

急性肝性ポルフィリン症治療薬「ギブラーリ®皮下注 189 mg」新発売

– 激しい腹痛などを主訴とする遺伝性疾患である急性肝性ポルフィリン症の新たな治療選択肢として日本国内で2製品目となる、特定のメッセンジャーRNA (mRNA)を標的とするRNAi治療薬を発売–

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、急性肝性ポルフィリン症(AHP)の治療薬として「ギブラーリ®皮下注 189 mg」(一般名:ギボシランナトリウム、以下「ギブラーリ」)を本日発売しました。ギブラーリは日本国内における2成分目のRNA干渉(RNAi)治療薬であり、アルナイラムが日本国内で上市・販売する2番目の製品となります。

AHPは、重症かつ原因不明の腹痛、嘔吐および痙攣などの急性かつ消耗性の発作を特徴とする、遺伝性の稀な代謝性疾患です。20~30代の女性に多いことが明らかとなっています。AHPは、発作中に麻痺や呼吸停止を引き起こす可能性もあることから、生命を脅かす危険もあります。また、多くの患者さんにおいて発作と発作の間も持続する疼痛などの持続症状を伴い、日常機能や生活の質(QOL)に悪影響を及ぼします。AHPはその症状などから、婦人科疾患、ウイルス性胃腸炎、過敏性腸症候群(IBS)、虫垂炎などの他の疾患と診断されることもあります。他の疾患と診断された症例の約1/4で、AHP治療には必要のない、侵襲性の高い開腹手術などの処置が行われたとする国内データも報告されています¹。確定診断までの期間が10年以上に及ぶケースもあり、鑑別の難しさが課題となっています。

AHPは、遺伝子変異により肝臓内のヘム産生に必要な特定の酵素が欠如することで生じ、これによりヘム生成の途中段階で作られる神経毒性を持つ物質(ポルフィリン体など)が蓄積します。ギブラーリは、アミノレブリン酸合成酵素1(ALAS1)のメッセンジャーRNA(mRNA)を特異的に低下させることで、ポルフィリン体などの蓄積量を減らし、AHPの急性発作やその他の症状の発現に関連する神経毒性を減少させます。ギブラーリは、急性発作発現に対応する対症療法としての治療薬ではなく、AHPの急性発作の抑制が可能となる薬剤です。

島根県済生会江津総合病院 名誉院長の堀江裕先生は、「AHPは、自覚的な初発症状が非常に多様であるため、患者さんの最初の受診先は消化器科、外科、神経内科、精神科、婦人科、救急外来など多岐にわたります。一方で、疾患の認知度が低いことから日常診療では鑑別が難しい場合もあり、多くの未診断症例の存在が示唆されています。当院では、ポルフィリン症の相談窓口を2002年に開設して以来、全国各地から相談を受け、患者さんの診断・治療に尽力してきました。これまで、AHPの治療選択肢は対症療法に限られていましたが、ギブラーリは急性発作の発現頻度を低下させ、患者さんのQOLを向上させることが期待できる、初めての治療薬です。現在も原因不明の症状を抱えて悩まれている方が全国におられると思いますが、適切な診断・治療にたどりつけるよう、この治療薬の登場がひとつのきっかけとなり、AHPの認知が向上することを願っています」と述べています。

当社は、引き続き、遺伝子疾患をはじめとする広範な疾患の治療選択肢となる可能性を有するRNAi治療薬の開発を進め、患者さんのアンメットニーズに応えられるよう取り組んでまいります。



ギブラーリ®製品概要

製品名	ギブラーリ®皮下注 189mg
一般名	ギボシランナトリウム
効果・効能	急性肝性ポルフィリン症
用法・用量	通常、12歳以上の患者には1カ月に1回ギボシランとして2.5mg/kgを皮下投与する。
製造販売承認	2021年6月23日
薬価収載	2021年8月12日
発売日	2021年8月30日
薬価	5,006,201円
製造販売元	Alnylam Japan 株式会社

