



SANOFI

REGENERON

- 本資料は、サノフィ(フランス、パリ)が2014年11月11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20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。
- dupilumabの本後期第II相試験(第IIb相)には日本も参加しています。

## サノフィとRegeneron社、中等症から重症の喘息患者を対象とした dupilumabの後期第II相試験(第IIb相)の肯定的な結果を発表

— dupilumabが肺機能を改善させ、重度の喘息増悪の発現を減少させることを立証—

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウン—2014年11月11日—サノフィ(EURONEXT:SAN および NYSE:SNY)と [Regeneron社](#) (NASDAQ:REGN) は、コントロール不良の中等症から重症の成人喘息患者における dupilumab の後期第II相(第IIb相)用量検討試験の中間解析において、肯定的な結果が得られたことをお知らせします。dupilumab は、Th2 型免疫反応に必要なサイトカインであるインターロイキン(IL)-4 および IL-13 の両者を阻害する、開発中の治験薬です。

サノフィのグローバル研究開発担当プレジデントであるエリアス・ザフーニ博士(Elias Zerhouni, MD)は、「今まで多くの研究者が、Th2 経路を標的とした喘息治療は、好酸球数高値の喘息患者のような限られた対象にのみ有効と考えてきました。しかしながら、今回の試験では、より幅広い患者集団において、dupilumab による IL-4 と IL-13 のシグナル伝達阻害が、肺機能を改善させ、重度の喘息増悪の発現を減少させることが示されました。これらの結果に基づき、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者を対象とした第III相試験に進む予定です」と述べています。

本試験では、「血中好酸球数高値集団(血中好酸球数が 300 個/ $\mu$ L 以上の喘息患者、本試験全参加者の約 40%に相当)を対象に、投与 12 週時点でのベースラインからの 1 秒量(FEV1, 肺機能の標準的な検査項目)の変化量を主要評価項目として、dupilumab 群とプラセボ群(いずれも標準治療に dupilumab またはプラセボを追加投与)を比較しました。その結果、検討した dupilumab の 4 用量群のうち上位 3 つの高用量群で、主要評価項目においてプラセボ群に対する有意な改善を示しました。さらに、好酸球数高値集団と試験全体集団の両者において、上位 2 つの高用量群で FEV1 の平均変化率(%)が有意に改善され、重度の喘息増悪の発現が減少しました。

主な結果は次の通りです。

- **好酸球数高値集団:** 主要評価項目である投与 12 週時点でのベースラインからの FEV1 平均変化量(副次評価項目である FEV1 平均変化率を併記)は、dupilumab 300 mg 隔週投与群で 390 ml (26%)、dupilumab 200 mg 隔週投与群で 430 ml (26%)、プラセボ群で 180 ml (10%)でした ( $p < 0.01$ )。
- **試験全体集団:** 投与 12 週時点でのベースラインからの FEV1 平均変化量(FEV1 平均変化率)は、dupilumab 300 mg 隔週投与群で 280 ml (18%)、dupilumab 200 mg 隔週投与群で 310 ml (18%)、プラセボ群で 120 ml (6%)でした ( $p < 0.001$ )。

### 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



- **好酸球数高値集団および試験全体集団の両者** : dupilumab は重度の喘息増悪の年間補正発現率をプラセボよりも減少させました (64~75%の減少、好酸球数高値集団では  $p < 0.05$ 、試験全体集団では  $p < 0.01$ )。
- 今回得られた結果は、あらかじめ規定した中間解析から得られました。中間解析は全ての患者が 24 週間の治療期間のうち 12 週に到達した時点で行い、中間解析時点の平均治療期間は 21.5 週でした。喘息増悪と安全性に関する最終解析は 24 週で行ないます。

本試験で比較的多くみられた有害事象は注射部位反応で、dupilumab の 4 つの用量群 (13~25%) で、プラセボ群 (12%) よりも高頻度に認められました。その他の主な有害事象は、上気道感染 (dupilumab 群 10~13%、プラセボ群 13%)、頭痛 (dupilumab 群 5~10%、プラセボ群 8%)、鼻咽頭炎 (dupilumab 群 3~10%、プラセボ群 6%)、気管支炎 (dupilumab 群 5~8%、プラセボ群 8%) でした。感染症の発現率は各群とも同程度で (dupilumab 群 42~45%、プラセボ群 46%)、重篤な有害事象の発現率も同様でした (dupilumab 群 3~7%、プラセボ群 5%)。

