



REGENERON

本資料は、サノフィ(フランス、パリ)が3月26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、4月2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。

## サノフィとRegeneron社、 ファーストインクラスの脂質低下剤の可能性を秘めた 抗PCSK9抗体に関する第II相試験のデータを発表

米国心臓病学会(ACC)で発表された新しいデータにより、  
スタチン治療中の患者のLDLコレステロール値が40%~72%低下することを確認

フランス、パリおよびニューヨーク州タリータウン—2012年3月26日—サノフィ(EURONEXT:SAN および NYSE:SNY)と Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq:REGN)は、本日、シカゴで開催された第61回米国心臓病学会(ACC)年次学術会議にて、SAR236553/REGN727に関する2件の第II相試験のデータを発表しました。SAR236553/REGN727は、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9型(PCSK9)を標的とし、皮下注射で投与する高親和性完全ヒト抗体です。

このデータから、スタチンの維持用量の投与を受けているLDLコレステロール(低比重リポタンパクコレステロール、または「悪玉」コレステロール)の上昇を伴う患者にSAR236553/REGN727を8~12週間にわたり投与することにより、LDLコレステロールの平均値が有意に40%~72%低下することが明らかになりました<sup>1,2</sup>。

米国バージニア州立薬科大学の名誉教授であり、本試験の治験責任医師を務めた National Clinical Research 社長兼 CEO ジェームズ・マケニー博士は、「多くの患者さんが、スタチンが利用できるにもかかわらず、食事療法と薬物療法で十分なLDLコレステロール低下を達成できずにいます。ガイドラインの改訂により、脂質低下剤の追加療法が実際に必要となっています。これらの試験結果から、SAR236553/REGN727を使用すると、スタチンで十分な効果が見られない患者さんにおいて、さらなるLDLコレステロール低下を実現できる可能性があります」と述べています。

ACC会議の最新臨床試験セッションで本日発表された第II相用量設定試験の「Study DFI11565」には、アトルバスタチンの維持用量の投与を受けているにもかかわらずLDLコレステロール値が100mg/dL以上の患者183例が登録されました。試験の目的は、既存のスタチン療法にSAR236553/REGN727を追加した場合の有効性を評価することでした。5つの用量群すべてにおいて、SAR236553/REGN727を12週間投与した患者では、LDLコレステロール平均値がベースラインから40%~72%低下しました(プラセボ群では5%低下)( $p<0.0001$ )。被験者の安全性に関する追跡調査は、合計20週間にわたり行われました。

SAR236553/REGN727群に見られた最も一般的な有害事象(AE)は、注射部位反応でした。重篤なAEは、プラセボ群の1例、実薬群の3例に認められました(白血球破砕性血管炎と診断された発疹が認められた実薬群の1例を含む)。6例(すべて実薬群)が有害事象のために早期に投与を中止しました。筋肉の異常は殆ど見られず、群間で差はありませんでした。肝酵素その他の検査値について、実薬群で上昇の徴候は認められませんでした。

### サノフィ・アベンティス株式会社

〒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-aventis.co.jp

サノフィ・アベンティスは、サノフィ・グループの一員です



Regeneron 社最高科学責任者(CSO)兼 Regeneron Research Laboratories 所長のジョージ・D・ヤンコポロス(M.D., Ph.D.)は、「現在のところ、SAR236553/REGN727 は、LDL 低下に有効であることが明らかになっており、安全性プロファイルもおおむね許容範囲内です。PCSK9 の阻害作用に関しては、標準的治療で治療目標を達成できない患者の LDL コレステロール値を低下させる可能性に関する研究が進められています」と述べています。

PCSK9 の機序は、遺伝学的研究から新薬開発の新たな標的を特定できたという、ひとつの例です<sup>3,4</sup>。PCSK9 が脂質代謝に果たす役割は、集団研究に基づき、数年前に発見されたものです<sup>5</sup>。

