



この資料は、米国アルナイラム社が 2021 年 1 月 7 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。

報道関係各位

2021 年 1 月 29 日

アルナイラム社、
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た **vutrisiran** の HELIOS-A 第Ⅲ相試験において、
肯定的な試験結果を報告

- *Vutrisiran* が 9 カ月時点における主要評価項目と全ての副次評価項目を達成し、プラセボと比べて統計学的に有意なニューロパチー進行の抑制、生活の質 (QOL) の向上、歩行速度の改善を示した -

- 患者さんの大部分でベースラインからの症状改善がみられ、神経障害の緩和、
QOL の向上が認められた -

- *Vutrisiran* は、N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) 量を測定する 9 カ月時点での探索的心機能評価において、プラセボと比べて心機能の改善を示した -

- さらに、*vutrisiran* は有望な安全性と忍容性プロファイルを示した -

- 9 カ月時点での詳細結果の発表と米国での承認申請 (NDA) は、2021 年前半の予定 -

マサチューセッツ州ケンブリッジ [2021 年 1 月 7 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、トランスサイレチン型 (ATTR) アミロイドーシスの治療薬として現在開発中の RNAi 治療薬 *vutrisiran* の HELIOS-A 第Ⅲ相試験において、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の患者さんを対象とした 9 カ月時点における主要評価項目と 2 つの副次評価項目を全て達成したことを発表しました。本試験の主要評価項目は、パチシランの APOLLO 第Ⅲ相試験でのプラセボ群のデータと比較した、*vutrisiran* 投与 9 カ月後の補正神経障害+7 (mNIS+7) スコアのベースラインからの変化量でした。2 つの副次評価項目は、糖尿病性ニューロパチーに関するノーフォーク QOL 質問票 (Norfolk QoL-DN) での評価による QOL の変化と、10 メートル歩行検査 (10-MWT) の評価による歩行速度の変化で、それぞれ過去のプラセボ群のデータと比較しました。*Vutrisiran* は主要評価項目を達成し ($p < 0.001$)、Norfolk QoL-DN および 10-MWT の副次評価項目では、どちらも統計学的に有意な改善を示しました ($p < 0.001$)。また、心臓バイオマーカーとなる N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-ProBNP) 量を測定する探索的評価では、プラセボ群と比較して、*vutrisiran* での治療による心機能の改善が認められました (名目上の p 値 < 0.05)。さらに、*vutrisiran* は有望な安全性と忍容性のプロファイルを示しました。

これらの肯定的な結果に基づき、アルナイラム社は、2021 年前半に *vutrisiran* の新薬承認申請 (NDA) を米国食品医薬品局 (FDA) へ提出し、その後はブラジル、日本を含む各国での承認申請を順次行う予定です。アルナイラム社は、欧州医薬品庁 (EMA) との間で調整した、投与から 18 カ月

後の分析結果が得られ次第(2021 年後半を予定)、欧州連合(EU)での販売承認申請(MAA)を提出する方針です。

アルナイラム社の R&D 部門のプレジデントである Akshay Vaishnav 医学博士(M.D., Ph.D.)は、次のように述べています。「HELIOS-A 試験の肯定的な結果をご報告できることを、大変嬉しく思います。今回の試験では、vutrisiran が有望な安全性と忍容性プロファイルを示すとともに、投与から9カ月後までに、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神経障害を緩和し、生活の質を改善することが明らかになりました。また、ポリニューロパチーの症状改善のエビデンスに加え、探索的心機能評価項目である NT-proBNP でも良好な結果が得られたことも、非常に喜ばしく思います。Vutrisiran は、進行性で生命を脅かすこの多臓器系疾患を抱える患者さんにとって、治療選択肢となる可能性を秘めていると考えています。HELIOS-A 試験の9カ月時点での結果の詳細を2021 年前半に開催される医学会議で発表し、2021 年後半には、探索的心機能評価項目の追加のデータを含む18 カ月時点の結果をご報告できることを楽しみにしています。HELIOS-A 試験に参加して下さった患者の皆さま、介護者、治験担当医師、治験関係者の皆さまに心から感謝を申し上げます。とりわけ、困難な年であったにもかかわらず、皆さまが献身的に関わって下さったおかげで、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治療の進歩に新たな可能性がもたらされました。この希少疾患を抱える患者さんのもとへ、この治療薬をさらに一步近づけるために、2021 年前半から規制当局への承認申請を開始できることを心待ちにしています」。

HELIOS-A 試験(NCT03759379)は、vutrisiran の有効性およ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。主要評価項目は、過去に実施した試験でのプラセボ群のデータと比較した、投与9カ月後¹の mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量です。9 カ月時点における副次評価項目は、過去のプラセボ群のデータと比較した Norfolk QoL-DN、10-MWT におけるベースラインからの変化量です。NT-proBNP のベースラインからの変化量は、9 カ月時点での探索的評価項目として評価されました。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にパチシランの有効性と安全性を評価した画期的な APOLLO 第Ⅲ相試験でのプラセボ群のデータを対照群として評価しています。また、18 カ月時点で新たに評価される 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る予定です。さらに、18 カ月時点での探索的心機能評価項目には、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アミロイドーシスの診断に基づく評価のデータが加わります。18 カ月間の本試験を完了した患者さんは全員、オープンラベル継続投与試験の対象者として、さらに18 カ月間、vutrisiran での治療を継続的に受けられることとしました。9 カ月時点での結果の詳細は、2021 年前半に開催される医学会議で発表され、また、追加の探索的心機能評価項目のデータを含む投与18 カ月後の結果は、2021 年後半に発表される予定です。

