



SANOFI

REGENERON

本資料は、サノフィ(フランス、パリ)が2017年6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、6月15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。日本におけるプラルエント®の用法・用量および効能・効果については、添付文書をご参照ください。

## サノフィとRegeneron社、糖尿病を併存する高コレステロール血症患者を対象としたプラルエント®の試験の有意な結果を発表

—第77回米国糖尿病学会 (ADA 2017) にて発表—

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウン。2017年6月11日 - サノフィとRegeneron社は本日、糖尿病患者を対象とした2件の第3b/4相ODYSSEY-DM試験の良好な結果を発表しました。ODYSSEY DM-INSULIN試験では、LDLコレステロールの変化を主要評価項目として検討したところ、プラルエント®(アリロクマブ)を最大耐用量のスタチン療法に追加投与したとき、LDLコレステロールの有意な低下がみられました。non-HDLコレステロールの変化を主要評価項目として検討したODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA試験では、プラルエント®のnon-HDLコレステロール低下効果は今までの通常の治療法より優れることが明らかにされました。いずれの試験とも、大部分の患者は、プラルエント®75mgの隔週投与で脂質レベルが目標値に達し、安全性はODYSSEY第3相試験プログラムと同様でした。

これらの成績は、6月11日、カリフォルニア州サンディエゴで開催された第77回米国糖尿病学会 (ADA 2017)の公式シンポジウムの一部として、「Inhibition of PCSK9 in Dyslipidemia Patients with Diabetes」(糖尿病を有する脂質異常症患者におけるPCSK9阻害)と題して発表されました。またこのデータは、ADA学術集会の公式プログラムにも取り上げられました。

ODYSSEY DM試験の運営委員長で、カナダ・トロント大学聖ミカエル病院のLi Ka Shing Knowledge Instituteの脂質疾患クリニック部長のローレンス・ライター医師(Lawrence Leiter, M.D)は、「糖尿病を長年患っている患者さんは、インスリン療法を受けている患者さんも含めて、心血管疾患のリスクが高い状態にあります。ODYSSEY DM-INSULIN試験の肯定的な結果は、このような心血管リスクの高い患者集団におけるプラルエント®の有効性と安全性に関する貴重な情報を提供します」と述べています。

糖尿病の患者さんの大部分は、アテローム動脈硬化性心血管疾患(ASCVD)を発症します。既存の標準治療を受けていても、65歳以上の糖尿病患者さんのほぼ70%は何らかの心疾患により死亡し、16%は脳卒中により死亡します<sup>1</sup>。

ODYSSEY DM運営委員会の一員であり、VAサンディエゴ・ヘルスケアシステムの代謝研究センター長のロバート・ヘンリー医師(Robert Henry, M.D.)は、「混合型脂質異常症は2型糖尿病の患者さんに多い病態で、これが心血管リスクのさらなる上昇を招き、これまでの治療法では治療困難でした。ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA試験の成績は、実臨床において最大耐用量のスタチン療法にプラルエント®を追加投与すると悪玉コレステロールの指標の一つであるnon-HDLコレステロールを、通常の治療に比べ有意に低下し、その効果は通常の治療より優れていました。プラルエント®は、ASCVDを有する糖尿病患者のより厳格な脂質管理が求められる医師にとって、新たな選択肢となり得ます」と述べています。



ODYSSEY DM-INSULIN試験では、患者を最大耐用量のスタチン療法に加えてプラルエント® 75mg隔週投与またはプラセボ群のいずれかをランダムに割り当てました。8週時点でLDLコレステロールが70mg/dL以上の場合、12週時点からプラルエント®の用量を150mg 隔週投与に増量しました。プラルエント®群の約80%の患者が、75mg隔週投与でLDLコレステロールの目標値に到達しました。ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA試験では、最大耐用量のスタチン療法に加えてプラルエント®75mg隔週投与または通常治療のいずれかに患者をランダムに割り当てました。プラルエント®群については、8週時点でnon-HDLコレステロールが100mg/dL以上の患者に、12週目にプラルエント®の用量を150mg隔週投与に増量しました。プラルエント®群の64%は、プラルエント®75mgの投与で目標値に到達しました。

