



SANOFI

REGENERON

- 本資料は、サノフィ(フランス、パリ)が2015年3月15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、3月25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。
- EMA(欧州医薬品庁)とFDA(米国食品医薬品局)は、**alirocumab**の販売名を**Praluent™**とすることを条件付で認めています。
- 国内での**alirocumab**の第III相試験は別途実施されており、本第III相試験に日本は参加していません。

サノフィとRegeneron社 alirocumabのODYSSEY LONG TERM試験18カ月の成績が ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(NEJM)に 掲載されたことを発表

- 過去最大規模のPCSK9阻害剤の二重盲検試験で**alirocumab**の
確実かつ一貫したLDLコレステロール低下効果を検証 —
- 事後解析で**alirocumab**による主要心血管イベントの減少が明らかに —

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウン—2015年3月15日—サノフィと [Regeneron Pharmaceuticals, Inc.](#) (NASDAQ: REGN) は、現在開発中の治験薬 **alirocumab** について、高い心血管イベントリスクを有する高コレステロール血症患者 2,341 例を対象とした 18 カ月間(78 週間)にわたる第 III 相臨床試験の成績がニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(NEJM)のオンライン版に掲載されたことをお知らせいたします。ODYSSEY LONG TERM 試験において、**alirocumab 150 mg** の 2 週毎投与は、本試験の主要有効性評価項目である 24 週時点の低比重リポタンパクコレステロール値(LDLコレステロール、いわゆる「悪玉」コレステロール)をプラセボ群に比べ **62%**低下させました。またその LDLコレステロール低下効果が 78 週間にわたり維持されることも明らかにされました。

「これらの成績は、最大耐用量のスタチン療法に **alirocumab** を追加投与した場合、同剤が持続的な効果を発揮することを検証するとともに、一貫した安全性プロファイルの更なる裏付けとなりました」とアイオワ州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 (M.D., M.P.H.)は述べています。「主要心血管イベントについて事後解析を行ったところ、**alirocumab** に関する重要な知見が得られました。本剤が心血管イベントを低減する可能性については、現在、実施中の ODYSSEY OUTCOMES という前向き研究において検討しており、結果に注目しています。」

18 カ月(78 週間)にわたる安全性と有効性の検討結果

ODYSSEY LONG TERM 試験では、**alirocumab 150 mg** を 2 週毎に投与する群(n=1,553)とプラセボ群(n=788)を比較評価しました。対象患者は、心血管リスクが高く、最大耐用量のスタチン療法(スタチン以外の脂質低下薬の併用は不問)の前治療を受けていました。また、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症(HeFH)の患者も参加しました(**alirocumab** 群 276 例、プラセボ群 139 例)。被験者は 78 週間にわたる投与期間の後、8 週間にわたる安全性評価を受けました。被験者は、プレフィルドシリンジを用い、2 週毎に皮下に自己投与しました。主な結果は次の通りです。