Vutrisiran は有望な安全性プロファイルを示しました。Vutrisiran 投与群で、9 カ月目までに有害事象による治験薬の投与中止が2例(1.6%)ありましたが、いずれも死亡によるもので、いずれも治験薬との関連性は認められませんでした。重篤な有害事象は2例(異常脂血症および尿路感染症)あり、治験担当医師によっていずれも vutrisiran 投与に関連するものと判断されました。10%以上の患者さんに発現した治療上の有害事象には、下痢、四肢痛、転倒、尿路感染症などがありましたが、それらの発現は過去のプラセボ群と比較して、同様またはそれ以下の割合でした。5例(4.1%)の注射部位反応が報告されましたが、いずれも軽度で一過性のものでした。肝機能検査においては、臨床的に意味のある変化は認められませんでした。

アルナイラム社の CEO である John Maraganore 博士(Ph.D.)は、次のように述べています。「この度の HELIOS-A 試験の結果は、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

対象とした治療薬オンパットロ®の開発・承認から幕をあげた ATTR アミロイドーシス治療薬の市場において、業界トップクラスのフランチャイズを構築するという当社の取り組みをより強固なものにしています。実際に、HELIOS-A 試験で得られた vutrisiran の結果は、RNAi 治療薬が患者さんに有意義な影響をもたらす可能性を証明する第 2 の成功例となっており、この疾患のもたらすニューロパチーの症状の進行を抑えるばかりか、病状を改善する効果を持つことを示しています。さらに、当社の強固な開発プログラムに含まれる APOLLO-B 試験と HELIOS-B 試験では、広範囲にわたる ATTR アミロイドーシス患者さんの心疾患の症状の治療薬として、パチシランおよび vutrisiran が持つそれぞれの可能性を調べています。ATTR アミロイドーシスのフランチャイズは、アルナイラム社が今後数年間にわたり成長を続けるための力強い推進力となり、当社をトップレベルのバイオ医薬品企業として位置付ける可能性につながるものと考えています」。

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で希少疾病用医薬品指定を受けています。また、vutrisiran は米国で、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成人患者さんの治療薬として優先審査の対象となっています。Vutrisiran の有効性と安全性は、HELIOS 試験の包括的臨床開発プログラムにおいて現在も評価中で、保健当局による評価はまだ開始されていません。2019 年後半から実施されている HELIOS-B 第Ⅲ相試験では、心筋症を呈する ATTR アミロイドーシス患者さんを対象とし、現在も世界各地の施設で患者さんの登録が行われています。HELIOS-A 試験および HELIOS-B 試験では、あらゆる ATTR アミロイドーシス患者さんの多様な兆候を呈する疾患への vutrisiran の広範な影響を明らかにすることを目的としています。

脚注:

¹ 主要評価項目である mNIS+7 スコアの投与 18 ヶ月後のベースラインからの変化量については、欧州医薬品庁 (EMA) への販売承認申請 (MAA) に添付するデータとして評価されます。

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。

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、疾患に關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 のほか、ヨーロッパでは inclisiran 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、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) について

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は、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、見通しに関する様々な記述、つまり、アルナイラム社の事業、活動、見通しにおける世界的な COVID-19 のパンデミックによる直接的または間接的影響、またはそれらの影響によって生じる遅延や中断、さらに影響緩和のためにアルナイラム社が取り組む対策の成功に関する予測、vutrisiran および patisiran を含む RNAi 治療薬の可能性に対するアルナイラム社の見解および計画、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の vutrisiran の安全性と有効性および vutrisiran が本疾患に有意な影響を与える可能性、ならびに広範囲にわたる ATTR アミロイドーシス患者さんの心症状の治療薬として patisiran および vutrisiran が持つ可能性に対するアルナイラム社の予測、業界最大手としての ATTR アミロイドーシス治療薬の市場における業界トップクラスのフランチャイズの構築、トップレベルのバイオ医薬品企業としての地位の確立、vutrisiran の承認申請、9 カ月時点における詳細結果および探索的心機能評価データを含む 18 カ月後の最終結果の発表が見込まれるタイミングに関するアルナイラム社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、利用可能な安全で効果のあるワクチンの普及、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に発生する可能性のある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 または将来的に発生する可能性のある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、vutrisiran などの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、製品候補またはオンパットロ、givosiran、lumasiran、欧州における inclisiran などのアルナイラム社およびパートナーであるノバルティス社の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、vutrisiran などの製品候補の承認取得、パートナーであるノバルティス社の inclisiran の米国および他の国における承認取得の成功、オンパットロと givosiran、lumasiran 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、inclisiran の薬価と保険適用の取得におけるノバルティス社の成功、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、lumasiran 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、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、inclisiran の継続的な開発と商業化に関してはノバルティス社、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、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