



報道関係者各位

2018年10月1日

アルナイラムが日本において RNAi 治療薬 patisiran を 家族性アミロイドーシス治療薬として承認申請

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2018年9月27日、トランスサイレチン型家族性(hATTR)アミロイドーシスの治療薬として、RNA干渉(RNAi)治療薬である patisiran の新薬承認申請を厚生労働省に提出しましたことをご知らせいたします。なお、本申請は日本国内における初の RNAi 治療薬の承認申請です。

patisiran は希少疾病用医薬品に指定された優先審査の対象であり、2019年半ば頃の承認取得が見込まれています。希少疾病用医薬品制度における承認後の市場独占期間は10年です。patisiran はアルナイラムが本邦で初めて申請する医薬品であり、アルナイラムが本邦において上市・販売する最初の製品となります。アルナイラムはこの夏に本邦において創設され、事業を開始しました。

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、「アルナイラムは今回の承認申請によって、ニーズがある患者さんに継続的に RNAi 治療薬をお届けしていくことを約束するとともに、希少疾患の治療に新たな選択肢を提供することで、治療に大きく貢献することを期待しています。日本では、hATTR アミロイドーシスは遺伝性の疾患であり、V30M が最も多い変異型となっています。弊社は可能な限り迅速に患者さんに patisiran をお届けできるよう、審査において行政機関と協力してまいります。」と述べています。

今回の承認申請は、hATTR アミロイドーシス患者を対象に、有効性および安全性を評価した第Ⅲ相 APOLLO 試験のポジティブデータに基づいています。本試験の結果は、2018年7月5日付の The New England Journal of Medicine (ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン) 誌で発表されました。

以上

patisiran について

patisiran は、**hATTR** アミロイドーシスの治療薬として静脈内投与するトランスサイレチン (**TTR**) を標的とした **RNAi** 治療薬です。本剤は特異的なメッセンジャー **RNA** を標的としてその発現を停止 (サイレンシング) 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デザインされています。本疾患の進行を停止または遅延させるため、**patisiran** は肝臓で **TTR** の産生を阻害するので、体内の組織での **TTR** の蓄積が減少します。2018 年 8 月、米国食品医薬品局 (**FDA**) は、成人の **hATTR** アミロイドーシスにおけるポリニューロパチーの治療に対して **patisiran** (商標名 **ONPATPRO™**) を承認しました。**FDA** では、すでに取得した画期的治療薬および希少疾病用医薬品の指定により、優先承認審査のもと審査が行われました。また 2018 年 8 月には欧州委員会からも、成人の **hATTR** アミロイドーシスにおけるステージ 1 または 2 のポリニューロパチーの治療薬として販売承認を取得しました。欧州医薬品庁 (**EMA**) は、迅速審査方式 (公衆衛生および治療イノベーションに関する主要関心事と判定された医薬品が対象) のもと、**patisiran** を審査しました。

hATTR アミロイドーシスについて

hATTR アミロイドーシスは、**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心筋症などを引き起こします。**hATTR** アミロイドーシス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。**hATTR** アミロイドーシスの患者の診断からの生存期間中央値は 4.7 年で、心筋症を発症した患者では 3.4 年とさらに短くなっています。

RNAi について

RNAi は遺伝子サイレンシングという細胞内の自然なプロセスで、今日、生物学と創薬の最前線として大きな期待が寄せられ、急速に進歩しています。**RNAi** の発見は「科学における 10 年に 1 度の大発見」と報じられ、その偉大さは、発見者に 2006 年のノーベル生理学・医学賞が贈られたことでもわかります。細胞内で生じる自然な生物学的プロセスを利用した新クラス薬剤として、**RNAi** 治療薬は現在開発の黎明期にあります。低分子干渉 **RNA** (**siRNA**) は **RNAi** を媒介する分子で、アルナイラムの **RNAi** 治療薬プラットフォームが含まれます。これは、疾患の原因となるタンパク質をコードする遺伝子前駆体であるメッセンジャー **RNA** (**mRNA**) を強くサイレンシング (発現停止) することで、タンパク質が作られる前にその産生を阻害する最先端機能を有する治療薬です。**RNAi** 治療薬は、遺伝子疾患などの治療方法を変える可能性がある革新的なアプローチです。

