



- 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11月2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13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、肯定的な最終結果を報告

- 主要評価項目を達成:18 カ月時点の patisiran 群とプラセボ群との修正ニューロパチー障害スコア (mNIS+7)の群間差平均値は 34.0 ポイントであった。patisiran 群における mNIS+7 のベースラインからの 18 カ月時点までの変化量は-6.0 ポイントの変化(改善)がみられた
- 副次評価項目を全て達成:18 カ月時点の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) について、patisiran 群とプラセボ群の群間差平均値は 21.1 ポイント、patisiran 群におけるベースラインからの変化量は-6.7 ポイントの変化(改善)がみられた
- 試験実施計画書で規定した心臓障害併発例の副次集団を対象とした探索的評価で、18 カ月時点の心臓バイオマーカーおよび心エコー所見はプラセボ群との比較で有意な効果を示した
- 最長 18 カ月間の投与で得られた肯定的な安全性プロファイル

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 11 月 2 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、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)治療薬である patisiran の、第Ⅲ相 APOLLO 試験で得られた肯定的な最終結果を発表しました。

これらの臨床データは、2017 年 11 月 2~3 日にフランス・パリで開催された第 1 回欧州 ATTR アミロイドーシス研究会における口頭発表にて発表されました。Alnylam 社は、これらの結果に基づき、2017 年末までに米国での承認申請(NDA)を行い、続いて欧州でも承認申請(MAA)を行う予定です。

APOLLO 試験の詳細結果より、patisiran は、主要評価項目である 18 カ月時点の mNIS+7、副次評価項目である知覚神経系、運動神経系および自律神経系のニューロパチー症状、ならびに探索的評価項目である心臓機能評価において、プラセボとの比較で改善がみられることが明らかにされました。また、生活の質(QOL)、日常生活動作(ADL)、栄養状態、運動力、歩行能力にも改善がみられるとともに、症状や身体障害も軽減しました。プラセボとの比較で認められた patisiran の良好な成績は、患者背景や hATTR アミロイドーシスの病型を問わず、全ての患者層で認められました。試験実施計画書で規定した心臓障害併発患者層では、心臓バイオマーカーと心エコー所見に基づく探索的評価項目の一部において、patisiran による有意で肯定的な影響が認められました。

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



patisiran 群で比較的発現割合が高かった有害事象は、末梢性浮腫と注射関連反応で、いずれも軽度から中等度の事象でした。死亡と重篤な有害事象の発現割合は、patisiran 群とプラセボ群で同程度でした。これらのデータは、patisiran が hATTR アミロイドーシスがもたらす心臓やその他臓器の病状の進行を阻止するばかりか、改善をもたらす可能性があり、QOL の改善にもつながる可能性があることを示しています。

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 Vaishnaw, M.D., Ph.D.は、次のように述べています。「APOLLO 試験の結果は、この深刻な疾患の患者さんや家族の方々に新たな希望をもたらすものであり、嬉しく思います。patisiran は、hATTR アミロイドーシスが引き起こす神経症や症状の進行を阻止し、改善する可能性があります。私たちは、今回の結果はこの新規クラスの薬剤が本疾患の治療を根本から変える可能性を示すものであり、RNAi 療法における大きな成果と考えています。このように重要な素晴らしいマイルストーンを達成した APOLLO 試験に参加いただいた全ての患者さん、治験責任医師やスタッフの皆さんに感謝しています。患者さんの貢献を支えてくださった介護者や家族の方々にもお礼を申し上げます」

患者全体における有効性

主要評価項目である 18 カ月時点での mNIS+7 のベースラインからの変化と、全ての副次評価項目を達成し、patisiran はプラセボより優れた効果を示しました。