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



- 標準的な脂質低下治療(最大耐用量のスタチン治療を含む)に **alirocumab** を追加投与したところ、プラセボ群に比べ、24 週時点における LDL コレステロール値をベースラインから 62%低下させました($p<0.0001$)。
- 投与期間中の **alirocumab** の有効性は終始一貫しており、78 週目時点における LDL コレステロール値のベースラインからの低下量は、プラセボ群に比べて 56%でした。($p<0.0001$)。
- 24 週時点において、**alirocumab** 群の 81%の患者が事前に規定された LDL コレステロール管理目標値(ベースライン時点における被験者の心血管リスクに基づき、70 mg/dL または 100 mg/dL のいずれかを適用)を達成したのに対し、プラセボ群の管理目標達成率は 8.5%でした ($p<0.0001$)。
- 有害事象の発現割合は **alirocumab** 群で 81%、プラセボ群で 83%、有害事象が原因で投与を中止した患者の割合は **alirocumab** 群で 7.2%、プラセボ群で 5.8%でした。有害事象の状況は両群ともほぼ同様で、発現状況に違いがみられた有害事象は、注射部位反応(**alirocumab** 群 5.9%、プラセボ群 4.2%)、筋肉痛 (5.4%対 2.9%)、神経認知系事象(1.2%対 0.5%)および眼科系事象(2.9%対 1.9%)でした。なお、3 月 16 日に米国心臓病学会で発表されたプラセボを対照とする 9 件の臨床試験の安全性併合解析では、解析対象となった 3,759 例の患者における骨格筋系有害事象と神経認知系事象の発現割合は、**alirocumab** 群とプラセボ群で同程度であったとの結果が得られています。
- あらかじめ規定した心血管有害事象(ODYSSEY OUTCOMES 試験において「主要心血管イベント」と定義した事象以外の有害事象も含まれている¹⁾)を第三者機関が判定したところ、78 週時点までの発現頻度は **alirocumab** 群 4.6%、プラセボ群 5.1%でした。
- 事前に定義した冠動脈疾患による死亡、心筋梗塞、脳卒中、入院を要する不安定狭心症の複合エンドポイントを用いて事後解析を行ったところ、主要心血管イベントの発現状況は、**alirocumab** 群で 1,550 例中 27 例(1.7%)、プラセボ群で 788 例中 26 例(3.3%)でした(ハザード比 0.52、95%信頼区間:0.31~0.90、名目上(nominal) $p<0.01$)。両群のカプラインマイヤー曲線は、時間の経過とともに差が拡大しました。
- ODYSSEY LONG TERM 試験は、心血管イベントの評価を目的とした試験ではありません。また、事後解析で認めた心血管イベントの件数は比較的少数であり、**alirocumab** が心血管イベントに及ぼす影響について結論を述べることはできません。現在実施中の ODYSSEY OUTCOMES 試験は、約 18,000 例の患者を対象に **alirocumab** の循環器疾患に対する有用性を 5 年間にわたり評価します。

ACC 2015 における alirocumab のその他の主な発表内容

- **alirocumab** 300 mg と 150 mg の月 1 回投与を検討した ODYSSEY CHOICE I 試験と CHOICE II 試験で得られた良好な成績は、米国サンディエゴで開催された米国心臓病学会(ACC)の第 64 回年次集会(ACC.2015)で発表されました。発表に使用したポスターは、Regeneron 社のウェブサイト([こちら](#))に掲載しています。
- 3 月 16 日には、プラセボ対照とした 9 件の二重盲検試験(第 III 相試験 5 件、第 II 相試験 4 件)を併合し、スタチン併用下での高コレステロール血症患者 3,759 例における有害事象の発現状況を複数の **alirocumab** の投与量・投与間隔を併合して評価した成績が発表されました。発表スライドは、Regeneron 社のウェブサイト([こちら](#))に掲載しています。

1 心血管有害事象とは、原因不明を含む冠動脈疾患による死亡、非致死性心筋梗塞、致死性及び非致死性脳梗塞、入院を要する不安定狭心症、入院を要する鬱血性心不全、虚血による血管再建術の施行です。



alirocumab は、PCSK9（前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 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す。Regeneron 社とサノフィは 2015 年 1 月、米国食品医薬品局 (FDA) が alirocumab の生物学的製剤承認申請 (BLA) を優先審査の対象として受理したことを発表しました。処方箋薬ユーザーフィー法 (PDUFA) に基づき優先審査品目の審査期間は 6 カ月が目標とされており、本剤の審査終了目標日は 2015 年 7 月 24 日に設定されています。また、欧州医薬品庁 (EMA) は、EU における alirocumab の販売承認申請を受理しています。EMA と FDA は、alirocumab の販売名を Praluent とすることを条件付で認めています。現時点ではいずれの規制当局においても alirocumab の安全性および有効性の評価は完了していません。

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) およびニューヨーク (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、医薬品を開発しています。当社の詳細は 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 2014 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、Praluent™(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、Praluent™(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、2014年12月31日終了事業年度に関する Form 10-K 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。