


REGENERON

本資料は、サノフィ(フランス、パリ)およびRegeneron Pharmaceuticals, Inc. (ニューヨーク州タリータウン)が
5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、
6月1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 脂質低下剤の抗 PCSK9 抗体に関する 第 II 相試験の肯定的データをランセット誌に発表

- 複数の患者群を対象とする SAR236553 / REGN727 の
第 III 相国際試験プログラムを 6 月に開始 -

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウンー2012年5月26日ーサノフィ(EURONEXT: SANおよびNYSE: SNY)とRegeneron Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: REGN)は、本日、ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症 (heFH) 患者を対象としたSAR236553/REGN727の第II相試験 (Study 1003、NTC01266876)について、新たな肯定的結果を発表しました。SAR236553 / REGN727は、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型 (PCSK9)を標的とし、皮下注射で投与する完全ヒト抗体です。この試験の結果はランセット誌に掲載され、イタリア・ミラノで開催された第80回欧州アテローム性動脈硬化学会会議 (EAS)の最新臨床試験に関する口演セッションでも発表されました¹。この試験の肯定的な重要結果は、2011年11月に発表されました²。

本試験では、エゼチミブの併用の有無にかかわらず、スタチン療法によってLDLコレステロール (LDL-C) 値をコントロールできていないheFH患者77人が無作為化されました。4種類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、ベースラインからのLDLコレステロールの平均値が28.9%～67.9%低下しました。これは、プラセボ群で見られた10.7%の低下に比べ有意な低下でした ($p < 0.05$)。さらに、LDLコレステロールが最も低下した最高用量群 (150 mgを2週間に1回投与) では、100 mg/dL (2.59 mmol/L)未滿のLDLコレステロール値を達成した患者の割合はプラセボ群では13.3%に対して実薬群では93.8%であり、70 mg/dL (1.81 mmol/L)未滿を達成した患者の割合はプラセボ群では0%であったのに対し実薬群では81.3%でした。

重篤な有害事象 (SAE) は、実薬群では見られず、プラセボ群で1例が報告されました。肝機能検査 (LFT) の上昇が基準値上限 (ULN) の3倍を超えた例は認められず、クレアチニンキナーゼ (CK) 上昇例も報告されませんでした。実薬群で最も多く報告された有害事象は、注射部位反応でした。

オハイオ州シンシナティにある代謝・アテローム性動脈硬化症研究センター所長で治験責任医師を務めたエヴァン・A・スタイン博士 (M.D., Ph.D.) は、「ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症は、深刻な早発性心疾患の診断未確定の原因として一般的に見られる病気です。これらの患者さんでは、最大限の脂質低下療法を受けていながらも、最適なLDLコレステロール値目標を達成できていない人が多く、既存の治療だけでは不十分なのが現状です。今回のデータは、SAR236553 / REGN727が、既存の治療法に加えて、LDLコレステロール値低下の新たな選択肢をもたらし、このように治療困難な患者でLDLコレステロール値の目標を最終的に達成できる可能性があることを示唆しています」と述べています。



またサノフィとRegeneron社は、本日、米国および欧州の規制当局との協議に基づき、SAR236553 / REGN727に関する世界的な第III相試験を6月にも開始する意向であることを発表しました。これは、PCSK9を標的とする治験薬で初の第III相プログラムとなります。

Regeneron社最高科学責任者(CSO)兼Regeneron Laboratories所長のジョージ・D・ヤンコポロス(M.D., Ph.D.)は、「今回のデータは、高コレステロール血症の患者さんに関して最近発表されたデータと共に、当社の抗体でPCSK9を阻害することにより、幅広い患者さんのLDLコレステロール値を低下させる新たな機序となる可能性を支持する結果です」と述べています。

これに加えて、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・ザフーニ博士は、「当社の第III相国際試験プログラムでは、現在の標準的治療ではLDLコレステロール値の目標を達成することができない家族性高コレステロール血症の患者さんや心血管リスクの高い患者さんなど、満たされていない医療ニーズの高い患者さんを対象とする予定です。このプログラムは、これらの患者さんの治療の選択肢となる薬剤を開発する当社の熱意とコミットメントを反映しています」と説明しています。