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・ザファーニ博士は、「遺伝学的データから、自然突然変異による PCSK9 機能喪失が認められる患者は、LDL コレステロール値が有意に低く、冠動脈性心疾患のリスクも低いことがわかっています。このデータと当社の第 II 相試験結果に基づき、サノフィと Regeneron 社は、第 2 四半期に SAR236553/REGN727 に関する第 III 相試験プログラムを開始する予定です」と述べています。

また、昨日の ACC 会議の口演で、別の試験である「Study DFI11566」のデータが発表されました。この試験には、アトルバスタチンの維持用量(10 mg)で治療中である、LDL コレステロール値 100 mg/dL 以上の原発性高コレステロール血症患者が登録されました。試験の主要評価項目は、アトルバスタチンを増量し高用量(80 mg)にした群と、アトルバスタチン高用量と SAR236553/REGN727 を併用した群について、LDL コレステロール低下に対する有効性を比較評価することでした。LDL コレステロール平均値の変化率は、8 週目にアトルバスタチン 80 mg の単剤投与に切り替えた群の 17%低下に対し、アトルバスタチン 80 mg と SAR236553/REGN727 の併用群では 73%低下が達成されました(p<0.001)。試験には、アトルバスタチンの維持用量(10 mg)に SAR236553/REGN727 を追加投与した第 3 群も含まれました。この群の LDL コレステロール平均値は 66%低下しました。被験者の安全性に関する追跡調査は、合計 16 週間にわたり行われました。

この試験の SAR236553/REGN727 群に見られた最も一般的な有害事象は、感染症でした。アトルバスタチン 80 mg と SAR236553/REGN727 の併用群において、1 件の重篤な有害事象(脱水)が認められましたが、試験薬との因果関係は否定されています。

現在、現行の脂質低下療法ではコントロール不十分な高コレステロール血症患者において、SAR236553/REGN727 (NCT01507831)の長期的安全性と忍容性に関する試験が進められています<sup>6</sup>。サノフィと Regeneron 社は、2012 年度第 2 四半期に SAR236553/REGN727 に関する第 III 相試験を開始する予定です。

サノフィと Regeneron 社は、共同研究開発契約の一環として、SAR236553/REGN727 を共同開発しています。

以上

## PCSK9について

PCSK9は、循環血中のLDL値に影響を与える因子として知られており、LDL受容体に結合して分解を促進します。その結果、血中の過剰なLDLコレステロールを取り込む肝細胞上のLDL受容体の数が減少します。さらに、スタチンなどの従来のLDL低下療法では、PCSK9の生成が促進されるため、薬が持つ本来のLDLコレステロール低下効果が減弱します。そのため、PCSK9経路の阻害は、LDLコレステロール値を低下させるための新しい機序となる可能性を秘めています。

## SAR236553/REGN727および原発性高コレステロール血症の第II相試験について

SAR236553/REGN727は、PCSK9を直接標的とする初の完全ヒトモノクローナル抗体で、皮下投与されます。PCSK9を阻害することによって、SAR236553/REGN727は循環血中のLDLに結合する遊離LDL受容体を増加させ、過剰なLDLコレステロールが細胞内に取り込まれることにより、血中のLDL コレステロール値が低下します。SAR236553/REGN727は、Regeneron社のVelocImmune®抗体技術を使用して開発されました。



**Study 11565**は、アトルバスタチンの維持用量の投与を受けている原発性高コレステロール血症患者183例を対象とした、無作為化プラセボ対照、複数用量による二重盲検試験です。この試験では、LDLコレステロール値100 mg/dL以上で、6週間以上にわたり、アトルバスタチン10 mg、20 mgまたは40 mgの維持用量の投与を受けている患者、もしくは、アトルバスタチン10 mg、20 mg、または40 mgの導入期間後にLDLコレステロール値が100mg/dL以上の患者を5つの用量のSAR236553/REGN727 (2週間ごとに50 mg、100 mg、150 mgを投与、あるいは4週間ごとに200 mgまたは300 mgを投与)とアトルバスタチン継続投与の併用群あるいはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けました。試験の主要評価項目は、12週間の試験期間におけるベースラインからのLDLコレステロール値の変化を評価することです。合計20週間にわたり、安全性に関する追跡調査が行われました。