ギブラーリ®(ギボシランナトリウム)について

ギブラーリは急性肝性ポルフィリン症(AHP)を治療するためのアミノレブリン酸合成酵素1(ALAS1)を標的とするRNAi治療薬です。薬剤の有効性と持続性を強化するために製剤の安定化を促進したESC-GalNAcコンジュゲート技術に基づく薬剤です。ギボシランは、アミノレブリン酸合成酵素1(ALAS1)のメッセンジャーRNA(mRNA)を特異的に低下させることで、AHPの急性発作やその他の症状の発現に関連する神経毒性を減少させます。第III相ENVISION試験において、ギボシランはプラセボと比較して、入院、緊急訪問診療、自宅における静脈内ヘミン投与を要するポルフィリン症の発作率を有意に低下させることが示されました。ENVISION試験の結果は、2020年6月11日付の*The New England Journal of Medicine*誌で発表されています。

日本では、2020年6月に希少疾病用医薬品に指定され、優先審査の対象となりました。AHPの患者さんを対象としてギブラーリの有効性と安全性を評価したENVISION試験の結果に基づき、2020年9月に新薬承認申請を提出し、2021年6月に製造販売承認を取得しました。

海外では、「GIVLAARI」の製品名で、2019年11月、成人のAHP治療薬として米国食品医薬品局(FDA)の承認を取得しました。FDAでは、ブレイクスルー・セラピーおよび希少疾病用医薬品に指定され、優先審査が行われました。また欧州においても、欧州医薬品庁(EMA)より希少疾病用医薬品及びPriority Medicines Medicines (PRIME) schemeの指定を受け、2020年3月に成人(18歳以上)及び青年

期(12歳以上18歳未満)のAHP治療薬として承認されています。現在までに、ブラジル、カナダ、スイス及びイスラエルにおいても承認され、その他の国においても承認に向けた審査が行われています。

AHPについて

急性肝性ポルフィリン症(AHP)は、消耗性で生命を脅かす急性発作や、患者さんによっては日常生活の機能や生活の質に悪影響を及ぼす持続症状を特徴とする、遺伝性の超希少疾患群です。AHPには、急性間欠性ポルフィリン症(acute intermittent porphyria: AIP)、遺伝性コプロポルフィリン症(hereditary coproporphyrin: HCP)、異型ポルフィリン症(variegate porphyria: VP)、およびALA脱水酵素欠損性ポルフィリン症(ALA dehydratase deficiency porphyria: ADP)の4つの病型があります。

いずれの病型も、遺伝子変異により肝臓内のヘム産生に必要な特定の酵素が欠如することで生じ、これにより体内のポルフィリンが毒性量まで蓄積します。AHPは労働年齢や出産年齢の女性に偏って発生し、症状は様々です。最もよくみられる症状は重症かつ原因不明の腹痛であり、随伴症状として、四肢痛、背部痛、胸痛、悪心、嘔吐、錯乱、不安、痙攣、四肢脱力、便秘、下痢、暗色尿または赤色尿もみられます。AHPは発作中に麻痺や呼吸停止の可能性もあることから、生命を脅かす危険もあります。AHPはその徴候および症状が非特異的であるため、婦人科疾患、ウイルス性胃腸炎、過敏性腸症候群(IBS)、虫垂炎などのより一般的な他の疾患と診断され、AHPと正確に診断されない原因となります。その結果、世界的には、確定診断までの期間が15年に及ぶこともあります。また、AHPの長期合併症や併存疾患には、高血圧、慢性の腎疾患、肝細胞癌を含む慢性の肝疾患があります。

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 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。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「オンパットロ®」(パチシランナトリウム)は、米国、EU、カナダ、日本、スイス、ブラジルなどにおいて承認されており、「ギブラーリ®」(ギボシランナトリウム)は米国、

EU、ブラジル、カナダ、スイス、イスラエル、日本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](https://twitter.com/Alnylam)、または [LinkedIn](#)、[Instagram](#) をご覧ください。

参考文献

1. 近藤 雅雄, 矢野 雄三, 浦田 郡平. ALA-Porphyrin science. 2012;2:73-82.

###

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