ODYSSEY DM-INSULIN 試験は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較多施設共同試験で、心血管リスクが高く、最大耐用量スタチン治療を受けている高コレステロール血症患者でかつインスリン治療を受けている1型糖尿病または2型糖尿病の患者517例を対象に、プラルエント®の有効性と安全性を検証した試験です<sup>2</sup>。主要評価項目は、ベースラインから第24週までのLDLコレステロールの変化率です。ADAでは、2型糖尿病の患者(n=441)の成績を発表しました。

- 最大耐用量のスタチンとプラルエント®の併用により、LDLコレステロールは、ベースラインから48.2%低下し、プラセボ群では0.8%上昇しました。群間差は、49%でした(p<0.0001)。
- プラルエント®の投与により、脂質管理が総合的に改善されました。
- プラルエント®の忍容性は良好でした。試験治療下で発現した有害事象は、2群間において同様で、試験で新たに認められた安全性所見はありませんでした。比較的多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎、筋肉痛、関節痛および咳嗽でした。プラルエント®とインスリンの併用による新たな安全性シグナルは認められませんでした。
- 血糖コントロールに影響はなく、両群ともに空腹時血糖値(FPG)、HbA1c、また糖尿病治療は試験期間中も安定的に持続されました。

ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA 試験は、ランダム化非盲検、並行群間比、多施設共同国際試験で、心血管リスクが高い2型糖尿病または混合型脂質異常症で最大耐用量でのスタチン療法では十分な脂質コントロールが行えない患者413例を対象とし、通常治療に対するプラルエント®の優越性を検証した試験です<sup>3</sup>。主要評価項目は、ベースラインから第24週までのnon-HDLコレステロールの変化率としました。non-HDLコレステロールは、総コレステロールからHDLコレステロールを差し引いた値で、アテロームの形成を促進する可能性のあるアポリポタンパク(apo)Bを含むリポ蛋白、つまりLDLコレステロール、超低比重リポタンパク(VLDL)、中間比重リポタンパク(ILD)およびリポタンパク(a)などを一括して示す指標です。

- プラルエント®は通常の治療に比べ、non-HDLコレステロール低下効果が優れていました(プラルエント®群37.3%、通常治療群4.7%)。2群間の差は、32.5%でした。(p<0.0001)。
- LDLコレステロールは、プラルエント®と最大耐用量のスタチン療法との併用で、ベースラインから43.3%低下したのに対し、通常治療では0.3%上昇しました。(p<0.0001)。
- プラルエント®の投与により、脂質管理が全般的に改善されました。
- プラルエント®の忍容性は、おおむね良好でした。高頻度で報告された有害事象は、尿路感染症、下痢、鼻咽頭炎でした。
- 血糖コントロールに影響は認められず、両群ともに空腹時血糖値(FPG)、HbA1cと糖尿病治療は試験期間中も安定的に継続されました。

被験者全員が最大耐用量のスタチンとプラルエント®150mgを併用したODYSSEY LONG TERM試験の成績では、糖尿病患者(n=545)のLDLコレステロールは、プラルエント®の投与によりベースラインから24週目までに60%低下しました<sup>4</sup>。



プラルエント®の推奨開始用量は75mgを隔週投与ですが、投与回数の少ない治療法を好まれる患者には、300mgの4週間毎投与も可能です。プラルエント®の使用例の大部分は、75mgの投与で十分なLDLコレステロール低下効果が得られました。LDLコレステロールが十分に低下しない場合は、用量を最大で150mgの隔週投与まで増量可能です。

以上

### プラルエント®について

プラルエント®は、PCSK9(前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9型)のLDL受容体への結合を阻害することによって、肝細胞の表面にあるLDLコレステロールの除去に利用できるLDL受容体数を増やし、その結果、LDLコレステロール値が低下します。

