

この資料は、米国アルナイラム社が 2021 年 10 月 27 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。文中に記載されている用法・用量についても本邦で承認されたものではなく、今後いかなる用法・用量で承認されるかは未定です。

報道関係各位

2021 年 11 月 16 日

アルナイラム社、hATTR アミロイドポリニューロパチーの患者さんを対象とした Vutrisiran の HELIOS-A 第 III 相試験の投与 18 カ月時点における 重要かつ肯定的な結果を報告

– Vutrisiran は投与 18 カ月時点における全ての副次評価項目を達成し、
外部プラセボ群と比較して統計学的に有意なニューロパチー進行、生活の質 (QOL)、歩行速度、
栄養状態、および全般的障害の改善を示した –

– Vutrisiran は、投与 18 カ月時点における計画されたコホートにおけるベースラインからの
99mTc-HMDP シンチグラフィーによる探索的評価項目においても
心臓でのアミロイド沈着の改善の可能性が示唆された –

– また、Vutrisiran は、引き続き有望な安全性と忍容性のプロファイルを示した –

– アルナイラム社は、HELIOS-A 試験の投与 18 カ月間時点における全結果を
2022 年初頭の医学学会で発表する予定 –

マサチューセッツ州ケンブリッジ[2021 年 10 月 27 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、現在開発中の成人におけるトランスサイレチン型家族性 (hATTR) アミロイドポリニューロパチーの治療薬である RNAi 治療薬 vutrisiran が、HELIOS-A 第 III 相試験の投与 18 カ月時点における全ての副次評価項目を達成したと発表しました。この中には、補正神経障害スコア (mNIS+7) に基づくニューロパチー、生活の質 (QOL)、歩行速度、栄養状態、および全般的障害について、パチシランの APOLLO 第 III 相試験の外部プラセボ群と比較した、統計学的に有意な改善が含まれました。最終的な副次評価項目であった vutrisiran 投与後の血清中トランスサイレチン (TTR) 値の減少については、予想通り、同一試験内のパチシラン群と比較して非劣性を示しました。また、プラセボ群と比較した、バイオマーカーである NT-proBNP 量や特定の心エコー所見、および計画されたコホートの大半の患者さんにおけるベースラインからの 99mTc-HMDP シンチグラフィーによる探索的評価項目についても改善が認められ、心臓でのアミロイド沈着の改善の可能性が示唆されました。有望な安全性と忍容性のプロファイルも引き続き示されました。アルナイラム社は、すでに HELIOS-A 試験が 9 カ月時点において主要評価項目および副次評価項目を達成したことを発表しており、その試験結果は 2021 年のアメリカ神経学会のバーチャル年次総会で発表されています。

アルナイラム社のトランスサイレチン (TTR) フランチャイズ事業の責任者であり、バイスプレジデントの Rena Denoncourt は、次のように述べています。「今回得られた結果は、今年すでに発表している vutrisiran の良好なデータを補強するもので、hATTR アミロイドポリニューロパチーの患者さんにおいて早くも投与 9 カ月時点でみられた神経学的障害の減少および QOL の向上が、投与 18 カ月時点

においても維持されていることを示唆するものでした。また、探索的評価項目および心臓アミロイドの画像診断が仮説を裏付ける結果であったことにも勇気づけられています。私たちは、HELIOS-A 試験の投与 18 カ月時点の全結果を、2022 年初頭の医学学会で発表することを楽しみにしています。また、hATTR アミロイドポリニューロパチーの治療薬を提供するという業界トップクラスのフランチャイズを構築する取り組みをさらに前進させ、将来的にはさらなる追加適応の可能性も考えています。

Vutrisiran を投与された患者さんは、投与 18 カ月時点において複数の探索的評価項目について定量的な改善を示しました。プラセボ群と比較し、vutrisiran 群の患者さんでは、心臓バイオマーカーの評価項目であった NT-proBNP 量（心臓負荷の指標）の改善が認められました。また、vutrisiran 群の患者さんでは、特定の心エコー所見についてもプラセボ群と比べて改善を示しました。さらに、48 人の患者さんからなる計画されたコホートでは、大半の患者さんで、vutrisiran 投与により 99mTc-HMDP シンチグラフィによる心臓でのアミロイド沈着の改善の可能性が示唆されました。

