



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2014年7月9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、2014年7月22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、中等度から重度のアトピー性皮膚炎患者を対象とした dupilumab の第 IIb 相試験から肯定的な結果が得られたことを発表 — 初期の臨床試験結果が本日付の *New England Journal of Medicine* 誌に掲載 —

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウン—2014年7月9日—サノフィ (EURONEXT : SANおよびNYSE : SNY) と Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : REGN) は、本日、重篤で慢性的な湿疹である中等度から重度のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象とした dupilumab の第 IIb 相用量範囲探索試験から、肯定的な結果が得られたことをお知らせします。dupilumab 群はいずれの用量でも、湿疹面積・重症度指数 (EASI) スコアがプラセボ群と比較してベースラインから大きく改善し、主要評価項目を満たしました。また、dupilumab についての中等度から重度のアトピー性皮膚炎を対象とした初期の4つの臨床試験が、本日付の *New England Journal of Medicine* (NEJM) に掲載されたことをご報告します。dupilumab は、中等度から重度のアトピー性皮膚炎の発症に重要な役割を果たす2つのサイトカインである IL-4 および IL-13 のシグナル伝達を阻害する開発中のモノクローナル抗体です。

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、「この度の臨床データは、昨年報告された喘息を対象とした第 IIa 相試験結果と合わせ、IL-4/IL-13 経路がアレルギー疾患の根本的役割を担っている可能性を示す科学的エビデンスの強化を裏付けるものです。IL-4/IL-13 のシグナル伝達を阻害することにより、現在実施中の臨床プログラムにおいて喘息、アトピー性皮膚炎、および鼻ポリープなどのアトピー性疾患に対する重要な新しい治療法が生まれる可能性があります」と述べています。

第 IIb 相試験において dupilumab の5つの皮下投与用量はすべて、主要評価項目であるベースラインから16週までの EASI スコアの平均変化率において、用量依存的な改善を示しました。EASI スコアの改善率は、プラセボ群の患者において18%であったのに対し、dupilumab 群においては300mg を週1回投与した最高用量群で74%、100mg を月1回投与した最低用量群で45%と、dupilumab 群のすべての用量で、プラセボ群に対する有意差が確認されました ($p < 0.0001$)。

第 IIb 相試験において比較的多くみられた有害事象は鼻咽頭炎でした。本事象の dupilumab 投与群での発現率は18.5%~23%でしたが、プラセボ群では21%であり両群間に顕著な差はみられませんでした。その他、プラセボ群に比べ dupilumab 群で発現率が高かった有害事象は、(皮下)注射部位反応 (dupilumab 群 : 5~9.5%、プラセボ群 : 3%)、頭痛 (dupilumab 群 : 12~15%、プラセボ群 : 8%) でした。

また、dupilumab 投与患者は16週間の投与後、プラセボ群と比較して、副次的な有効性指標において以下のような統計学的に極めて有意かつ用量依存的な改善を示しました。

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



- 治験責任医師による包括的評価 (IGA) スコアが 0 または 1 に該当する皮膚病変の“消失”もしくは“ほぼ消失”を達成した割合は、プラセボ群では患者の 2%であったのに対し、dupilumab 投与患者では 12~33%でした (dupilumab 投与群の、プラセボ群に対する P 値は 0.02~<0.0001)。
- そう痒症数値評価スケール (NRS) スコアにより評価されたそう痒 (かゆみ) において、プラセボ群では 5%の増加が認められたのに対し、dupilumab 投与患者では平均 16.5%~47%の減少がみられました。(dupilumab 投与群の、プラセボ群に対する P 値は 0.0005~<0.0001)。

サノフィ社グローバル研究開発部門プレジデントのエリアス・ザフーニ博士 (Elias Zerhouni, MD) は次のように述べています「アトピー性皮膚炎は生活の質に多大な悪影響を及ぼすことが知られており、重度の患者さんの治療の選択肢は限られます。この度の最新の結果は、初期の臨床試験で観察された結果と一貫性があり、開発中の dupilumab が中等度から重度のアトピー性皮膚炎の患者さんに有用な役割を担う可能性がある一連のエビデンスに加えられます。これで本年後半に開始予定の第 III 相試験における至適用量を選択することができます」。

