



- 本資料は、サノフィ(フランス・パリ)およびAlnylam社(マサチューセッツ州ケンブリッジ)が2017年9月20日(現地時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・編集し、9月28日に配信するものです。本資料の正式言語はフランス語・英語であり、その内容および解釈については両言語が優先します。日本語で承認されている主な製品名および一般名についてはカタカナ表記をしています。
- 日本からも本第Ⅲ相試験に参加しています。

サノフィとAlnylam社

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患者を対象とした patisiran の第Ⅲ相 APOLLO 試験において肯定的な試験結果を報告

- 現在開発中の RNAi 治験薬 patisiran が主要評価項目と全ての副次評価項目を達成し プラセボに比べて 18 カ月時点におけるニューロパチーの有意な進行抑制と QOL 改善を示す -

- Alnylam 社は 2017 年後半に米国での承認申請 (NDA)、
2018 年前半に欧州での承認申請 (MAA) を予定 -

- 詳細な結果は 11 月の欧州 ATTR アミロイドーシス研究会にて発表 -

フランス・パリおよびマサチューセッツ州ケンブリッジ - 2017 年 9 月 20 日 - サノフィ(フランス・パリ)のスペシャルティケアグローバルビジネスユニットであるサノフィジェンザイムと RNAi 療法をリードする企業の Alnylam Pharmaceuticals 社(マサチューセッツ州ケンブリッジ、Nasdaq:ALNY)は本日、ポリニューロパチーを呈するトランスサイレチン(ATTR)型家族性アミロイドーシスの治療薬として現在開発中の遺伝子干渉(RNAi)治験薬である patisiran の第Ⅲ相 APOLLO 試験において、有効性の主要評価項目と全ての副次評価項目を達成したことを発表しました。本試験の主要評価項目は、18 カ月時点における補正済ニューロパチー障害スコア(mNIS+7)のベースラインからの変化としました。主な副次評価項目は、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)による QOL の改善としました。

Alnylam 社の最高経営責任者である John Maraganore, Ph.D.は次のように述べています。「RNAi 治験薬の肯定的な第Ⅲ相試験結果を初めて報告できること、そしてこの全く新しいクラスの治療薬をお届けできる可能性が高まったことを非常に誇りに思います。今回の成果は、RNAi 療法の実現に向け、大勢の人々が科学とビジネスの両方における様々な課題に取り組んできた 15 年間の努力の結晶です。これは Alnylam と RNAi 療法にとって素晴らしいマイルストーンの達成であるとともに、患者さん、医師やご家族の方々にとっての朗報です。APOLLO 試験にご参加いただき、今回の科学の大きな進歩を可能にくださった患者さん、治験責任医師とスタッフの皆さんに深く感謝いたします」

APOLLO 試験には、19 カ国の 44 施設で治療している 39 種類の遺伝型の ATTR 型アミロイドポリニューロパチーの患者 225 名が参加しました。患者は patisiran 群またはプラセボ群のいずれかに 2:1 の割合でランダム化され、patisiran 群には 18 カ月間にわたり patisiran を 1 回 0.3mg/kg の用量で 3 週ごとに静脈内投与しました。下記に示す mNIS+7 と Norfolk QOL-DN はいずれも、スコアが低いほど臨床状態が良いことを意味します。

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿 3-20-2 東京オペラシティタワー
www.sanofi.co.jp



