



SANOFI

REGENERON

- 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2016年4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、4月8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の本第III相試験の1つLIBERTY AD SOLO 1 試験に日本も参加しています。

サノフィと Regeneron 社、既存治療でコントロール不良の中等症および重症アトピー性皮膚炎患者を対象とした dupilumab の 2 本の第 III 相試験における肯定的な主要結果を発表

- アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相試験において、dupilumab は全身療法として初めて肯定的な結果を示しました。アトピー性皮膚炎は広範囲の発疹、かゆみの特徴とし、これらに関連する心理社会的併存疾患を伴う深刻な慢性炎症性皮膚疾患です
- 米国規制当局への dupilumab の申請は、2016 年度第 3 四半期を予定

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウン—2016 年 4 月 1 日—サノフィと Regeneron 社は、コントロール不良の中等症および重症アトピー性皮膚炎の成人患者を対象とした治験薬 dupilumab を評価する 2 本の第 III 相プラセボ対照試験において、主要評価項目を達成したことをお知らせします。LIBERTY AD SOLO 1 試験および SOLO 2 試験において、dupilumab 単剤療法により、全般的な疾患の重症度、皮膚病変、瘙癢(かゆみ)、生活の質、およびメンタルヘルスが有意に改善しました。

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、次のように述べています。「これらの試験は、全身療法によって中等症および重症アトピー性皮膚炎が有意に改善したことを明らかにした初の第 III 相試験です。アトピー性皮膚炎は、消耗性の慢性炎症性疾患であり、米国では 100 万人以上が中等症および重症のアトピー性皮膚炎とされています。これらのデータは、IL-4 および IL-13 のシグナル伝達経路がアトピー性皮膚炎における根本的な炎症誘因であるという確固たるエビデンスを示すものです。dupilumab は、免疫療法におけるファーストインクラスの薬剤であり、16 週間にわたる本 2 試験において、この経路の異常活性化を阻害し、免疫抑制によると考えられる副作用を伴わずに、有意な有効性を示しました。喘息や鼻ポリープなど、当社が dupilumab の臨床開発を進めている関連の炎症疾患において、IL-4 および IL-13 シグナル伝達経路の役割を引き続き評価していきます」

サノフィのグローバル研究開発担当プレジデントのエリアス・ザファーニ(M.D.)は、次のように述べています。「米国では、中等症および重症アトピー性皮膚炎患者さんに対して承認された全身療法がなく、明らかなアンメットニーズが存在します。今回の結果は、罹病期間が長くなりがちなアトピー性皮膚炎患者さんに新たな希望をもたらす可能性があります。米国では、dupilumab は米国食品医薬品局(FDA)よりアトピー性皮膚炎に関して Breakthrough Therapy(画期的治療薬)の指定を受けています。当社は、規制当局への申請を今年第 3 四半期に予定しており、この革新的治療薬をできるだけ早く患者さんに届けるため取り組んでいきます」

同一の試験デザインである SOLO 1 試験 および SOLO 2 試験には、中等症および重症アトピー性皮膚

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

炎の成人患者、合計 1,379 人が登録されました。患者は、局所外用療法で十分にコントロールできなかった場合、あるいは局所外用療法が医学的に推奨されない場合に登録されました。すべての患者は、治験責任医師による包括的評価 (IGA) スケールで症状を 0 (なし) から 4 (重症) までの 5 段階で評価され、本 2 試験への参加基準は IGA スケールのベースラインのスコアが 3 または 4 とされました。また、患者は湿疹面積・重症度指数 (EASI) やその他の基準も用いて評価されました。患者は、初回投与量として dupilumab 600 mg を皮下投与された後 16 週間にわたり、dupilumab 300 mg を毎週皮下投与する試験群、dupilumab 300 mg を隔週皮下投与する試験群、あるいはプラセボ投与群の 3 つの試験群のうち 1 つにランダムに割り付けられました。16 週目の時点の結果は、以下のとおりです。

- SOLO 1 試験および SOLO 2 試験では、dupilumab 300 mg 毎週投与群において、それぞれ 37% と 36% の患者が、また dupilumab 300 mg 隔週投与群において、それぞれ 38% と 36% の患者が皮膚病変なし (IGA 0) またはほぼなし (IGA 1) を達成しました。プラセボ群では、それぞれ 10% と 8.5% でした ($p < 0.0001$)。これは、米国における試験の主要評価項目でした。
- SOLO 1 試験および SOLO 2 試験において、EASI スコアがベースラインから改善した割合は、300 mg 毎週投与群において、それぞれ 72% と 69%、300 mg 隔週投与群において、それぞれ 72% と 67%、プラセボ群においてそれぞれ 38% と 31% でした ($p < 0.0001$) でした。
- SOLO 1 試験および SOLO 2 試験では、EASI スコアがベースラインから 75% 以上の改善を示す EASI-75 達成率が、dupilumab 300 mg 毎週投与群において、それぞれ 52.5% と 48%、dupilumab 300 mg 隔週投与群において、それぞれ 51% と 44% でしたが、プラセボ群においては、それぞれ 15% と 12% でした ($p < 0.0001$)。これは、米国における本 2 試験の副次的評価項目であり、EU では主要評価項目の 1 つでした。