APOLLO 試験について

APOLLO 試験では、計 39 種類の **TTR** 変異型を有している、19 カ国の多様でグローバルな **hATTR** アミロイドーシスの患者集団において、**patisiran** の安全性および有効性を評価したものです。登録した 225 例の患者のうち、16 例は日本人でした。患者を 2:1 の割合で **patisiran** (0.3 mg/kg 体重) 群とプラセボ群にランダム化し、18 ヶ月にわたり 3 週間ごとに静脈内投与しました。

これにより、hATTR アミロイドーシスの成人患者において、ポリニューロパチー、QOL、日常生活動作、歩行、栄養状態および自律神経症状の各測定値に関して、patisiran はプラセボより改善を示しました。本試験の主要評価項目は、運動力、反射、感覚、神経伝導および体位性血圧を評価する修正ニューロパチー障害スコア (mNIS+7) です。

- patisiran 群では mNIS+7 スコアがベースラインから平均 6.0 ポイント低下 (改善) しましたが、プラセボ群では平均 28.0 ポイント上昇 (悪化) し、結果的に治療開始から 18 ヶ月後には、プラセボとの差は平均 34.0 ポイントとなりました。
- プラセボ群と比較して、patisiran 群ではほぼ全ての患者において治療によるベネフィットが得られ、18 ヶ月後には patisiran 群の 56% の患者で各自のベースライン時よりニューロパチーによる障害が改善 (mNIS+7 スコアで評価) しましたが、プラセボ群で改善したのは 4% でした。
- また patisiran 群では、Norfolk QOL 糖尿病性ニューロパチー (QOL-DN) スコアもベースラインから平均 6.7 ポイント低下 (改善) しましたが、プラセボ群では平均 14.4 ポイント上昇 (悪化) し、結果的に治療開始から 18 ヶ月後には、プラセボとの差は平均 21.1 ポイントとなりました。
- Norfolk QOL-DN による評価では、18 ヶ月後に patisiran 群の 51% の患者で各自のベースライン時よりも QOL が改善しましたが、プラセボ群で改善したのは 10% でした。
- 18 ヶ月の治療にわたり、全ての副次有効性評価項目で patisiran 群はプラセボ群より有意に高いベネフィットを示しました。これらの項目には、日常生活動作、歩行能力、栄養状態および自律神経症状が含まれます。
- また patisiran は、事前規定したサブグループである心疾患患者集団において、心臓の構造および機能に関連する探索的評価項目で好ましい影響が得られました。
- patisiran 群とプラセボ群の有害事象の発現率および重症度は同程度でした。プラセボ群よりも patisiran 群で多かったよくみられた有害事象は、末梢浮腫および注射部位反応でした。この注射部位反応リスクを軽減するため、患者には試験薬注入前に前投薬が行われました。

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.について

Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq:ALNY) は、RNA 干渉 (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 (CNS) 疾患の患者さんの生活を改善する力をもつ、全く新しいクラスの革新的医薬品に応用するリーディング企業です。RNAi 技術はノーベル賞を受賞した科学に基づいており、様々な難治性疾患への新たな治療選択肢となることが期待されています。ALNY は 2002 年の創立以来、強固な創薬プラットフォームにより、科学の可能性を実現するという大胆なビジョンのもと邁進しています。ALNY は、現在後期開発段階にある 3 候補化合物を含めて、充実した試験薬の開発パイプラインを有しています。ALNY は今後も引き続き「Alnylam2020」戦略を実践し、治療選択肢が限られる、すなわち適切な治療が受けられない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により、複数製品を販売できるバイオ医薬品企業となるために前進していきます。ALNY は世界中に 800 名の社員を擁し、マサチューセッツ州ケンブリッジに本社を構えています。ALNY の

人材、科学とパイプラインに関する詳細は www.alnylam.com をご覧ください。また Twitter (@Alnylam) および [LinkedIn](#) もご利用ください。

###

本プレスリリースに関する問い合わせ先:

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Christine Regan Lindenboom

(投資家及びメディア用)

+1-617-682-4340

Alnylam Japan 株式会社 広報事務局

(株式会社コスモ・ピーアール内)

担当:長澤

TEL: 03-5561-2915

Mail: alnylam@cosmopr.co.jp