- 18 カ月時点での mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は、patisiran 群がプラセボ群に比べ有意に低い値でした ($p < 0.00001$)。
 - patisiran 群の mNIS+7 変化量の平均値と中央値は、いずれも負の値で、患者全体の評価ならびに個別評価でも患者の大部分でベースラインから改善がみられたことを示しています。
- Norfolk QOL-DN による評価では、patisiran 群ではプラセボ群に比べ QOL に改善が認められました ($p < 0.00001$)。
 - patisiran 群の QOL スコア変化量の平均値および中央値はいずれも負の値であり、患者全体の評価ならびに個別評価でも患者の大部分でベースラインから改善がみられたことを示しています。
- Norfolk QOL-DN 以外の 5 つ全ての副次評価項目においても、patisiran 群がプラセボ群より統計的に有意に優れる結果でした ($p < 0.001$)。
 - mNIS+7 のサブドメインで筋力を評価する指標である NIS-W
 - 患者の報告に基づく日常生活と身体障害の転帰を評価する指標である Rasch-built 全般身体障害スコア (Rasch-built Overall Disability Scale, R-ODS)
 - 歩行速度を評価する指標である 10m 歩行試験
 - 栄養状態を評価する指標である mBMI
 - 自律神経系症状を評価するための COMPASS-31 質問票
- patisiran の全般的な安全性プロファイルは、期待できる内容でした。
 - 有害事象の発現割合は、patisiran 群 96.6%、プラセボ群 97.4%、重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 36.5%および 40.3%と両群で同程度でした。
 - 死亡患者の割合は、patisiran 群 4.7%、プラセボ群 7.8%と両群で同程度でした。
 - 治療中止患者の割合率は、patisiran 群 7.4%、プラセボ群 37.7%、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は patisiran 群 4.7%、プラセボ群 14.3%と、patisiran 群で低い結果でした。
 - patisiran 群で発現患者の割合が 10%以上高かった有害事象は、末梢性浮腫 (patisiran 群 29.7%、プラセボ群 22.1%)、注射関連反応 (patisiran 群 18.9%、プラセボ群 9.1%) で、いずれも軽度から中等度の事象でした。

Alnylam 社の R&D 担当エグゼクティブ・バイスプレジデントの Akshay Vaishnav, M.D., Ph.D.は、次のように述べています。「hATTR アミロイドーシスは、急速に進行する難治性疾患です。今回 APOLLO 試験で得られたデータは、現在開発中の patisiran が ATTR 型家族性アミロイドポリニューロパチーの患者さんの生活を改善できる可能性を示しています。これらのデータを世界の規制当局に提出することが私たちの直近の目標です」

Alnylam 社は、これらの肯定的な結果に基づき、2017 年後半に米国での承認申請 (NDA)、続いて欧州でも承認申請 (MAA) を行う予定です。サノフィジェンザイムは現在、日本、ブラジルを含む各国における承認申請を準備中で、2018 年上半期から順次提出する予定です。承認取得後の販売は、米国、カナダと西ヨーロッパでは Alnylam 社、他の地域ではサノフィジェンザイムが行います。

サノフィのグローバル研究開発担当プレジデントのエリアス・ザファーニ M.D.は、次のように述べています。「私たちは RNAi 療法が遺伝性希少疾患の患者さんにとって革新的な新規クラスの薬剤となる可能性があるかと信じてきましたが、今回のマイルストーン達成はこの信念を裏付けるものです。APOLLO 試験のデータは、新たな治療選択肢を必要としている ATTR 型家族性アミロイドポリニューロパチーの患者さんの生活を patisiran が改善できることを示唆しています。私たちは Alnylam 社とともに patisiran を 1 日も早く世界中の患者さんにお届けできるよう取り組んでいきます」



APOLLO 試験の結果は、心臓障害を併発する患者のサブグループを対象とした探索的解析のデータも含め、2017年11月2日にフランス・パリで開催される欧州 ATTP アミロイドーシス研究会 (European ATTR Amyloidosis Meeting for Patients and Doctors) で発表される予定です。

APOLLO 試験は、この疾患における過去最大のランダム化試験です。APOLLO 試験を完了したほぼ全ての患者が APOLLO オープンラベル延長試験 (APOLLO-OLE) に参加し、引き続き patisiran の投与を受けます。

