



本資料は、サノフィ(フランス、パリ)およびRegeneron Pharmaceuticals, Inc. (米国ニューヨーク州タリータウン)が5月21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、5月28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。

喘息におけるdupilumabの肯定的な第IIa相試験結果が ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌に掲載

IL-4R α 阻害剤 dupilumab の第 IIa 相試験において好酸球増多を伴う 中等度～重度喘息患者の喘息増悪リスクを 87%低減

フランス、パリおよびニューヨーク州タリータウン—2013年5月21日—サノフィ(EURONEXT:SAN および NYSE:SNY)と Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq:REGN)は本日、中等度～重度のアレルギー性喘息患者における dupilumab (SAR231893/REGN668)の第 IIa 相試験で得られた肯定的な結果がニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(NEJM)誌のオンライン速報として発表されたことをお知らせします。Dupilumab は現在開発中のインターロイキン 4 受容体 α サブユニット(IL-4R α)に対するモノクローナル抗体製剤で、Th2 (タイプ 2 ヘルパー T 細胞)による免疫応答を促進する IL-4 と IL-13 のシグナル伝達を阻害します。この試験の結果は本日、米国胸部学会(ATS 2013)の臨床試験に関するレイトブレーキングセッションにて発表される予定です。

この開発コンセプト実証試験には、ステロイド吸入薬(ICS)や長時間作用性 β 刺激薬 (LABA)で十分な効果が得られない中等度～重度の持続型喘息で、さらに血中または喀痰中で好酸球増多がみられた患者 104名が参加しました(好酸球は免疫細胞の一種で、今回の試験では Th2 型喘息のマーカーとして用いられています)。

試験の主な目的は、300 mg の dupilumab を週に 1 回 12 週間皮下投与した場合の効果の検討です。試験開始後の 4 週間は、ICS と LABA に dupilumab (n=52)またはプラセボ(n=52)を併用しました。LABA の投与は第 4 週に終了し、ICS の投与は第 6 週から徐々に減量した上で第 9 週に終了しました。患者は 12 週間ないし主要評価項目である試験計画書で事前に定義した喘息の増悪が認められるまで投与されました。喘息の増悪がみられた患者は、プラセボ群では 23 例(44.2%)であったのに対し、dupilumab 群では 3 例(5.8%)と dupilumab 群ではプラセボ群に比べ喘息増悪の発現率が 87%低下しました(p<0.0001)。

1 秒量(FEV₁)などの肺機能ならびに喘息コントロールの指標となる項目において、臨床的意義があり統計的に有意な改善がみられました(FEV₁に関しては、ベースラインから第 12 週までの変化量を指標にした場合、dupilumab 群とプラセボ群との間で 0.27 L の相違が認められました、p<0.001)。

治療下で発現した有害事象 (AE)に関しては、両群でほぼ同様の割合で認められました(プラセボ群 76.9%、dupilumab 80.8%)。有害事象の多くは非特異的なもので、軽度～中等度でした。プラセボ群と dupilumab 群で認められた主な有害事象は、注射部位反応(9.6%および 28.8%)、鼻咽頭炎(3.8%および 13.5%)、上気道感染(17.3%および 13.5%)、頭痛(5.8%および 11.5%)と悪心(1.9%および 7.7%)でした。



今回の試験で主席試験責任医師をつとめた米国ピッツバーグ大学の内科教授で喘息研究所長のサリー・ウェンゼル博士は、「中等度～重度で持続型のアレルギー性喘息をもつ患者さんにおいては、現行の治療では十分なコントロールができない方が少なからずおり、臨床効果が得られないリスクが高い状態にあります。喘息が社会にもたらす経済的負担を押し上げているのは、このような患者さん達です。今回得られた肯定的なデータは、このような重要な患者集団において **IL-4/IL-13** 阻害薬が効果を示す可能性を示唆する内容で、今後の臨床研究を続行する必要性の根拠となります」と述べています。

