

この資料は、米国アルナイラム社が 2024 年 8 月 30 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。

報道関係者各位

2024 年 9 月 25 日

アルナイラム社、欧州心臓病学会で
トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした
Vutrisiran の第 III 相 HELIOS-B 試験の良好な結果を発表

- 全体集団において、全死因死亡および再発性心血管イベントの主要複合評価項目で 28% の減少を達成し、33~36 か月の二重盲検期間中および 42 か月目までの全死因死亡でそれぞれ 31% と 36% の減少を達成-
- 単剤投与集団では、複合主要評価項目を 33% 減少させ、42 か月目までの全死因死亡は 35% 減少-
- 主要評価項目および副次評価項目において、tafamidis に対する強い併用効果がみられる-
- 疾患進行の複数の指標において統計的に有意な効果を示した-
- 確立されたプロファイルとも一貫した有望な安全性と忍容性を示した-
- HELIOS-B 試験の結果が『The New England Journal of Medicine』誌に同時掲載 -

マサチューセッツ州ケンブリッジ [2024 年 8 月 30 日] - RNAi 治療薬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、8 月 30 日、トランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) の治療薬として開発中の RNAi 治療薬 vutrisiran の第 III 相 HELIOS-B 試験の詳細な結果を発表しました。

このデータは、英国ロンドンで 8 月 30 日から 9 月 2 日まで開催された欧州心臓病学会 (ESC Congress 2024) の Hot Line セッションで発表されました。HELIOS-B 試験の結果は、同時に [『The New England Journal of Medicine』](#) 誌にも掲載されました。

すでに報告されたように、HELIOS-B 試験は、全体集団および単剤投与集団のいずれにおいても、主要評価項目および副次評価項目の 10 項目すべてを統計的に有意に達成しました。

登録された患者は、主にニューヨーク心臓協会（NYHA）分類でIまたはIIに分類される野生型で、非侵襲的な方法で診断され、*tafamidis* や SGLT2 阻害剤などの標準治療薬による治療が行われている患者であり、現代の ATTR-CM 患者集団を反映しています。

本試験において、*vutrisiran* 投与群はプラセボ投与群に比べて死亡および心血管イベントのリスクを大幅に減少させました（詳細は下表参照）。全体集団において、*vutrisiran* は全死因死亡および再発性心血管イベントのリスクを 28%減少させ、評価項目の死亡率と心血管イベントにおいて同様の減少を示しました。この集団における死亡率は、二重盲検期間中に 31%、42 ヶ月までに 36%と有意に減少しました。単剤投与集団において、*vutrisiran* は全死因死亡および再発性心血管イベントのリスクを 33%有意に減少させ、42 ヶ月までの死亡リスクを 35%有意に減少させました。主要評価項目の構成要素としての死亡率は、二重盲検期間中、単剤投与集団では 30%という有意ではない減少が示されました（名目 p 値 0.1179）。

vutrisiran 投与群は、6 分間歩行試験、カンザスシティ心筋症質問票、NYHA 分類、心臓バイオマーカーNT-proBNP など、複数の確立された疾患進行の臨床的指標においても、プラセボ群と比較して効果を示しました。

サブグループ解析では、これまで *tafamidis* を投与されていた患者を含め、すべての主要な患者層で一貫した有効性が示されました。早期段階にいる患者（すなわち、より若年でベースラインの NT-proBNP が低い患者）においてより有効性の高い傾向がみられました。

HELIOS-B 試験において、*vutrisiran* は、現在承認されている患者集団や以前の臨床試験で確立されたプロファイルと一貫して、有望な安全性と忍容性を示しました。

「HELIOS-B 試験の結果は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスの治療において大きな前進を示すものであり、*vutrisiran* による TTR 産生の阻害が、全死因死亡と心血管イベントを劇的に減少させることを示唆しています」と、HELIOS-B 試験責任医師であり、ロンドン大学ユニバーシティ・カレッジ、ロイヤル・フリー病院国立アミロイドーシスセンター心臓病学教授の Marianna Fontana 医学博士は述べています。「過去 10 年間の進歩により、より多くの患者がより早期に診断され、症状が軽く予後が良好であることが多く、またより効果のある標準治療を受けるようになっています。こういった中で、効果を証明するハードルは非常に高いものでした。これらの HELIOS-B 試験のデータは、現在の患者集団の中で、疾患の進行性があるがゆえに、早期治療がより効果的に運動耐用能と QOL を維持することができる早期段階にある患者に対しては、*vutrisiran* がより大きな効果をもたらす可能性を示唆しています」と述べています。

