

- 本資料は、サノフィ(フランス、パリ)およびRegeneron社(ニューヨーク州タリータウン)が2015年9月1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、9月9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。

サノフィと Regeneron 社、欧州心臓学会議 (ESC Congress 2015) においてアリロクマブの第3相試験で新たに得られた肯定的なデータを発表

- 家族性高コレステロール血症患者を対象とした過去最大の第3相試験データの解析で、標準治療へのアリロクマブ追加投与により、LDL コレステロール低下量が平均 56%向上することが明らかに¹。
- 家族性高コレステロール血症の一部試験データを European Heart Journal 誌に発表²。

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウンー2015年9月1日ーサノフィと Regeneron 社 (NASDAQ: REGN) は、ODYSSEY 臨床試験プログラムに参加したヘテロ接合性家族性高コレステロール血症 (HeFH) 患者を対象に実施された新たな併合解析において、「アリロクマブ (遺伝子組換え)」(以下「アリロクマブ」)が低比重リポタンパクコレステロール (LDL コレステロール、いわゆる「悪玉」コレステロール) を有意に低下させたことを発表しました¹。本併合解析結果には、第3相プログラムとして実施されたこれまでの試験の中では最も多い、1,257 例の HeFH 患者が解析対象に含まれます。アリロクマブの投与を受けた2群 (75mg 投与群および 150mg 投与群) のいずれにおいても標準治療のみのプラセボ群に比べて、本試験の主要有効性評価項目である 24 週目時点の LDL コレステロール値を平均 56%以上低下させました ($p<0.0001$)¹。LDL コレステロールの低下は早くも 4 週目時点でみられ、投与期間の終了時である 78 週目まで維持されることも明らかにされました¹。

これらの成績は、ロンドンで開催された欧州心臓学会議 (ESC Congress 2015) で発表されました。解析に含まれた4試験のうち2試験 (ODYSSEY FH I および FH II 試験) の 78 週目時点の成績は、European Heart Journal 誌オンライン版に同時掲載されました。

オランダ・アムステルダムのアムステルダム大学医学研究センター血管内科教授の John J.P. Kastelein (M.D., Ph.D., FESC) は、「一般的にスタチン療法を受けた HeFH 患者さんの約 20%は、LDL コレステロール値が 100 mg/dL 未満まで低下します。今回の解析では、アリロクマブを標準治療と併用した患者さんの 75%が、24 週目時点までに LDL コレステロール値の管理目標値を達成しました。アリロクマブ 75 mg 群およびアリロクマブ 150 mg 群では、いずれも LDL コレステロール値を 100 mg/dL 未満まで有意に低下させ、この LDL コレステロール低下効果が 78 週間にわたり維持されることも明らかになりました。また有害事象の発生状況が両群ともプラセボ群と同様だったことから、患者さんおよび医師が治療目標に応じて、柔軟に用量を設定することが可能であることを示しています。」と述べています。

本併合解析において比較的多く認められた有害事象（いずれかのアリロクマブ投与群で5%以上の発現割合）は、鼻咽頭炎、注射部位反応、インフルエンザ、頭痛、上気道感染、関節痛、背部痛、尿路感染および筋肉痛でした¹。

HeFHはLDLコレステロールが高値となる遺伝性疾患です。肝臓で自然に作られるコレステロールを処理することができないために、LDLコレステロール値がきわめて高くなり、動脈の詰まり（動脈硬化）や、心発作や脳卒中を引き起こします^{3,4}。HeFH患者では、未治療の状態ではLDLコレステロール値が200~400 mg/dLに達し⁵、若年性動脈硬化や心血管イベントのリスクが上昇し、心疾患発症のリスクが20倍高まります^{3,4}。

欧州心臓学会議（ESC Congress 2015）で発表された解析では、HeFH患者1,257例におけるアリロクマブの有効性と安全性をプラセボ群と比較しました。本解析では第3相ODYSSEYプログラムの4試験、すなわちLong Term試験（HeFH患者のみ）、HIGH FH試験、FH I試験およびFH II試験のデータを併合しました。これらの試験では、患者は最大耐用量のスタチンを含む標準治療（エゼチミブなどのスタチン以外の脂質低下薬の併用は不問）に加えて、アリロクマブまたはプラセボの投与を受けました。ODYSSEY Long Term試験とHigh FH試験では、アリロクマブ150 mg（n=348）またはプラセボ（n=174）を2週毎に皮下注射（1mL）で投与されました¹。ベースラインの平均LDLコレステロール値は、アリロクマブ群168 mg/dL、プラセボ群162 mg/dLでした¹。ODYSSEY FH I試験とFH II試験では、アリロクマブ75 mg（n=490）またはプラセボ（n=245）の2週毎の皮下注射（1mL）による治療から開始し、8週目時点で事前に規定したLDLコレステロール管理目標値を達成しなかった患者においては、12週目時点からアリロクマブの投与量が150 mgに増加されました（1mL皮下注射）。ベースラインの平均LDLコレステロール値は、アリロクマブ群、プラセボ群とも141 mg/dLでした¹。

全ての主要評価項目と副次評価項目において、アリロクマブがプラセボより優れることを示す有意差が認められました¹。アリロクマブ群の患者では、12週目時点の平均LDLコレステロール値が85 mg/dL未満となり⁶、78週間にわたる治療期間を通じてその効果が維持されました¹。

