



SANOFI

REGENERON

- 本資料は、サノフィ(フランス、パリ)が2014年11月19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、11月26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。
- alirocumabの本第III相試験には日本は参加していません。

## サノフィとRegeneron社、有意なLDLコレステロール低下効果を認めた 6件のalirocumab第III相臨床試験の成績を発表

- 全試験で有効性の主要評価項目を達成 -  
- 2014年米国心臓協会年次学術集会(AHA2014)にてデータを発表 -

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウン - 2014年11月19日 - サノフィと [Regeneron Pharmaceuticals, Inc.](#) (NASDAQ: [REGN](#)) は本日、有意な低比重リポタンパクコレステロール(LDL コレステロール、いわゆる「悪玉」コレステロール)低下効果を示した 6 件の alirocumab 第 III 相 ODYSSEY 試験の詳細を発表しました。alirocumab は、PCSK9 (前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9 型)を標的とする開発中の完全ヒト型モノクローナル抗体薬で、その LDL コレステロール低下効果が検証されているところです。

今回発表された ODYSSEY LONG TERM、COMBO I、ALTERNATIVE、OPTIONS I、OPTIONS II および HIGH FH の 6 試験では、alirocumab 群が投与開始 24 週時点の LDL コレステロール値を実薬対照群(標準療法を含む)またはプラセボ群に比べて有意に低下させるという主要有効性評価項目を達成しました。これら 6 試験の結果の詳細は、イリノイ州シカゴで開催された 2014 年米国心臓協会年次学術集会(AHA2014)のスペシャルセッション「ODYSSEY program today」の一部として発表されたほか、11月17日の「Late-Breaking Clinical Trials」セッションにおいても発表されました。サノフィと Regeneron 社は本年7月に、これら 6 試験で主要有効性評価項目を達成したことを発表しています。

アイオワ大学公衆衛生学カレッジ、疫学・医学部教授および予防医学センター部長の Jennifer Robinson 博士 (M.D., M.P.H.)は「これら 6 試験で alirocumab の投与を受けた患者では、LDL コレステロール値が投与開始時から有意に低下し、確実な LDL コレステロール低下効果が得られました。今回の ODYSSEY LONG TERM 試験の中間解析の対象には、LDL コレステロール値が 25 mg/dL 未満まで低下した患者が 500 例以上も含まれていることから、本試験は alirocumab の一貫した安全性プロファイルをさらに裏付ける内容となっています」と述べています。

今回発表された 6 試験は、心血管系リスクが高い高コレステロール血症患者、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症(HeFH)と呼ばれる遺伝性高コレステロール血症及び/又は、2 種類以上のスタチン系薬剤(うち 1 剤は最小用量で使用)に不耐性の患者を対象として行われました。ODYSSEY ALTERNATIVE 試験に参加された一部の患者を除く全例が、標準的な脂質低下治療薬に追加して alirocumab の投与を受けました。

表 1: 主要有効性評価項目と主な有害事象の一覧

### 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



試験名	患者集団	主要有効性評価項目 (試験開始時点から 24 週目時点の LDL コレステロールの変化率)		主な有害事象 <sup>a</sup>
		alirocumab 群	対照群	
<b>LONG TERM</b> Alirocumab (n=1,553) vs. プラセボ(n=788) 用量：150 mg	全例(心血管リスクが 高い患者) <sup>b</sup> (n=2,341)	61%低下	1%上昇 (プラセボ群) <sup>c</sup>	鼻咽頭炎、上気道 感染症、注射部位 反応、インフルエ ンザ、下痢、尿路 感染、気管支炎、 筋肉痛、頭痛、 背部痛、関節痛
	HeFH サブグループ (n= 416)	56%低下	7%上昇 (プラセボ群) <sup>d</sup>	
	HeFH 以外の高コレ ステロール血症患者 のサブグループ (n= 1,894)	62%低下	0.5%低下 (プラセボ群) <sup>e</sup>	
<b>COMBO I</b> Alirocumab (n=209) vs. プラセボ (n=107) 用量：75 mg / 150 mg	心血管リスクが高い 高コレステロール 血症患者	48%低下	• 2%低下 (プラセボ群) <sup>c</sup>	上気道感染症、 鼻咽頭炎、尿路感 染、浮動性めま い、副鼻腔炎、 注射部位反応
<b>OPTIONS I</b> [試験開始時のスタチン 療法 = アトルバスタチン 20/40 mg] Alirocumab (n=104) vs. エゼチミブ(n=102) または アトルバスタチン倍量 (n=104) またはロスバスタ チンへの切替 <sup>f</sup> (n=45) 用量：75 mg / 150 mg	心血管リスクが高い 高コレステロール 血症患者	44~54%低下	• 20.5~23%低下 (エゼチミブ) <sup>g</sup> • 5%低下 (スタチン倍量) <sup>c</sup> • 21%低下 (スタチン切替) <sup>c</sup>	鼻咽頭炎、上気道 感染症、高血圧、 背部痛
<b>OPTIONS II</b> [試験開始時のスタチン 療法 = ロスバスタチン 10/20 mg] Alirocumab (n=103) vs. エゼチミブ (n=101) または ロスバスタチン倍量 (n=101) 用量：75 mg / 150 mg	心血管リスクが高い 高コレステロール 血症患者	36~51%低下	• 11~14%低下 (エゼチミブ) <sup>h</sup> • 16%低下 (スタチン倍量) <sup>h</sup>	鼻咽頭炎、上気道 感染症、高血圧、 背部痛
<b>ALTERNATIVE</b> Alirocumab (n=126) vs. エゼチミブ (n=125) [バリデーション群 = アトルバスタチン 20 mg (n=63)] 用量：75 mg / 150 mg	心血管リスクが高い 高コレステロール 血症で 2 種類以上の スタチンに不耐性の 既往がある患者	45%低下	15%低下 (エゼチミブ) <sup>c</sup>	筋肉痛、鼻咽頭 炎、関節痛、上気 道感染症、頭痛、 疲労
<b>HIGH FH</b> Alirocumab (n=72) vs. プラセボ (n=35) 用量：150 mg	HeFH	46%低下	7%低下 (プラセボ群) <sup>c</sup>	鼻咽頭炎、注射部 位反応、下痢、 副鼻腔炎、気管支 炎、頭痛、疲労