「HELIOS-B 試験の詳細なデータを『ESC Congress 2024』で循環器コミュニティと共有できることを誇りに思います。本試験により、*vutrisiran* による毒性 TTR の迅速な

産生の阻害が、生存期間を改善し、心血管疾患による入院や疾病進行をプラセボ群と比較して減少させることが実証され、その効果は、母集団を問わず、またこれまで TTR 四量体安定剤が使用されていたか否かにかかわらず一貫して観察されました」と、アルナイラム社の最高医学責任者である Pushkal Garg 医学博士は述べています。

「この結果はまだ規制当局の審査を経ていませんが、本日発表したデータは、vutrisiran は、治療選択肢が限られ、急速に進行し、死に至ることも多い疾患であるトランスサイレチン型心アミロイドーシスの新たな標準治療となる可能性を示唆しています。患者さん、介護者、治験責任医師、研究スタッフ、そしてアルナイラム社の仲間たちを含め、この研究の成功に貢献してくれたすべての人に感謝したいと思います。これらのデータを踏まえて、規制当局にこれらのデータを提出し、世界中の患者さんにこの薬を届けられるよう取り組んでいます」と述べています。

主要評価項目および副次評価項目

事前に規定された主要評価項目および副次評価項目の結果は、全体集団および単剤投与集団の両方で以下の表に詳述されています。

	全体 集団 (n=654)	単剤投与 集団 (n=395)
主要評価項目		
36 ヶ月目までの全死因死亡率および再発性 CV イベントの複合項目 [1] ハザード比	HR=0.718 p=0.0118 RRR=28%, ARR=9.9	HR=0.672 p=0.0162 RRR=33%, ARR=12.5
コンポーネント分析		
36 ヶ月目までの全死因死亡率 [2] ハザード比	HR=0.694 p=0.0389 RRR=31%, ARR=7.9	HR=0.705 p=0.1179 RRR=30%, ARR=11.0
36 ヶ月目までの再発性 CV イベント [3] 相対発生率比	相対レート比 =0.733 p=0.0010 RRR=27%, ARR=7.7	相対レート比 =0.676 p=0.0012 RRR=32%, ARR=9.9
副次評価項目		
6 分間歩行試験 (6-MWT) 30 ヶ月目におけるベースラインからの変化 LS 平均差	26.46 メートル p=7.976E-05	32.09 メートル p=0.0005
カンザスシティ心筋症質問票 (KCCQ) 30 ヶ月目におけるベースラインからの変化 LS 平均差	5.80 点 p=0.0008	8.69 点 p=0.0003

全死因死亡 42 ヶ月まで[4] ハザード比	HR=0.645 p=0.0098 RRR=36%, ARR=11.8	HR=0.655 p=0.0454 RRR=35%, ARR=19.5
ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類 30 ヶ月目における安定または改 善の割合 調整後%差	8.7% p=0.0217	12.5% p=0.0121

RRR=相対的リスク低減、ARR=絶対的リスク低減

[1] ARR：100 患者年当たりの複合イベント発生率の差（プラセボ-vutrisiran）

[2] ARR：36 ヶ月目の死亡率の差（プラセボ-vutrisiran）

[3] ARR：100 患者年当たりの CV イベント発生率の差（プラセボ-vutrisiran）

[4] ARR：42 ヶ月目の死亡率の差（プラセボ-vutrisiran）

主要評価項目および副次評価項目のサブグループ解析では、統計的有意性を示す検出力は付与されませんでした。ベースライン時に *tafamidis* を投与されていた患者を含め、すべての主要な患者層で概ね一貫した結果が示されました。ベースラインで *tafamidis* を投与された患者において *vutrisiran* はプラセボ群と比較して全死因死亡と再発性心血管イベントの複合主要評価項目を 22%減少させ（HR 0.785、名目 p 値 0.2701、ARR 6.7）、42 ヶ月までの全死因死亡を 41%減少させました（HR 0.588、名目 p 値 0.0983、ARR 6.5）。

平均的な有効性よりも高い有効性の傾向は、ベースラインの特徴が早期段階にいる患者でみられました。ベースラインの NT-proBNP が 2000 以下であった患者は、*vutrisiran* をプラセボ群と比較した場合、複合主要評価項目が 48%減少（HR 0.525、名目 p 値 0.0019）し、42 ヶ月までの全死因死亡も 65%減少（HR 0.348、名目 p 値 0.0012）しました。