サノフィの **dupilumab** グローバルプロジェクトのヘッドを務めるジアンルーカ・ピロツツイ博士(M.D., Ph.D.) は、「今回の第 II 相試験で得られた肯定的な結果は大いに勇気づけられる内容です。**Dupilumab** は、**IL-4R α** サブユニットを遮断し、結果的に **IL-4** と **IL-13** の両者のシグナル伝達を阻害することが臨床的に意義のあることを示した初のモノクローナル抗体です。**IL-4** と **IL-13** は Th2 反応を促進するサイトカインで、喘息の発症機序に直接関与しています。今回の試験において、**dupilumab** は喘息の増悪と日々の症状を著しく低減し、さらに肺機能を改善しました。今後とも活発に **Dupilumab** の臨床開発プログラムを進めてゆきたいと考えています」と述べています。

今回の試験のデータは、サリー・ウェンゼル博士が本日午前中に米国胸部学会(ATS 2013)において“Efficacy and safety of SAR231893/REGN668 in patients with moderate-to-severe, persistent asthma and elevated eosinophil levels.”(好酸球増多を伴う中等度～重度の持続型喘息患者における SAR231893/REGN668 の有効性と安全性)との演題で発表される予定です。

以上

IL-4R および IL-4/IL-13 経路について

アトピー性皮膚炎と一部の喘息では、**タイプ 2 ヘルパーT 細胞(Th2 細胞)**と呼ばれる免疫細胞のサブセットにより引き起こされる特定のタイプの免疫反応の誘発を特徴とします。**IL-4** および **IL-13** は、この Th2 型免疫反応の誘発および維持に役割を果たす主なサイトカインです。**IL-4** および **IL-13** のシグナル伝達は、**タイプ I およびタイプ II の IL-4 受容体**を介して行われます(**IL-4** は両タイプ、**IL-13** はタイプ II の **IL-4 受容体**を介してシグナルを伝達します)。**IL-4 α** サブユニットは、両タイプの **IL-4 受容体**に共通する構成要素です。

Dupilumab (SAR231893/REGN668)について

Dupilumab は、**IL-4R α** に対する完全ヒトモノクローナル抗体の皮下注射製剤です。**Dupilumab** は、**IL-4R α** を阻害することにより、Th2 型免疫反応を誘発する **IL-4** および **IL-13** のシグナル伝達を調節します。**dupilumab** は、Regeneron 社が先駆的な **VelocImmune[®]** 技術を用いて創薬した製剤で、サノフィとの共同で開発を行っています。現在、アトピー性皮膚炎および喘息における **dupilumab** の臨床試験を実施中です。

喘息について

喘息は気道の慢性炎症性疾患の一種で、ほこり、化学物質、煙、アレルゲンやウイルス感染などの生物・環境要因に対して気道が過敏となり、急性・慢性の気道狭窄が生じ、気道分泌物の産生が亢進することが特徴です。喘息の患者さんには、喘鳴、息切れ、咳や胸苦しさが現れることがあり、重度の喘息の患者さんではこれらの症状のために生命が脅かされることがあります。喘息患者さんの大部分は、現在ある治療法で喘息をコントロールすることができますが、患者さんの **10～20%**は現行の治療では十分なコントロールができ



ません。中等度～重度の喘息は、患者さんの生活に悪影響を及ぼし、社会的にも直接の医療費や処方箋薬などの医療費負担を上げるとともに生産性の低下という形でも社会的負担をもたらします。中等度～重度の喘息には様々な病態があり、患者さんの約 50%では Th2 型炎症経路が発症機序に関与していると考えられています。米国における喘息の患者数は約 2,500 万人と推定されています。全世界の患者数は 2.35～3 億人、喘息による死亡者数は毎年 18 万人と推定されています。

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。

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.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た研究ベースのバイオ医薬品企業のリーダーであり、重篤な疾患に対する治療薬の発見、発明、開発、製造、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、およびまれな炎症性疾患の治療薬を発売しています。また、高コレステロール血症、がん、関節リウマチ、アレルギー性喘息、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。会社に関する詳細は、www.regeneron.com にてご覧いただけます。

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 2012 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、dupilimab を含む Regeneron 社の候補薬と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、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、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、2012年12月31日終了事業年度に関する Form 10-K および 2013年3月31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、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。