主要評価項目と一部の副次評価項目の要約

		ベースラインのLDLコレステロール値	ベースラインからのLDLコレステロール低下率（24週目時点） ^a	LDLコレステロール目標値の到達率（24週目時点） ^b	アリロクマブとプラセボのLDLコレステロール低下率の差（on-treatment解析） ^c		
					24週目時点	52週目時点	78週目時点
75 mgで投与を開始した患者（FH I試験とFH II試験）	アリロクマブ	141	49 ^d	75 ^d	56 ^d	58 ^d	56 ^d
	プラセボ	141	-7	5			
150 mgで投与を開始した患者（LONG TERM試験とHIGH FH試験）	アリロクマブ	168	55	64.5	57	60	63
	プラセボ	162	-1	4			

注記：全データポイントでp<0.0001（プラセボとの比較）

^a 主要有効性評価項目

^b ベースラインでの心血管疾患のリスクに基づき、70 mg/dLまたは100 mg/dLをLDLコレステロールの目標値とした

^c On-treatment解析（他のデータは全てintention-to-treat解析にて検討）

^d このうち42%は12週時点で用量を150 mgに増量

アリロクマブは、PCSK9（前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン9型）を標的とする開発中の完全ヒトモノクローナル抗体薬です。米国ではヘテロ接合性家族性高コレステロール血症またはアテローム動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）のために低比重リポ蛋白（LDL）コレステロールのさらなる低下が必要

な成人患者に対して、食事療法と最大耐用量のスタチンに追加して用いる薬剤として承認されています。アリロクマブの心臓血管疾患の罹患およびそれによる死亡に対する効果は検証されていません。7月には欧州医薬品庁(EMA)のヒト用医薬品委員会(CHMP)が、特定の成人高コレステロール血症患者に対する治療薬として、アリロクマブの承認を勧告しました。欧州委員会(EC)の最終決定は9月下旬に下される見込みです。

米国に対する重要な安全性情報

アリロクマブまたは本剤の成分に対するアレルギーの既往を有する患者には、本剤を投与しないでください。本剤の投与を開始する前に、あなたの診療状況(アレルギー歴、妊娠・授乳状況あるいはそれらの計画を含む)を必ず担当医にお伝えください。

現在使用中又は使用予定の処方薬やOTC薬(自然療法薬やハーブ製品も含む)を、医師又は薬剤師にお伝えてください。

アリロクマブは、入院治療が必要となる重度アレルギー反応などの重篤な副作用を引き起こすことがあります。重度の発疹、発赤、そう痒(かゆみ)、顔面腫脹や呼吸困難などのアレルギー症状が現れた場合は、直ちに主治医に連絡するか、最寄りの救急医療機関を受診してください。

アリロクマブの使用に伴い比較的多く認められた副作用は、注射部位の発赤、そう痒(かゆみ)、腫脹または疼痛/圧痛、感冒症状、インフルエンザ症状、またはインフルエンザ様症状です。生活に支障が出るか、消失しない副作用が現れた場合は、医師に知らせてください。

アリロクマブ注射剤の正しい準備・注射方法については医師と相談し、アリロクマブに添付している「使用方法」に従ってお使いください。

処方薬の副作用は、FDAに報告するよう推奨されています。www.fda.gov/medwatch から報告するか、1-800-FDA-1088に電話してください。

詳細な処方情報については、[こちら](#)からご覧ください。

参考文献

1. Kastelein JJP, Farnier M, Hovingh GK, et al. Efficacy and safety of the PCSK9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in 1257 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: analyses up to 78 weeks from four ODYSSEY trials. Oral presentation at ESC Congress 2015 (#5772) : 29 August-2 September 2015.
2. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv370.
3. FH Foundation. *What is FH?* Available from: <http://thefhfoundation.org/about-fh/what-is-fh/> Last accessed 6 August 2015.
4. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *J Clin Lipidol.* 2011;5:S1-S8.
5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) : ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32;1769-1818.
6. Kastelein JJP, Farnier M, Hovingh GK, et al. Efficacy and safety of the PCSK9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in 1257 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: analyses up to 78 weeks from four ODYSSEY trials. Abstract from the ESC Congress 2015: 29 August-2 September 2015.

サノフィについて

サノフィは、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・販売を行うグローバルヘルスケアリーダーです。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、ジェンザイムを中核としています。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 2,650 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 社について

Regeneron 社 (NASDAQ: [REGN](#)) は、ニューヨーク州タリタウンを拠点とし、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。Regeneron 社は、高コレステロール血症、眼疾患および希少な炎症性疾患の治療薬を販売している他、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、喘息、など、満たされていない医療ニーズの高い領域において、医薬品を開発しています。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 2014 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、Praluent™ (アリロクマブ)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、Praluentを評価するODYSSEY OUTCOME試験を含む現在進行中または計画中の臨床試験においてRegeneron社の製品 (Pralunetに限らず)・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、本プレスリリースで発表された米国食品医薬品局の内分泌・代謝用薬諮問委員会がPralunetの承認勧告など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社の後記開発段階の製品候補の規制当局による承認や発売、Pralunetに限らず上市製品への新たな追加適応の可能性、時期・内容、Pralunetに限らずEUにおける欧州医薬品庁(EMA) のヒト用医薬品委員会(CHMP)の見解が及ぼす影響、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、Regeneron社の製品・製品候補の商業的成功に及ぼす臨床試験(Regeneron社による、あるいは他社による試験、義務付けられた試験あるいは自主的試験)の影響、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、メディアケアやメディア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、2014年12月31日終了事業年度に関するForm 10-Kと2015年6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。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。

Regeneron社は投資家向けと判断される情報を含む企業の重要な情報を、報道関係者および投資家を対象にウェブサイトやソーシャルメディアを通じて公開しています。Regeneron社に関する財務およびその他の情報が定期的に掲載される他、Regeneron社の報道関係者および投資家を対象とするウェブサイト(<http://newsroom.regeneron.com>)およびツイッター(<http://twitter.com/regeneron>)においても入手可能です。