この第 IIb 相、二重盲検、プラセボ対照、16 週、用量範囲探索試験では、中等度から重度のアトピー性皮膚炎患者 380 例を無作為化しました。いずれも局所外用薬により十分にコントロールできなかったか、または局所治療が適用とならなかった患者です。こうした患者を 5 つの dupilumab 投与群 (300 mg 週 1 回投与群、300 mg 隔週投与群、300 mg 月 1 回投与群、200 mg 隔週投与群、100 mg 月 1 回投与群) またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けました。本治験の患者は、ベースラインで皮膚のほぼ 50% がアトピー性皮膚炎病変を有していました。およそ 35% が過去 1 年以内に経口ステロイド薬を服用し、約 20% がアトピー性皮膚炎に対する全身性の免疫抑制薬の投与を受けていました。およそ 40% に喘息の病歴があるなど約 60% は別のアレルギー症状を有していました。本治験は、現在追跡調査期間が進行中であり、患者は投与後 16 週間、追跡調査されます。

NEJM誌が中等度から重度のアトピー性皮膚炎治療薬dupilumabを掲載

New England Journal of Medicine誌に掲載されたのは、dupilumabの週1回皮下投与を評価した次の4つのプラセボ対照試験のデータです：第IIa相12週間単剤療法試験、dupilumabとステロイド外用薬とを併用した第IIa相4週間試験、および2つの第I相4週間単剤療法試験。以上の試験において最も多くみられた有害事象は、鼻咽頭炎および頭痛で、dupilumab群でより高頻度に発現しました。単剤療法でも併用療法でも、dupilumabの投与は皮膚病変の改善とそう痒 (かゆみ) の大幅な改善とに関連性がみられました。全文はwww.nejm.orgで閲覧可能です。

ロチェスター大学メディカルセンター (米国ニューヨーク州) 皮膚科医師であるとともにNEJM誌掲載論文の主執筆者であるリサ・ベック医師 (Lisa Beck, M.D.) は次のように述べています「中等度から重度のアトピー性皮膚炎は、一般的な慢性の皮膚症状を呈し、患者さんが充実した積極的な人生をおくる上で大きな障害となり得る重度の痒みの特徴です。New England Journal of Medicineに掲載されたことにより、この疾患に大きな注目が集まると思います。私たちは掲載された初期段階の臨床試験の一貫した結果を心強く思っており、今後のdupilumabの臨床開発を楽しみにしています」。

IL-4/IL-13経路とアトピー性皮膚炎について

重篤で慢性的な湿疹である中等度から重度のアトピー性皮膚炎は全身性の炎症性疾患であり、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アレルギー反応が特徴です。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必要な主要なサイトカインです。中等度から重度のアトピー性皮膚炎は、顕著な皮膚の乾燥、および赤み、浸潤/丘疹形成、痂皮/滲出、乾癬化 (皮膚の肥厚) が特色の皮膚の病変が特徴で、病変の増悪期間が二次的な感染症を引き起こし得る頑固な痒み、引っ掻き、および皮膚の損傷を伴います。中等度から重度



のアトピー性皮膚炎は、患者さんの生活に悪影響を及ぼし、直接的な医療費や処方薬に加え、生産性の損失という点でも、社会への負担が大きくなります。

Dupilumabについて

dupilumabは完全ヒトモノクローナル抗体で、IL-4およびIL-13の両方のシグナル伝達を阻害する共通のIL-4R α サブユニットに向けられます。dupilumabは、Regeneron社の先駆的なVelocImmune®技術を使用して創薬され、現在アトピー性皮膚炎、喘息、および鼻ポリープを対象にサノフィと共同開発されています。dupilumabは臨床開発段階の治験薬であり、その安全性および有効性は現在のところどの規制当局による評価が完了していません。

サノフィについて

サノフィ・グループは、フランス・パリに本社を置き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です。世界 100 カ国に 11 万人以上の社員を擁するサノフィは、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、新生ジェンザイムの 7 つを成長基盤として、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、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 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科学的根拠に根差した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探索、開発、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、および希少な炎症性症状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、製品候補を開発しています。当社の詳細は、www.regeneron.com にてご覧いただけます。

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 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。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、**alirocumab** や計画中の米国心臓病学会との提携を含む **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、**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、**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、患者さんのプライバシーに関わるものを含め、**Regeneron** 社の研究・臨床プログラムおよびビジネスに影響を及ぼす進行中の規制面の義務および監督、**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取めることなく解消・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** と 2013年9月30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（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に頼りすぎないよう注意してください。**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。