a. alicumab 群の 5%以上にみられた有害事象

b. 2014 年 8 月に報告

c. P<0.0001



- d. 最小二乗平均値の差の 95%信頼区間（プラセボとの比較）：57.5～69%低下
- e. 最小二乗平均値の差の 95%信頼区間（プラセボとの比較）：59～64%低下
- f. 試験開始時のアトルバスタチンの用量が 40 mg であった患者のうち 45 例がロスバスタチン 40mg に切り替えた
- g. 試験開始時のアトルバスタチンの用量が 20 mg であった患者では  $p=0.0004$ 、試験開始時のアトルバスタチンの用量が 40 mg であった患者では  $p<0.0001$
- h. 試験開始時のロスバスタチンの用量が 10 mg であった患者では  $p<0.0001$ 、試験開始時のロスバスタチンの用量が 20 mg であった患者では有意差なし

alirocumab の安全性、忍容性及び有効性を 78 週間にわたり評価するために現在実施中の ODYSSEY LONG TERM 試験で、試験計画書に予め規定した中間解析を実施したところ、alirocumab 群のうち、定期的に測定している LDL コレステロール値が 2 回連続して 25 mg/dL 未満となった 37% (n=562)の患者における有害事象発現割合は、alirocumab 群全体における有害事象発現割合とほぼ同等でした。

ODYSSEY ALTERNATIVE 試験は、バリデーション群としてアトルバスタチン 20mg 群を設定し、骨格筋系有害事象によりスタチン不耐性を再評価した、PCSK9 阻害剤としては初めての臨床試験です。臨床実態としては、10～25%の患者はスタチン不耐性を訴えており、このような患者の多くは LDL コレステロールが適切にコントロールされておらず、心血管イベントのリスクがより高い状態にあります<sup>1,2</sup>。試験で認められた骨格筋系有害事象の発現割合は alicumab 群 32.5%、アトルバスタチン群 46%と alicumab 群で低値であり（ハザード比 = 0.61; 名目 p 値 = 0.042）、エゼチミブ群(41%)との比較では有意差を認めませんでした。また、骨格筋系有害事象のため投与中止に至った患者は、alicumab 群の方が少なかったものの、有意差は認められませんでした（alicumab 群 16%、エゼチミブ群 20%、アトルバスタチン群 22%）。なお、alicumab 第 II 相および第 III 相のプラセボ対照試験（患者の大部分がスタチン系薬剤を併用）全体における骨格筋系有害事象による投与中止割合は、alicumab 群では 0.4%(n=2,476)、プラセボ群は 0.5%(n=1,276)でした。

6 件のランダム化二重盲検第 III 相 ODYSSEY 試験に参加した患者は、いずれも 1 mL の自己注射用皮下注射剤を用いて 2 週間に 1 回 1 本の投与を行いました。alicumab の用量は、ODYSSEY LONG TERM 試験および HIGH FH 試験では 150 mg、ODYSSEY ALTERNATIVE 試験、OPTIONS I 試験、OPTIONS II 試験および COMBO I 試験では 75 mg から投与を開始し、目標とした LDL コレステロール値に到達しない場合は 150 mg に増量することとしました。患者の個々の状態に応じて 75 mg から 150 mg に増量することとした試験では、被験者の大多数が 75 mg の投与で目標とした LDL コレステロール値に到達しました。試験開始時点の LDL コレステロールの平均値は、ODYSSEY ALTERNATIVE 試験と HIGH FH 試験では 190 mg/dL を超えていましたが、他の 4 件では約 100～120 mg/dL でした。