75 歳未満の患者において、*vutrisiran* はプラセボ群と比較して、複合主要評価項目を 46%減少させ（HR 0.545、名目 p 値 0.0081）、42 ヶ月後までの全死因死亡を 45%減少させました（HR 0.552、名目 p 値 0.0661）。

さらに、この研究では、トランスサイレチン型心アミロイドーシスの死亡予後を決定する心臓バイオマーカーとして確立している「NT-proBNP」に対する有効性が示されました。30 ヶ月目において、*vutrisiran* は、全体集団において、NT-proBNP の対数変化率をプラセボ群と比較して 32%相対的に減少させ（調整幾何平均対数変化率比 [vutrisiran/プラセボ]:0.68; 名目 p 値 3.440E-12）、*vutrisiran* 単剤投与のサブグループにおけるプラセボ群と比較した NT-proBNP の変化率を 43%相対的に減少させました（調整幾何平均変化率比 [vutrisiran/プラセボ]:0.57; 名目 p 値 4.339E-12）。

安全性

HELIOS-B 試験において、vutrisiran は、確立された薬剤のプロファイルと一致する有望な安全性および忍容性を示しました。有害事象、重篤な有害事象、重度な有害事象、および治験薬の投与中止に至った有害事象の発生率は、vutrisiran 投与群とプラセボ投与群で同程度でした。プラセボ投与群と比較すると、vutrisiran 投与群では心臓関連の有害事象が同程度、またはそれより低い数値でした。全患者の 15%以上に発生した AE は、プラセボ群と比較すると vutrisiran 群では同程度、または低い数値でした（心不全、Covid-19、心房細動、痛風、呼吸困難、転倒）。プラセボ群と比較して、vutrisiran 群では 3%以上頻度の高い AE は認められませんでした。

安全性	Vutrisiran 投与群 n=326 (%)	プラセボ群 n=328 (%)
有害事象	322 (98.8%)	323 (98.5%)
重篤な有害事象	201 (61.7%)	220 (67.1%)
重度な有害事象	158 (48.5%)	194 (59.1%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (3.1%)	13 (4.0%)
死亡者数	49 (15.0%)	63 (19.2%)

HELIOS-B 試験 (NCT : [NCT04153149](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04153149))は、第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同の国際共同試験です。トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象として、全死因死亡及び再発性心血管イベントの主要複合評価項目の減少という vutrisiran の有効性及び安全性を評価するように計画され、検出力を有しています。

この試験では、トランスサイレチン型心アミロイドーシス(遺伝性または野生型)を有する 655 人の成人患者が無作為に割り当てられました。患者さんは、最大 36 ヶ月間の二重盲検期間中、3 ヶ月ごとに vutrisiran 25mg または同量のプラセボを皮下投与されました。二重盲検期間後、試験を継続している適格なすべての患者さんは、非盲検継続投与期間中に vutrisiran を投与することができました。

米国食品医薬品局 (FDA) への優先審査品目を使用した新薬承認申請を含め、今年後半から開始される vutrisiran の国際的な承認申請に向けて、当社は引き続き順調に進んでいます。

AMVUTTRA® (ブトリシラン) の効能・効果および重要な安全性情報

効能・効果

ブトリシランは、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適応しています。なお、トランスサイレチン型心アミロイドーシスの承認を有している国/地域はありません。

重要な安全性に関する情報

血清ビタミン A レベルの低下と推奨される補給

ブトリスラン投与は血清ビタミン A レベルの低下を引き起こします。

ブトリスランを服用している患者さんには、ビタミン A の推奨 1 日摂取量 (RDA) の補給が勧められています (欧州では、ブトリスランを服用している患者は、1 日あたりおよそ 2500IU~3000IU のビタミン A を経口補給すべきですが、それを超えてはならない)。血清ビタミン A レベルは体内の総ビタミン A レベルを反映していないため、ブトリスランの治療中に正常な血清ビタミン A レベルを達成しようとして、RDA よりも高い用量を与えるべきではありません。

患者さんがビタミン A 不足を示唆する眼科症状 (例: 夜盲) を発症した場合は、眼科医への紹介が必要です。ビタミン A レベルに関する詳しい情報 (妊娠中の警告と影響に関する情報を含む) については、製品特性概要 (Summary of Product Characteristics) を参照してください。