- 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(148 例)は 6.0 ポイントの減少(改善)、プラセボ群(77 例)は 28.0 ポイントの増加(悪化)で、patisiran 群のプラセボ群との群間差平均は 34.0 ポイントでした($p<0.0001$)。
 - この結果は、mNIS+7 のサブドメインの全てで一貫して認められました。
 - patisiran による mNIS+7 の改善は、年齢、性別、人種、地域、ベースラインでのニューロパチーの重症度、遺伝子型、TTR 四量体安定化薬の使用歴、ベースラインにおける家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)のステージを問わず全てのサブグループに一貫して認められ、試験実施計画書に規定した心臓障害併発例のサブグループにも同様に認められました。
- Norfolk QOL-DN による評価では、18 カ月時点におけるベースラインからの変化スコア変化量は、patisiran 群は 6.7 ポイントの減少(改善)、プラセボ群は 14.4 ポイントの増加(悪化)で、patisiran 群のプラセボ群との群間差平均は 21.1 ポイントでした($p<0.0001$)。
- patisiran による mNIS+7 スコアと Norfolk QOL-DN スコアの改善は、試験中の初回評価時点である 9 カ月時点で認められ、patisiran 群とプラセボ群との群間差平均はそれぞれ 16.0 ポイントと 15.0 ポイントでした。
- 試験実施計画書に規定した神経症状の改善に関する二値分析では、mNIS+7 スコアの改善(18 カ月時点におけるベースラインからの変化が 0 ポイント未満)がみられた患者の割合は patisiran 群は 56% (95%信頼区間(CI): 48.1~64.1)、プラセボ群では 4% (95% CI: 0.0~8.2) ($p<0.0001$)でした。
- 同様に、Norfolk QOL-DN スコアの改善(18 カ月時点におけるベースラインからの変化が 0 ポイント未満)がみられた患者の割合は patisiran 群は 51% (95%CI: 43.3~69.4)、プラセボ群では 10% (95% CI: 3.6~17.2) でした($p<0.0001$)。
- 18 カ月時点における副次評価項目についても、patisiran 群は、プラセボ群に比べて、mNIS+7 のサブドメインで筋力を評価する指標である NIS-W ($p<0.0001$)、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) ($p<0.0001$)、歩行速度を評価する指標である 10m 歩行試験($p<0.0001$)、栄養状



態を評価する指標である mBMI ($p < 0.0001$)、自律神経系症状を評価するための COMPASS-31 質問票 ($p = 0.0008$) において、統計的に有意で臨床的にも意義のある改善を認めました。

心臓障害併発例における結果

脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (NT-proBNP) などの探索的な心臓評価項目、心エコーパラメータの一部および 10m 歩行試験の結果は、patisiran 群のうち試験実施計画書で規定した心臓障害例の副次集団で良好かつ有意の変化を認めました*。

- 18 カ月時点における NT-proBNP 濃度の変化の中央値は、patisiran 群では 49.9 pg/mL の減少(改善)、プラセボ群では 320 pg/mL の上昇(悪化)でした(対数変換値に基づく名目上の p 値は 7.74×10^{-8})。
- 心エコー所見については、patisiran 群では、プラセボ群に比べ、左室壁厚が平均 0.93mm 低下し(改善)(名目上の p 値 0.0173)、長軸方向のストレインが平均 1.37 ポイント改善しました(名目上の p 値 0.0154)。
- 心臓障害併発例の副次集団における機能評価項目として評価した 18 カ月時点の 10m 歩行試験の結果は、patisiran 群はプラセボ群より 0.35 m/秒高い結果(改善)でした(名目上の p 値 7.42×10^{-9})。
- トロポニン I、左室心筋重量と左室駆出率は、ベースラインから変化したものの、有意差は認められませんでした。

APOLLO 試験の主席治験責任医師であるパリ公立病院連合 (AP-HP) パリ大学付属ビセートル病院神経内科の David Adams, 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進行が早く、身体障害や死に至る疾患であるため、有効で安全な治療選択肢が強く求められています。本日発表した APOLLO 試験のデータは、神経系、心臓、自律神経系の病変を引き起こす症状を patisiran が緩和する可能性を示しています。本剤が承認されれば、アミロイドーシスの患者さんや医師に大きなインパクトがあると考えています。試験では、hATTR の患者さんの生活に patisiran がもたらす影響を目の当たりにし、医師としてたいへん有意義な経験をえました」

*試験実施計画書で規定した心臓障害併発例: 試験開始時点で心臓にアミロイド病変を認め、交絡因子となる病態がない患者であり、ベースラインでの左室壁厚が 1.3cm 以上、大動脈弁疾患や高血圧の病歴がない患者を対象としました。