**Study 11566**は、原発性高コレステロール血症患者92例を対象とした、無作為化プラセボ対照、複数用量による二重盲検試験です。この試験では、LDLコレステロール値100 mg/dL以上で、6週間以上にわたり、アトルバスタチン10 mgの維持用量の投与を受けている患者、もしくは、アトルバスタチン10 mgの導入期間後にLDLコレステロール値100 mg/dL以上の患者を(a)アトルバスタチン10 mgからアトルバスタチン80 mgへの増量とSAR236553/REGN727 150 mg (2週間ごと)の併用群、(b)アトルバスタチン10 mgからアトルバスタチン80 mgへの増量とプラセボ(2週間ごと)の併用群、(c)アトルバスタチン10 mgの継続とSAR236553/REGN727 150 mg (2週間ごと)の併用群のいずれかに無作為に割り付けました。試験の主要評価項目は、8週間の試験期間におけるベースラインからのLDLコレステロール値の変化です。安全性に関する追跡調査は、合計16週間にわたり行われました。

### 原発性高コレステロール血症について

高コレステロール血症(特にLDLコレステロール値の上昇)は、心血管疾患の発症の重大なリスク因子です。LDLコレステロールは、スタチンなどのコレステロール低下療法の主要な標的と特定されており、心血管疾患リスクを管理する上で大きな役割を担ってきました<sup>7</sup>。しかしながら、スタチンが利用できるにも関わらず、多くの高コレステロール血症患者は推奨されるLDL-C目標値を達成しておらず、新たな治療が必要とされています。

### サノフィについて

サノフィは、グローバルに多角的事業を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、およびジェンザイム社です。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。

### Regeneron Pharmaceuticals, Inc.について

Regeneron社は、重篤な疾患に対する治療薬の発見、発明、開発、そして商業化を行う総合バイオ医薬品企業です。Regeneron社は米国で、新生血管(滲出型)加齢黄斑変性症と希少な炎症性症状の治療薬の2製品を販売しています。また、Regeneron社は米国食品医薬品局(FDA)に3件の承認申請を行っており、10の候補薬を臨床開発段階にあります。Regeneron社に関するその他の情報や最新のニュースリリースは、Regeneron社のウェブサイト(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2011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。これらの記述は、特に、Regeneron社の候補薬と現在進行中または計画中的研究・臨床プログラムの性質・時期・成功可能性・治療適応、Regeneron社の開発後期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社による製品や候補薬の開発・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社の製品や候補薬よりも優れた競合薬の登場、Regeneron社の製品や候補薬の市場受容性に関する不確実性、予期せぬ費用の発生、資本の利用可能性およびコスト、製品の開発・生産・販売コスト、サノフィグループ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、2010年12月31日締めめの年度に関するForm 10-Kと2011年9月30日締めめの四半期に関する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社は、法律で義務づけられる場合を除き、新たな知見、今後の出来事の結果を問わず、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。

1. McKenney JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, REGN727/SAR236553, in patients with primary hypercholesterolemia. Presented at the 61st ACC Annual Meeting, Chicago, IL, USA; March 26, 2012. Abstract No. #306-10.
2. Roth E, et al. The effects of co-administering a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin 9, REGN727/SAR236553, with 10 and 80 mg atorvastatin compared to 80 mg alone in patients with primary hypercholesterolemia. Presented at the 61st ACC Annual Meeting, Chicago, IL, USA; March 26, 2012. Abstract No. #911-5.
3. Seidah NG, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation. PNAS 2003;100:928-33.
4. Park SW, et al. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9a in mouse liver. J Biol Chem 2004;279:50630-8.
5. Cohen JC et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006;354:1264-72.
- 6 Long-Term Safety and Tolerability of SAR236553 (REGN727) in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01507831>. Last accessed 9 Feb 2012.
- 7 Farnier M. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in hyperlipidemia: focus on therapeutic implications. Am J Cardiovasc Drugs 2011;11:145-52.