Regeneron Research Laboratories のジョージ・D・ヤンコポロス所長 (George D. Yancopoulos M.D., Ph.D.) は、「中等症から重症の喘息患者さんのアンメットメディカルニーズは高く、吸入ステロイド (ICS)、長時間作用性  $\beta$  刺激薬 (LABA) および発作治療薬の使用にもかかわらず、しばしば日々の症状に悩まされ、喘息発作を繰り返します。既存治療に dupilumab を追加した場合に、肺機能の重要な検査項目である FEV1 や喘息増悪といった臨床的に最も意義のある評価項目で肯定的な結果が得られたことを考慮すると、今回の臨床試験成績には期待が持てます。今後さらに試験を行い、dupilumab の開発を続行していきたいと考えています」と述べています。

今回の試験は、24 週間二重盲検プラセボ対照用量検討試験で、喘息管理の国際指針である GINA (Global Initiative for Asthma) ガイドラインで定義される中等症から重症のコントロール不良の成人喘息患者 776 人が参加しました。試験の参加者は、dupilumab の 4 用量群 (300 mg 隔週投与、200 mg 隔週投与、300mg 月 1 回投与、200mg 月 1 回投与) あるいはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられました。本臨床試験全参加者のうち、約 40% の好酸球数高値の喘息患者が各群に均等に割り付けられました。治療期間中、患者は、試験前から用いていた中用量または高用量の ICS と LABA の合剤治療を、用量の変更をすることなく継続しました。試験期間中は必要に応じ、吸入発作治療を可能としました。また、試験中の重度の喘息増悪の発現は、3 日以上全身性ステロイド薬の投与、ないし、入院または救急外来の受診と定義されました。無作為化を受けた患者の約 77% がアトピー性疾患 (アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、鼻ポリープ、食物アレルギーおよび/または蕁麻疹など) の病歴がありました。

本試験は現在、24 週間の投与期間中であり、投与期間の終了後は 16 週間にわたり追跡調査を行います。本試験の全体的な結果は、今後の学会発表等で発表される予定です。

#### dupilumab と IL-4/IL-13 シグナル伝達について

dupilumab は、IL-4 受容体  $\alpha$  サブユニットを標的とする完全ヒトモノクローナル抗体で、IL-4 および IL-13 の両者のシグナル伝達を同時に阻害する働きを持ちます。IL-4 と IL-13 は、2 型ヘルパー T 細胞による免疫反応 (Th2 型免疫反応) の誘発および維持に必要なサイトカインで、アレルギー性炎症の病態に重要な役割を果たしていると考えられています。

dupilumab は、Regeneron 社の先駆的な VelocImmune<sup>®</sup> 技術を用いて創薬され、現在はサノフィと Regeneron 社が共同で喘息、アトピー性皮膚炎、および鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎を対象に開発を



行っています。dupilumab は臨床開発段階の治験薬であり、安全性および有効性の評価は現時点ではいずれの規制当局においても完了していません。

### 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、その結果、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。喘息の症状には、喘鳴、息切れ、咳や胸苦しさが表れることがあり、重症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 10~20%は、現行の治療では十分なコントロールができないと推定されています。中等症から重症の喘息は、患者さんの生活に悪影響を及ぼし、社会的にも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。

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 億~3 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。

以上

### 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](https://www.euronext.com/quote/stock/EURONEXT:SAN)) およびニューヨーク ([NYSE:SNY](https://www.nyse.com/quote/stock/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 について

Regeneron 社(NASDAQ: **REGN**)は、ニューヨーク州タリータウンを拠点とし、最先端の科学に基づき重篤な疾患に対する治療薬の探索、開発と商業化を行うバイオ医薬品企業です。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疾患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](http://www.regeneron.com) にてご覧いただけます。

### サノフィ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 2013 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、それらの単語のパリエーション、および同様の表現が用いられます。これらの記述は、dupilumabに限らず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、現在志納中または計画中のdupilumabを評価する臨床試験を含む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、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎を対象とするdupilumabの開発に限らず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、2013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のみに依拠することはお控えください。

に頼りすぎないように注意してください。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。