインフュージョンリアクションが発現した場合は、本剤投与を中止します。

ビタミン A の補給

オンパットロは、血清中トランスサイレチン(TTR)タンパク質を減少させることにより、血清中ビタミンAの減少を招くことから、ビタミンAを補給することが推奨されます。投与後に血清ビタミン A 濃度の低下が認められます。本剤投与中の患者さんには、ビタミン A を 1 日あたりの推奨許容量(RDA)で補充することが推奨されます。なお、1 日推奨用量は約 2500IUであり、推奨用量を超えて補給しないこととされています。

また、ビタミン A の欠乏により、眼症状(例:夜盲)等が発現するおそれがあるため注意することとされています。

副作用

オンパットロを投与された患者さんで最もよくみられた副作用は、上気道感染(29%)および注入に伴う反応(19%)でした。

オンパットロの詳しい情報については、添付文書をご覧ください。

APOLLO 第 III 相試験について

APOLLO 第 III 相試験は、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患者さんを対象として、パチシランの有効性および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した。主要評価項目は、投与 18 カ月後のプラセボと比較した補正神経障害スコア+7 (mNIS+7)スコアのベースラインからの変化量でした。副次評価項目は、Norfolk QOL—糖尿病性ニューロパチー(QOL-DN)スコア、神経障害スコア(筋力低下)(NIS-W)、Rasch-built 全般身体障害スケール(R-ODS)、10 メートル歩行検査(10-MWT)、補正 BMI(mBMI)、および複合的な自律神経症状スコア 31 (COMPASS-31)でした。また、探索的心機能評価では、N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(NT-ProBNP)量および心電図を測定しました。本試験には19カ国から計39種類のTTR変異型を有する計225名の遺伝性ATTRアミロイドーシス患者さんが登録され、2:1でパチシランおよびプラセボに無作為割付けされました。パチシランは0.3 mg/kgを3週間ごとに1回、18カ月間投与されました。APOLLO 第 III 相試験を完了した患者さんは全員OLE国際共同試験への移行スクリーニングの対象となる適格例とし、OLE国際共同試験への移行後はパチシラン治療を継続的に受けられることとしました。

オンパットロ®(パチシランナトリウム)について

オンパットロは米国やカナダにおいて成人のポリニューロパチーを有する遺伝性ATTRアミロイドーシスを適応として承認されたRNAi治療薬です。EUやスイス、ブラジルにおいてはステージ1またはステージ2のポリニューロパチーを有する成人の遺伝性ATTRアミロイドーシス、日本において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を適応症として承認されています。オンパットロは原因となるトランスサイレチン(TTR)を標的とする静注のRNAi治療薬です。本剤は標的となるTTRメッセンジャーRNAを分解し、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。オンパットロは肝臓でのTTRの産生を阻害し、体内組織でのTTRの蓄積を減少させることで、本疾患に伴うポリニューロパチーの進行を停止または遅延させます。オンパットロの詳細についてはONPATTRO.jpをご参照ください。

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「オンパットロ®」(パチシラン) 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、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 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、または LinkedIn でご覧ください。

アルナイラム社の将来予測情報 (FLS)

本プレスリリースの様々な情報から構成される将来予測情報は、1995 年の私的証券訴訟改革法の免責条項に基づいています。この情報には、ニューロパチーの進行を改善し QOL を向上するパチシランの効力などの RNAi 治療薬の可能性に関するアルナイラム社の見解と計画、ポリニューロパチーを有する遺伝性 ATTR アミロイドーシスの患者さんに対してパチシランが果たせる重要な役割についてのアルナイラム社の期待、同所性肝移植後に疾患進行した患者さんに対するパチシランの治療薬としての可能性、および RNAi 治療薬の前進と実用化に関する「Alnylam 2020」戦略実現の見通しを含みますが、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、感染発生の範囲および期間、政府の処置と規制、希少疾患の診断やアルナイラム社製品が対象とする疾患の治療の開始または継続または臨床試験への患者さんの登録の物理的遅延など、世界的な COVID-19 のパンデミックまたは将来的なパンデミックによる直接的または間接的影響、潜在的なサプライチェーンの中断、およびアルナイラム社の事業への他の潜在的影響、パンデミックの影響を緩和するためにアルナイラム社が導入する対策の効果または適時性、および COVID-19 または将来のパンデミックを原因とするビジネスの中断に対応するためのビジネス継続計画を実行するアルナイラム社の能力、新薬候補の創出・開発、薬剤送達技術、パチシランを含む製品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、非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る臨床試験のデザイン、開始、実施時期、継続および/または進行への影響、あるいは結果としての前臨床および/または臨床の追加試験の必要性、オンパットロ、givosiran、inclisiran、lumasiran、および vutrisiran などの新薬候補または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、プラットフォーム、製品および製品候補に関する特許訴訟などの知的所有権事項、lumasiran や inclisiran などの製品候補の承認取得、オンパットロと givosiran などの製品の承認の維持、ならびに薬価と保険適用の取得、販売インフラおよび米国外インフラの継続的な構築の前進、オンパットロと givosiran などの承認された製品の世界的な上市、マーケティング、および販売の成功、さらにオンパットロの 2020 年の販売目標の達成、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、支出を抑制するためのさらなる経営統制により戦略の縮小された範囲内において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、vutrisiran および ALN-AGT を対象とした特定の研究開発活動を行うためのブラックストーン社の資金提供の合意締結を含めた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、眼科および中枢神経系の製品などの特定の製品の開発、製造、流通に関してはリジェネロン社、US における givosiran の教育と販売促進に関してはアイアンウッド社、ALN-COV ならびに SARS-CoV-2 および SARS-CoV-2 の宿主因子を標的とする他の潜在的な RNAi 治療薬の開発に関しては Vir 社を含む第三者への依存、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四半期報告書で証券取引委員会 (SEC) に提出したフォーム 10-Q 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