安全性と忍容性

プラセボとの比較で評価した patisiran の 18 カ月間の投与期間中の安全性と忍容性のプロファイルは、期待できる内容でした。

- patisiran 群で比較的発現割合が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%) でした。それらの多くは軽度から中等度の事象で、注射関連反応の 1 例 (0.7%) が投与を中止しました。
- 有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は、patisiran 群 4.7%、プラセボ群 14.3% であり、試験を中止した患者の割合は、patisiran 群 4.7%、プラセボ群 11.7% で、いずれも patisiran 群で低い結果でした。
- 重篤な有害事象の発現割合は、patisiran 群 36.5%、プラセボ群 40.3% であり、両群で同程度でした。
 - patisiran 群の 2 例以上で現れた重篤な有害事象は、下痢 (5.4%)、心不全、うつ血性心不全、起立性低血圧、肺炎、完全房室ブロック (いずれも 2%) でした。重篤な有害事象として報告された下



痢の 1 例以外は、いずれも patisiran との因果関係はないと判断されました。下痢(プラセボ群 1.3%)以外の重篤な有害事象は、patisiran 群とプラセボ群での発現割合に差はありませんでした。

- 死亡患者の割合は、patisiran 群 4.7%、プラセボ群 7.8%と同程度でした。
 - いずれの死亡例とも、試験薬との因果関係を認めませんでした。
- patisiran の影響を示す肝機能または腎機能の安全性シグナルや、血小板減少症の所見は認められませんでした。
- 試験実施計画書で規定した心臓障害併発例の忍容性プロファイルも期待の持てる内容で、有害事象の発現割合は、patisiran 群とプラセボ群で差はなく、重篤な有害事象の発現割合 (patisiran 群 34.4%、プラセボ群 50.0%)も低値でした。死亡患者の割合は、patisiran 群 5.6%、プラセボ群 11.1%でした。

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。「パリで発表した APOLLO 試験のデータは、hATTR アミロイドーシスに対する新たな治療アプローチとしての RNAi の可能性を示す強固なエビデンスを提供するものです。今回の試験において、patisiran がこの消耗性の希少疾患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されたことは大きな成果です。サノフィは Alnylam 社とともに、世界各地での承認申請を早急に進めていきます」

第Ⅱ相オープンラベル延長(OLE)試験における 36 カ月時点の結果

サノフィジェンザイムと Alnylam 社は、patisiran の第Ⅱ相 OLE 試験の 36 カ月時点の結果も発表しました。

- 第Ⅱ相 OLE 試験にて治療を受けた患者のほぼ全例は、グローバル OLE 試験でも引き続き patisiran の投与を受けました。
- 第Ⅱ相 OLE 試験にて 24 カ月間にわたり patisiran の投与を受けた患者 25 例が、グローバル OLE 試験にてさらに平均 16.2 カ月間の追跡調査を受けました。
 - 投与期間の延長に伴い、新たに発生した安全上の問題はありませんでした。
 - 有害事象の大部分は、軽度または中等度でした。
 - 2 例以上の患者で因果関係ありとされた有害事象は、注射関連反応でした(8.0%)。
- 36 カ月間の治療を完了した 24 例では、patisiran の臨床効果は維持され、mNIS+7 スコアのベースラインからの平均変化量は 4.1 ポイント低下(改善)しました。

第 1 回欧州 ATTR アミロイドーシス会議において Alnylam 社が発表した結果の詳細については、www.alnylam.com/capella をご覧ください。

以上

サノフィについて

サノフィは、健康上の課題に立ち向かう人々を支えます。私たちは、人々の健康にフォーカスしたグローバルなバイオ医薬品企業として、ワクチンで人々を守り、革新的な医薬品で痛みや苦しみを和らげます。希少疾患をもつ少数の人々から、慢性疾患をもつ何百万もの人々まで、寄り添い支え続けます。

サノフィでは、100 カ国において 10 万人以上の社員が、革新的な医科学研究に基づいたヘルスケア・ソリューションの創出に、世界中で取り組んでいます。

サノフィは、「Empowering Life」のローガンの下、ヘルスジャーニー・パートナーとして人々を支えます。

日本法人であるサノフィ株式会社の詳細は、<http://www.sanofi.co.jp> をご参照ください。



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 社は米国、ヨーロッパに 600 名の社員を擁し、マサチューセッツ州ケンブリッジに本社を構えています。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)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、歴史的な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。