16 週間の試験期間において、有害事象の発生率は dupilumab 群で 65–73%、プラセボ群で 65–72% であり、dupilumab 群とプラセボ群で同等でした。投与期間を完了した患者の割合は、dupilumab 群で 88–94%、プラセボ群で 80.5–82% でした。重篤な有害事象の発生率は、dupilumab 群で 1–3%、プラセボ群で 5–6% でした。また、重篤かつ重度の感染症の発生率は、どちらの試験においてもプラセボ群の方が数値的に高い結果となりました (dupilumab 群で 0.5–1%、プラセボ群で 2–3%)。両試験において、dupilumab 群においてより多く見られた有害事象は、注射部位反応 (dupilumab 群で 10–20%、プラセボ群で 7–8%)、結膜炎 (dupilumab 群で 7–12%、プラセボ群で 2%) でした。どちらの試験においても、患者の約 26% に試験組み入れ時点でアレルギー性結膜炎の既往がありました。注射部位反応による投与中止例はなく、結膜炎での投与中止が 1 例のみありました。

SOLO 1 試験 および SOLO 2 試験で得られた詳細なデータは、今後の医学系学術集会で発表される予定です。

米国食品医薬品局 (FDA) は、2014 年 11 月、dupilumab をアトピー性皮膚炎において Breakthrough Therapy (画期的治療薬) に指定しました。現在、dupilumab は臨床開発段階にあり、その安全性と有効性が各国の規制当局から十分に評価されているわけではありません。

第 III 相 LIBERTY AD 臨床プログラムは、世界各地の施設の既存治療でコントロール不良の中等症および重症アトピー性皮膚炎患者を対象とする 5 本の試験から構成されます。

アトピー性皮膚炎について

アトピー性皮膚炎は重度の湿疹が身体の様々な部分に生じ、瘙癢 (かゆみ) を伴う皮膚の炎症を特徴とする慢性炎症性疾患です^{1,2}。症状は体の表面に現われますが、アトピー性皮膚炎は、病因として全身性炎症があることが特徴です³。米国では 700 万～800 万人の成人、全世界の成人の 1～3% がアトピー性皮膚炎に罹患しています^{4,5,6}。医師 200 人に対する調査に基づき、米国では約 160 万人が中等症および重症と診断され、治療を受けながらも、コントロール不良な状態にあります⁷。アトピー性皮膚炎患者の約 70% に、

喘息や花粉症など、他のアレルギー性疾患の家族歴があります^{2,8}。この病気に伴う強い痒痒(かゆみ)、掻破、皮膚の損傷は、黄色ブドウ球菌などの細菌による感染症を引き起こすことがあります¹²。さらに、この疾患の身体的外観は、不安、うつ、社会的孤立感につながる可能性があります^{13,14,15,16,17}。

サノフィについて

サノフィ・グループは、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。

Regeneron 社について

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、製造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、がん、関節リウマチ、喘息、アレルギー性皮膚炎、疼痛、感染症など、医療上のアンメットニーズの高い分野において、医薬品を開発しています。詳細は www.regeneron.com あるいはツイッター(@Regeneron)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2015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。

- 1 World Allergy Association 2004: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/atopiceczema/. Accessed March 21, 2016.
- 2 Bieber T. Mechanisms of disease: atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483-9
- 3 Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004;113:651-657.
- 4 Silverberg JI, Hanifin JM. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1132-1138.
- 5 United States Census Bureau. Quick Facts. http://www.census.gov/quickfacts/table/PST045215/04_53_51_00. Accessed March 21, 2016.
- 6 Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(suppl 1):8-16.
- 7 Adelphi Final Report, data on file
- 8 Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):202. doi:10.4172/2155-9899.1000202.
- 9 National Institutes of Health (NIH). Atopic Dermatitis. 2014. Available online: http://www.niams.nih.gov/health_info/atopic_dermatitis/atopic_dermatitis_ff.asp. Accessed: March 21, 2016.
- 10 Misery L, Finlay AY, Martin N, et al. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology*. 2007;215:123-129.
- 11 Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:226-232.
- 12 Boguniewicz M. & Leung D. 2011. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological Reviews*. 22(1): 233 – 246.
- 13 Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep*. 2012;1:29-38.
- 14 Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139:846-850
- 15 Kimata H. Prevalence of suicidal ideation in patients with atopic dermatitis. *Suicide Life Threat Behav*. 2006;36:120-124.
- 16 Yarbrough KB, Neuhaus KJ, Simpson EL. The effects of treatment on itch in atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2013;26:110-119.
- 17 Anderson RT, Rajagopalan R. Effects of allergic dermatosis on health-related quality of life. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(4):309-315.