副作用

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のために AMVUTTRA を使用した患者で発生した最も一般的な副作用は、注射部位反応 (3% 以上)、およびビタミン A の減少 (3% 以上) でした。

Vutrisiran に関する追加情報については、添付文書の全文をご覧ください。

アムヴトラ® (ブトリスラン) について

アムヴトラ (ブトリスラン) は、標的となる特定のメッセンジャー RNA (mRNA) 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た RNAi 治療薬です。本剤は、3 カ月に 1 回の皮下注射により投与され、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 15 か国以上で承認・販売されています。英国では、ブトリスランはステージ 1 またはステージ 2 の成人多発ニューロパチー患者における hATTR の治療に適応します。またブトリスランは、野生型および遺伝性の疾患の両方を含むトランスサイレチン型心アミロイドーシスの治療薬として開発中です。

ATTR について

トランスサイレチン型アミロイドーシス (ATTR) は、ミスフォールドされたトランスサイレチン (TTR) タンパク質が原因で、神経、心臓、胃腸などの体の様々な部位にアミロイド沈着物として蓄積する疾患です。診断が難しく、急速に進行し、身体的に衰弱させ、死に至ることも多い疾患です。患者は、多発性神経症、心筋症、または両方の病状を示すことがあります。ATTR には 2 つの異なる形態があります。遺伝性 ATTR (hATTR) は、TTR 遺伝子変異によって引き起こされ、患者数は全世界

で約 50,000 人います。一方、野生型 ATTR (wtATTR) は、TTR 遺伝子変異なしに発生し、推定患者数は全世界中で 200,000 人~300,000 人におよびます^{1,4}。

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、生物学と創薬の分野で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⁵。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⁶。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、アルナイラム社の 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⁵。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、希少疾患や一般的な疾患に苦しむ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する革新的な医薬品です。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。当社は、後期開発段階の複数の製品候補を含む、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「Alnylam 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。

アルナイラム社の将来予測情報について

本プレスリリースにおけるアルナイラム社の期待、信念、目標、計画、または見通しに関する歴史的な事実以外のすべての記述は、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、アルナイラム社がトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者治療における vutrisiran の安全性と有効性についての期待、特にトランスサイレチン型心アミロイドーシスにとって変革的な医薬品となる可能性、トランスサイレチン型心アミロイドーシスの治療における vutrisiran が新たな標準治療となる可能性、vutrisiran がトランスサイレチン型心アミロイドーシスの治療に対する承認を得る可能性、ブトリシランがアルナイラム社の次なる大幅な成長を牽引する可能性、HELIOS-B 臨床試験からの完全なデータの発表と vutrisiran に関する米国での医薬品承認事項の変更申請の提出の予定時

期、アルナイラム社が *vutrisiran* の医薬品承認事項の変更申請に関連して優先審査を受けられる **Priority Review Voucher** を使用する計画、*vutrisiran* の臨床プロファイルが新たに診断された患者や、安定剤を用いても疾患進行が続く患者における一次治療の位置づけを支持する可能性、アルナイラム社が *P⁵x25* ビジョンを達成し、主要なバイオ医薬品会社になる可能性はなどであり、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、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、これに限定されるものではありません。アルナイラム社が「*Alnylam P⁵x25*」戦略を成功させる能力。アルナイラム社が新薬候補の有効性と安全性を実証する能力。ブ *vutrisiran* を含むアルナイラム社の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、ならびにブトリシラン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。アルナイラム社が承認された製品において、全世界での承認・販売を成功させる能力。アルナイラム社の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。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。これらはアルナイラム社のその後の四半期報告書（10-Q 形式）およびその他の SEC への提出において時折更新されることがあります。また、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。

¹ Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, et al. *Ann Med*. 2015;47(8):625-638.

² Gertz MA. *Am J Manag Care*. 2017;23(7):S107-S112.

³ Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, et al. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21:5-9.

⁴ Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.

⁵ Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, et al. *Nature*. 2001;411(6836):494-498.

⁶ Zamore P. *Cell*. 2006;127(5):1083-1086.

###

本プレスリリースに関する問い合わせ先:

アルナイラム・ジャパン広報代理 ウェーバー・シャンドウィック

ロア万莉

Tel: 080-9244-5429

Mail: alnylam_jp@webershandwick.com