以上

APOLLO 第Ⅲ相試験について

APOLLO 第Ⅲ相試験は、ATTR 型家族性アミロイドポリニューロパチーの患者における patisiran の有効性と安全性の評価を目的として計画されたランダム化、二重盲検、プラセボ対照国際共同臨床試験です。本試験の主要評価項目は、18カ月時点での mNIS+7 のベースラインからの変化量としました。mNIS+7 スコアは、感覚運動機能、神経伝達、反射および自律神経機能を検討する神経障害の総合評価指標です。副次評価項目は、Norfolk QOL-DN、NIS W、R-ODS、10m 歩行試験、mBMI と COMPASS 31 です。探索的評価項目として、ベースライン時点で心臓病を併発した副次患者集団における心機能所見、ならびに皮膚生検による皮膚アミロイド所見および神経線維の密度を検討しました。

patisiran について

patisiran は、生体が本来有するプロセスを用いて TTR アミロイドーシスの原因となる TTR タンパク質の濃度を下げる働きをもつ現在開発中の治験薬です。特定の mRNA を標的としてタンパク発現を停止するように設計されており、TTR タンパク質の産生を阻害することが期待されています。これにより末梢組織に沈着する TTR アミロイドの除去が促され、組織の機能回復につながる可能性があります。patisiran の安全性と有効性について、米国食品医薬品局 (FDA) やその他の国の規制当局による評価は完了していません。

ATTR 型家族性 (hATTR) アミロイドーシスについて

トランスサイレチン (TTR) 型家族性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、治療が難しい末梢性感覚ニューロパチー、自律神経ニューロパチーや心筋症を引き起こします。hATTR アミロイドーシスの患者数は全世界で約 5 万人で、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さんの発症後の生存期間は 2.5~15 年間で、現時点で承認されている治療選択肢は初期段階での肝移植とタファミジス (欧州、日本と南米の一部の国々で承認済、適応症は国により異なります) のみです。hATTR アミロイドーシスの患者さんに役立つ新たな治療法が強く求められています。

LNP 技術について

Alnylam 社は RNAi に関する製品について脂質ナノ粒子 (LNP) 技術を用いることについて、Arbutus Biopharma 社より LNP の知的財産権に関するライセンスを受けています。

Alnylam 社とサノフィジェンザイムとの提携について

2014年1月、Alnylam 社とサノフィのスペシャルティケアグローバルビジネスユニットであるサノフィジェンザイムは、RNAi 療法の研究開発を加速させ、世界各地の遺伝性希少疾患の患者にとって革新的な新規クラスの新規 RNAi 療法を届けさせるため、提携契約を締結しました。この契約により、サノフィジェンザイムは Alnylam 社の新規 RNAi 技術を得て希少疾患薬のパイプラインを充実させ、Alnylam 社の研究開発部門へのアクセスを得る一方、Alnylam 社はサノフィジェンザイムが有するグローバル後期開発力を得て、商業化を進め、この期待の遺伝子医薬品の市場アクセスを強化します。patisiran については、米国、カナダ、西欧では Alnylam 社が、残る地域ではサノフィジェンザイムが取り扱います。



RNAi について

RNAi (RNA 干渉)とは、細胞内のタンパク質合成の研究を通じて発見された現象で、生物学における革命とされ、創薬と新薬開発に全く新しいアプローチをもたらしました。RNAi の発見は「科学における 10 年に 1 度の発見」と報じられ、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 の発見者は、2006 年のノーベル生理学・医学賞を受賞しました。RNAi は、生体内で生じる遺伝子抑制プロセスで、植物から哺乳類まであらゆる生物にみられる現象です。この細胞内で生じる自然のプロセスを利用した新クラス薬剤として、RNAi 療法が開発されつつあります。低分子干渉 RNA (siRNA)とは、RNAi を誘導する分子であり、特定の mRNA を分解して疾患の原因となるタンパク質の産生を阻止することを目的として Alnylam 社が RNAi 療法プラットフォームとして開発しています。