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³。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⁴。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およびヘテロ接合性家族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 1003は、ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症(heFH)患者を対象とした、無作為化プラセボ対照、二重盲検の用量設定試験です。試験の主要評価項目は、SAR236553 / REGN727の皮下投与での複数の用法・用量によるheFH患者のLDLコレステロール値に対する有効性を評価することでした。患者77人をプラセボ群、または4つの用量の実薬群(4週間に1回150 mg、4週間に1回200 mg、4週間に1回300 mg、または2週間に1回150 mg)のいずれかに無作為に割り付けました。ベースライン時に、すべての患者がLDLコレステロール値100 mg/dL(2.59 mmol/L)以上であり、スクリーニング前の6週間以上にわたり、エゼチミブの併用または非併用下で安定用量のスタチン療法を受けていました(スタチンの種類と用量は治験担当医師が決定)。大部分(77%)の患者が高用量のスタチンの投与を受けており、患者の71%がスクリーニングを含む全試験期間を通じて、エゼチミブ10 mgを併用していました。このように積極的な治療にもかかわらず、ベースライン時の被験者全員の平均LDLコレステロール値は約155 mg/dL(4 mmol/L)でした。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した。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¹。

ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症について

ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症(heFH)は、LDLコレステロール値の大幅な上昇と、それを原因とする早発性の冠動脈疾患および心疾患死の家族性リスク上昇を特徴とする遺伝性疾患です。この病気の患者の大部分は、LDL受容体の遺伝子異常を遺伝的に受け継いでいます。その結果、LDLコレステロールを血中から除去する機能が低下し、血中のLDLコレステロール値が上昇して、アテローム性動脈硬化症の発症と進行が加速します⁵。LDLコレステロール値が激しく上昇するため、これらの患者の多くは、既存の治



療法では治療目標を達成することができません。heFH患者1,249例に関する最近の分析によると、2.5 mmol/L未満(97 mg/dL未満)の治療目標を達成している患者は、わずか21%であることがわかりました⁶。ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症の原因となる遺伝子突然変異は、世界の500人に1人の割合で見られると推定されます⁵。

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治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、ARCALYST[®](一般名: rilonacept)皮下注とEYLEA[®](一般名: aflibercept)注の2つの製品を米国で販売しており、これらの製品の第2の適応を米国食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration)に申請しています。また、ZALTRAP[®](一般名: aflibercept)静脈注射用濃縮液の製品候補についても、FDAに申請を行っています。EYLEA[®]の第3の適応、および製品候補のsarilumabに関して、第III相試験が進行中です。その他、9つのモノクローナル抗体に関して、初期開発段階の臨床プログラムが進行中です。Regeneron社は、眼科、炎症、がん、高コレステロール血症を含む多くの疾病領域において、積極的に研究開発プログラムを進めています。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、為替レートと実勢金利のトレンド、コスト削減方針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、SAR236553/REGN727 を含む Regeneron 社の候補薬と現在進行中または計画中的の研究・臨床プログラムの性質・時期・成功可能性・治療適応、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、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、2011年12月31日締め年度の Form 10-K と 2012年3月31日締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。

参考文献

- ¹ Stein EA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, in heterozygous familial hypercholesterolemia patients on a stable statin dose with or without ezetimibe therapy. (NCT:01266876). Presented at the 80th EAS Congress, Milan, Italy; May 26, 2012. Abstract #1398.
- ² Sanofi and Regeneron Report Positive Preliminary Phase 2 Program Results for Anti-PCSK9 Antibody in Hypercholesterolemia. Press release available at: <http://investor.regeneron.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=622543>. Last accessed 20 May 2012.
- ³ Steinberg D & Witztum JL. Inhibition of PCSK9: A powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *PNAS* 2009;106:9546-7.
- ⁴ Konrad RJ, et al. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. *Lipids Health Dis* 2011;10:38.
- ⁵ Citkowitz E. Familial Hypercholesterolemia. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/121298-overview#showall>. Last accessed 30 April 2012.
- ⁶ Pijlman, AH et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189-94.