今般 AHA 2014 で発表した 6 件の ODYSSEY 試験と他の 4 件の ODYSSEY 試験には、5,000 例以上の被験者が参加され、二重盲検下で 24～104 週間の評価が実施されています。米国と欧州での販売承認申請は、年内に行う予定です。

ODYSSEY 臨床試験は、現在も継続中です。alicumab や LDL コレステロールに関する情報、ならびに AHA 2014 で発表された ODYSSEY 試験の詳細については、[こちら](#)をご覧ください。alicumab は臨床開発段階の治験薬であり、現時点ではいずれの規制当局においても安全性および有効性の評価は完了していません。

以上



## サノフィについて

サノフィは、グローバル事業を統合的に展開する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。サノフィは、ヘルスケア分野において 7 つの成長基盤を中核としています。それは糖尿病治療、ヒト用ワクチン、革新的新薬、コンシューマー・ヘルスケア、新興市場、動物用医薬品、および新生ジェンザイムです。サノフィはパリ ([EURONEXT:SAN](https://www.euronext.com/quote/stock/EURONEXT:SAN)) およびニューヨーク ([NYSE:SNY](https://www.nyse.com/quote/stock/NYSE:SNY)) に上場しています。

日本においては、約2,700人の社員が、「日本の健康と笑顔に貢献し、最も信頼されるヘルスケアリーダーになる」をビジョンに、医薬品の開発・製造・販売を行っています。詳細は、<http://www.sanofi.co.jp> をご参照ください。

## Regeneron について

Regeneron 社は、ニューヨーク州タリータウンを拠点とし、最先端の科学に基づき重篤な疾患に対する治療薬の探索、開発と商業化を行うバイオ医薬品企業です。重篤な疾患に対する治療薬の探索、開発、そして商業化を行っています。Regeneron 社は、眼疾患、結腸直腸がん、および希少な炎症性疾患の治療薬を販売しています。また、高コレステロール血症、がん、関節リウマチ、喘息、アトピー性皮膚炎など、満たされていない医療ニーズの高い領域において、製品候補を開発しています。当社の詳細は [www.regeneron.com](http://www.regeneron.com) にてご覧いただけます。

## 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) でいう「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、事象、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大幅に異なる可能性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グループが外部成長の機会から利益を得る可能性に付随する不確実性、ならびにサノフィの 2013 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。

## Regeneron 社の今後の見通しに関する記述

このプレスリリースには、今後の出来事や Regeneron 社の実績に関連するリスクと不確実性を伴う今後の見通しに関する記述が含まれており、実際の出来事や結果は今後の見通しに関する記述と大幅に異なる可能性があります。どの今後の見通しに関する記述にも含まれているとは限りませんが、今後の見通しに関する記述を識別するために、「予期」、「期待」、「予定」、「計画」、「見込み」、「追求」、「推定」などの単語、それらの単語のバリエーション、および同様の表現が用いられます。これらの記述は、特に、alirocumab を含む Regeneron 社の製品・製品候補・現在進行中または計画中の研究・臨床プログラムの性質・時期・成功可能性・治療適応、ODYSSEY プログラムなどの Regeneron 社の製品候補を臨床試験で使用することに関連した重篤な合併症や副作用を含め、製品および製品候補を患者に投与することによって生じる予期せぬ安全性の問題、alirocumab を含む Regeneron 社の後期開発段階にある製品候補が規制当局の承認を得て発売される可能性および時期、Regeneron 社の製品や製品候補の開発・販売を継続する能力を阻害または制限するような規制当局や行政当局による決定、Regeneron 社の製品や製品候補よりも優れた競合薬の登場、Regeneron 社の製品や製品候補の市場受容性および商業的成功に関する不確実性、複数の製品および製品候補を生産し、サプライチェーンを管理する Regeneron 社の能力、メディケアやメディケイドを含む第三者支払機関による補償および保険償還に関する決定、予期せぬ費用の発生、製品の開発・生産・販売コスト、売上げその他の財務予測を達成する Regeneron 社の能力または予測やガイダンスの根拠となる前提の変更、サノフィおよびバイエルヘルスケア社と Regeneron 社との契約を含むライセンス契約や提携契約が製品の成功を収めることなく解消・終了となる可能性、および第三者の知的財産権やそれに関連した進行中または係争中の訴訟にかかわるリスクに関連しており、リスクと不確実



性にはこれらのものが含まれます。これらを含む重大なリスクに関する完全な説明は、2013年12月31日終了事業年度に関する Form 10-K と 2014年9月30日終了四半期に関する Form 10-Q を含め、Regeneron 社が米国証券取引委員会 (SEC) に提出した書類に記載されています。Regeneron 社による今後の見通しに関する記述のみに依拠することはお控えください。Regeneron 社は、新たな知見、今後の出来事の結果を問わず、財務予測やガイダンスを含む一切の今後の見通しに関する記述について、公に更新する義務を負うものではありません。