サノフィについて

サノフィは、グローバルヘルスケアリーダーとして、患者さんのニーズにフォーカスした医療ソリューションの創出・研究開発・販売を行っています。5 つのグローバルビジネスユニット(糖尿病および循環器、ジェネラルメディスンおよび新興市場、サノフィジェンザイム、サノフィパストツール、コンシューマー・ヘルスケア)で組織され、パリ(EURONEXT:[SAN](#))およびニューヨーク(NYSE:[SNY](#))に上場しています。

サノフィジェンザイムは、診断と治療が難しいことが多い消耗性疾患に対するスペシアルティ医薬品の開発に取り組み、患者さんやご家族に希望をお届けしています。

Alnylam Pharmaceuticals 社について

Alnylam (Nasdaq: ALNY) 社は、RNAi 技術を、治療選択肢が限られているか、適切な治療が受けられない患者さんの生活を変える力をもつ、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。ノーベル賞を受賞した科学に基づき開発された RNAi 療法は、各種の難治性疾患に対し、力強い、また臨床でも検証されたアプローチとして開発中です。Alnylam 社は 2002 年の創立以来、科学の可能性を実現するという大胆なビジョンのもと、強固な創薬プラットフォームと充実した開発パイプラインを構築し、現在後期開発にあるか、2017 年にも開始する予定の 3 候補化合物を有しています。Alnylam 社は今後も、「Alnylam2020」戦略を引き続き実践し、持続可能な RNAi 療法のパイプラインを誇り、複数製品を販売するバイオ医薬品企業となるため前進していきます。Alnylam 社の人材、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。

サノフィの今後の見通しに関する記述

当プレスリリースには、1995 年民間有価証券訴訟改正法(修正を含む)という「今後の見通しに関する記述」が含まれています。今後の見通しに関する記述とは、歴史的事実を述べるものではない記述です。これらの記述には、計画と予測ならびにそれらの根拠となる前提、将来の財務結果、事業、サービス、製品の開発および可能性に関する計画、目標、意向および期待に関する記述、ならびに、将来の実績に関する記述が含まれます。一般的に、今後の見通しに関する記述は、「予想」、「期待」、「見込み」、「予定」、「予測」、「計画」などの表現によって識別されます。サノフィの経営陣はそのような今後の見通しに関する記述に反映された予想を妥当と考えますが、投資家は今後の見通しに関する情報と記述がさまざまなリスクと不確実性の影響を受けやすく、それらの多くが予測困難であり、通常サノフィが制御できず、そのために実際の結果と進展が、今後の見通しに関する情報と記述の中で表現された、暗示された、または予測されたものとは実質的に異なる場合があることに注意してください。そのようなリスクと不確実性には、研究開発、市販後を含む今後の臨床データおよび解析、薬剤・機器・生物学的製剤などの製品候補について提出される申請の承認の是非および時期に関する FDA や EMA などの規制当局の決定、ならびにそのような製品候補の利用可能性や商業的可能性に影響を及ぼすラベリングその他の問題に関する当局の決定に付随する不確実性、製品候補が承認された場合に商業的に成功するという保証の欠如、代替治療薬の将来的な承認および商業的成功とサノフィが外部成長の機会から利益を得る可能性および/または規制当局の承認を得る能力、知的財産に関連するリスクおよび知的財産に関する現在係争中または将来に生じる訴訟、当該の訴訟の最終結果に付随する不確実性、為替レートと実勢金利のトレンド、コスト削減イニシアチブとその後の変更の影響、期中平均発行済み株式数、ならびにサノフィの 2016 年 12 月 31 日終了事業年度フォーム 20-F 年次報告書の「リスク要因」および「今後の見通しに関する記述」項目を含む、サノフィが作成した SEC および AMF に対する公の届け出の中で議論されているかまたは特定されているものが含まれます。サノフィは、適用法によって義務付けられている場合を除き、今後の見通しに関する情報または記述の更新または見直しを行う義務を負うものではありません。