プラルエント®は米国、日本、カナダ、スイス、メキシコ、ブラジルおよび欧州連合(EU)を含む50カ国以上で承認されています。米国では、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体(HeHF)またはASCVDのために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医薬品として承認されています。EUでは、プラルエント®を以下のように原発性高コレステロール血症(HeFH)および非家族性高コレステロール血症)または混合型脂質異常症の成人患者において、食事療法に追加して、a)最大耐用量スタチン、またはスタチンとスタチン以外の脂質低下薬の併用でLDLコレステロールの治療目標値を達成できない患者では、スタチンとの併用、b)スタチン不耐例または禁忌例では、単剤またはスタチン以外の脂質低下薬と併用する治療薬として承認されています。プラルエント®が心血管疾患の罹患率と死亡率に及ぼす影響は、明らかにされていません。ODYSSEY OUTCOMES試験は、急性冠症候群の既往のある患者さん約18,000例を対象にプラルエント®が心血管イベントの発現状況に及ぼす影響をプロスペクティブに検証する試験です。

### サノフィについて

サノフィは、グローバル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。5つのグローバルビジネスユニット(糖尿病および循環器、ジェネラルメディスンおよび新興市場、サノフィジェンザイム、サノフィパスツール、コンシューマー・ヘルスケア)で組織され、パリ(EURONEXT: [SAN](#)) およびニューヨーク(NYSE: [SNY](#)) に上場しています。

### Regeneron社について

Regeneron社(NASDAQ: REGN)は、重篤な疾患に対する治療薬の創薬を行うバイオ医薬品企業です。医科学者が創設し、30年間にわたり率いていた企業として、科学を医学に導入する力を発揮し続け、自社研究室で育て、FDA承認に至った新薬は6品目、現在開発中の治療薬候補は数十品目にのびります。当社の医薬品とパイプライン品目は、眼疾患、心疾患、アレルギー・炎症性疾患、疼痛、がん、感染症および希少疾患の患者さんのお役に立つことを目的としています。

Regeneron社は、独自のVelociSuite®技術や、世界最大級の遺伝子解析施設であるRegeneron Genetics Centerをはじめとする様々な野心的プロジェクトを通じ、従来の医薬品開発プロセスの加速と改善を行っています。

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、製品のマーケティングおよびその他の可能性、あるいは製品から将来得られる可能性のある利益に関する予測や見通しが含まれます。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捗が、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、予測されない規制当局の行動または遅延、または政府の規制全般のうち本製品の入手可能性や商業的可能性に影響を及ぼすもの、本製品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、臨床開発に付随する不確実性すなわち今後得られる本製品の臨床データや現存する臨床データ(市販後調査を含む)の解析、予測されない安全性、品質または製造に関する問題、競合全般、知的財産、訴訟、訴訟の結果、経済情勢の変化、ならびにサノフィの2016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とデジタルメディアの使用について