Vutrisiran は有望な安全性プロファイルを示しました。Vutrisiran 群の投与 18 カ月間における有害事象による投与中止例は 3 例 (2.5%) でした。投与 9 カ月時点以降の新たな投与中止例は心不全を発現した 1 例で、本件は治験担当医師によって治験薬との関連性なしと判断されました。18 カ月間の投与期間における死亡例は 2 例（いずれも治験薬との関連性は否定されました）、治験担当医師によって治験薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象 (SAE) の発現例は 2 例でした。これらの死亡例と重篤な有害事象の発現例は投与 9 カ月時点までに発現したもので、すでに前回報告されています。患者さんの 10% 以上で治療により発現した有害事象は、転倒、四肢痛、下痢、末梢浮腫、尿路感染、関節痛、およびめまいでした。このうち四肢痛および関節痛を除いた有害事象の発現率は外部プラセボ群と比べて同等かまたは低いものでした。注射部位反応 (ISRs) は 5 名 (4.1%) の患者さんで報告され、いずれも軽度で一過性のものでした。肝機能に関する安全性への懸念事項は認められませんでした。

Vutrisiran 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。Vutrisiran は ATTR アミロイドーシスの治療薬として、米国および欧州連合 (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。米国では処方薬ユーザーフィー法 (PDUFA) に基づき、承認審査期日が 2022 年 4 月 14 日に設定されています。さらに、日本ではトランスサイレチン型家族性アミロイドーシスの治療薬として希少疾病用医薬品の指定も得ています。

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。

Vutrisiran について

Vutrisiran 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。Vutrisiran を 3 カ月に 1 回、あるいは可能性として 6 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期待されています。これにより組織の機能回復につながる可能性があります。Vutrisiran 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。米国食品医薬品局や欧州医薬品庁などの保健当局による vutrisiran の有効性と安全性の評価は、まだ開始されていません。

HELIOS-A 第Ⅲ相試験について

HELIOS-A 試験(NCT03759379)は、vutrisiran の有効性及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、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。患者さんは、vutrisiran 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vutrisiran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副次評価項目には、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、vutrisiran 25 mgを3カ月に1回、または50 mg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、疾患に関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 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)、givosiran、lumasiran(共に国内未承認)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、Twitter @Alnylam、または LinkedIn、Instagram でご覧ください。

アルナイラム社の将来予測情報(FLS)について

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、抱負および目標に関する様々な記述は、1995年の私的証券訴訟改革法の免責条項が適用される将来予測情報に該当します。この中に含まれるのは、vutrisiranに関する情報、ならびに本薬が有望な安全性プロファイルと本疾患の症状を改善しうる潜在性を有し、hATTR アミロイドポリニューロパチーの患者さんにおいて早くも投与9ヵ月時点でみられた神経学的障害の減少およびQOLの向上が投与18ヵ月時点においても維持されることが示唆された3ヵ月に1回の低用量の皮下投与として、hATTR アミロイドポリニューロパチーの患者さんの治療選択となる可能性、有望な探索的心機能評価項目の結果、HELIOS-A試験の投与18ヵ月時点の全結果の発表が見込まれる時期、世界中の規制当局によるvutrisiranの承認申請の審査の状況と時期、hATTR アミロイドーシス治療薬および将来の追加適応に対する治療薬を提供する業界トップクラスのフランチャイズを構築する当社の取り組み、トップレベルのバイオ医薬品企業としての地位を確立する当社の抱負、および「アルナイラム社 P5x25」戦略の予定どおりの達成などです。実際の業績や将来の計画は、様々な重要なリスクや不確実性、その他の要因の結果として、将来予測情報と大きく異なる可能性があります。これには以下のものが含まれますが、それに限定されるものではありません。世界的なCOVID-19のパンデミックまたは将来的に発生する可能性のあるパンデミックがアルナイラム社の事業、業務実績および財務状況に及ぼす直接的または間接的な影響、ならびにパンデミックの影響を緩和するためのアルナイラム社の取り組みの効果または適時性。新薬候補および薬剤送達技術を創出・開発し、vutrisiranを含む新薬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。新薬候補の非臨床および臨床結果。規制当局の措置や勧告、ならびにvutrisiranを含む新薬候補の薬事承認および良好な価格と診療報酬の払い戻しを取得・維持するアルナイラム社の能力。新薬候補や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。将来的にオンパットロ(または、承認されればvutrisiran)の適応症拡大を成功させるアルナイラム社の能力。事業への規律ある投資により企業成長と経営費を管理し、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。戦略的な業務提携を維持するアルナイラム社の能力。特定の製品の開発と商業化についてのノバルティス社、リジェネロン社、Vir社を含む第三者への依存。訴訟の結果。現在の政府調査の潜在的影響および将来の政府調査のリスク、そして予期しない支出。さらには、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の「リスク要因」の項およびSECへの他の提出書類に詳述したリスク。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も、法によって要求される範囲を除き、明示的に放棄します。

本プレスリリースは、研究開発中のRNAi治療薬、およびすでに承認されているRNAi治療薬の研究利用について論じたものであり、いずれの研究開発中のRNAi治療薬およびすでに承認されている治療薬の研究利用に関する有効性または安全性について結論を述べることを意図するものではありません。治験薬や製品の適応拡大が成功裏に完了する、もしくは承認が得られることを保証するものでもありません。

###

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