当プレスリリースには、Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (「Regeneron社」または「当社」)の将来の出来事や将来の業績に関する今後の見通しに関する記述がありますが、これにはリスクと不確実性が含まれます。今後の見通しに関する記述は、「予想」、「期待」、「意図」、「計画」、「考える」、「求める」、「推定する」などの表現で示していますが、今後の見通しに関する記述が全てこれらの用語と共に記載されているわけではありません。これらの記述、ならびにこれら記述が内包するリスクと不確実性には、プラレエント®(アリロクマブ)皮下注に関する特許訴訟において米国のデラウェア地区破産裁判所が発した恒久的差止命令に対する控訴審で命令が有効とされた場合に当社とサノフィが米国におけるプラレエント®の販売または商業生産が禁止される可能性、当該差止命令に対する控訴の結果、および当該訴訟の最終結果を含むがこれに限定されない契約先の知的所有権や現在係争中または将来発生する訴訟に関連するリスク、およびこれらのうちのいずれかが当社の事業、予測、業績および財務状態に及ぼす影響; Regeneron社のプラレエント®を含む製品、製品候補、および現在実施中または計画中の研究・臨床プログラムの性質、時期および成功の可能性および用途; プラレエント®などの当社製品および製品候補の患者への投与により生じる予測できない安全上の問題と訴訟の可能性; プラレエント®の心血管系における有用性を検討するプロスペクティブ試験である ODYSSEY OUTCOMES 試験などの当社の製品および製品候補の臨床試験に関連する重篤な合併症や副作用; 当社の市販製品(プラレエント®など)、研究・開発プログラムおよび事業、例えば市販後試験(ODYSSEY OUTCOMES 試験等)の患者繰り入れ、完了およびエンドポイント達成などに影響を及ぼす規制義務と監視事項; 政府の規制・管理当局の決定による当社製品および製品候補の開発または商品化の遅れ; Regeneron社の後期開発品および上市済み製品の新たな適応症の承認および上市の可能性、時期および範囲; 競合他社の製品および製品候補が当社の製品および製品候補より優れる可能性; 当社の製品および製品候補が市場で受け入れられるか、商業的成功を収めるか否かに関する不確実性、各種試験(当社が実施する試験、他社の試験、実施義務のある試験、任意で行う試験のいずれであっても)が当社の製品と製品候補に及ぼす影響; 当社が多数の製品及び製品候補を製造しサプライチェーンを管理する能力; メディケア、メディケイドなどの第三者支払機関による採用および償還に関する決定事項; 予期外の経費; 製品の開発、製造および販売コスト; 当社が売上予測およびその他の財務予測またはガイダンスを達成する能力、もしくはこれら予測またはガイダンスの背景にある想定に対する変更; 当社とサノフィ、バイエルヘルスケア LCC、デバファーマシューティカル(またはこれら企業に系列企業がある場合は系列企業)とのライセンス契約または業務提携契約をはじめとする各種契約で成功が得られないまま中断または終了する可能性などがあります。上記および上記以外の重要なリスクに関する詳細は、当社が米国証券取引委員会に提出した2016年12月31日終了事業年度のフォーム10-K年次報告書および2017年3月31日終了四半期のフォーム10-Q四半期報告書に記載しています。今後の見通しに関する記述は、マネジメントの現時点での信念や判断に基づくものであり、当社の今後の見通しに関する記述に過度に信用しないようご注意ください。Regeneron社は、今後の見通しに関する記述は、新たな情報、さらなる出来事などが生じた場合であっても、財務予測またはガイダンスを含むがこれに制限されない内容を更新する義務を負うものではありません。

当社は、当社のメディア・投資家向けウェブサイトおよびソーシャルメディアを用いて、投資家にとって重要と考えられる当社に関する重要な情報を公表しています。当社に関する財務情報およびその他の情報は、当社のメディア・投資家向けウェブサイト (<http://newsroom.regeneron.com>) および Twitter フィード (<http://twitter.com/regeneron>) に公開しておりますので、ご覧ください。

## 参考文献

1. American Heart Association Cardiovascular Disease and Diabetes. April 2017. [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/Diabetes/WhyDiabetesMatters/Cardiovascular-Disease-Diabetes\\_UCM\\_313865\\_Article.jsp/#.WRXYVFXyvlU](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/Diabetes/WhyDiabetesMatters/Cardiovascular-Disease-Diabetes_UCM_313865_Article.jsp/#.WRXYVFXyvlU). Accessed June 2017.
2. Cariou B., Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated patients with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Rationale and design of the ODYSSEY DM-INSULIN trial. *Diabetes Metab* (2017), [http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636\(17\)30008-3/fulltext](http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636(17)30008-3/fulltext).
3. Müller-Wieland, Leiter LA, Cariou B, et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA trial: lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* (2017);16:70, DOI 10.1186/s12933-017-0552-4.
4. Colhoun HM, Ginsberg HN, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with diabetes: analyses from the ODYSSEY LONG TERM study. *Diabetologia* (2015);58 (Suppl 1):S79-S80.