



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2017年10月31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10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相試験に日本も参加しています。

ステロイド依存性重症喘息患者を対象とした dupilumab 第Ⅲ相試験において ステロイド使用量と喘息発作回数の有意な減少および肺機能の改善を報告

- ・ 経口ステロイド剤(Oral corticosteroid: OCS)を必要とする重症の喘息患者において、ベースラインにおける好酸球数やその他の2型バイオマーカーの数値にかかわらず有益性を示した生物学的製剤による初めての試験
- ・ コントロール不良の幅広い喘息患者において、喘息発作の減少と肺機能の改善を一貫して認めた生物学的製剤による初めてのピボタル試験

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウン - 2017年10月31日 - サノフィ(フランス・パリ)とRegeneron社(ニューヨーク州タリータウン)は本日、成人および思春期のステロイド依存性重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験において、主要評価項目と主たる副次評価項目を達成したことを発表しました。

主要評価項目である投与24週時点におけるOCSの維持用量は、標準治療にdupilumabを追加した患者全体では平均70%減少(減少率の中央値:100%)したのに対し、プラセボ群では42%減少(中央値:50%)しました($p < 0.0001$)。試験計画で規定されたベースラインにおける好酸球数が300個/ μL 以上の患者を対象とした解析では、dupilumabの追加によりOCS用量の有意な減量が認められ、dupilumab群で平均80%の減少(中央値:100%)であったのに対し、プラセボ群では43%の減少(中央値:50%)でした(名目上のp値は0.0001)。

投与24週時点では、OCSの使用を減量したにもかかわらず全体ではdupilumab群の喘息発作(増悪)が59%減少し($p < 0.0001$)、好酸球数が300個/ μL 以上の患者では71%減少しました。また、dupilumabによる肺機能の改善も認められ、投与24週時点の1秒量(FEV_1)は、全体ではdupilumab群がプラセボ群に比べ220mL(15%)改善し($p = 0.0007$)、好酸球数が300個/ μL 以上の患者では、dupilumab群がプラセボ群に比べ320mL(25%)改善しました(名目上のp値は0.0049)。

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。「今回の第Ⅲ相試験では、最も重症度の高い喘息患者さんが経口ステロイド剤の使用を大きく減らすことができ、半数が経口ステロイド剤の服用を完全に中止することが可能となりました。経口ステロイド剤の長期使用は推奨されておらず、重大かつ不可逆的な安全上のリスクが発生する可能性があります。重要な点は、経口ステロイド剤を減量してもdupilumabの投与によって肺機能の改善が認められたということです。今回の試験は、コントロール不良の幅広い喘息患者においてdupilumabによる喘息発作の減少と肺機能の改善を示した3番目の試験になりますが、とりわけこの効果は、好酸球が300個/ μL を越えるなどの2型アレルギー反応のマーカーが上昇している患者さんで顕著に認められました。

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



dupilumab は、2 型アレルギー性炎症を促進する主なシグナル伝達経路である IL-4/IL-13 経路を遮断します。私たちは、好酸球性食道炎、鼻茸、小児のアトピー皮膚炎や食物アレルギーといった、他の 2 型炎症性疾患においても dupilumab の検討を続けていきます」

また、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・ザフーニ M.D.は、次のように述べています。「今回の第Ⅲ相試験には、ステロイド依存性重症喘息の患者さんを、ベースラインにおける好酸球数やその他のバイオマーカーの数値に関わらず組み入れました。ベースラインの好酸球数が 300 個/ μ L 以上、150 個/ μ L 以上、および 150 個/ μ L 未満のいずれのサブグループにおいても、dupilumab 群で、プラセボ群に比べて肺機能が改善し、増悪が減少する結果となりました。呼吸機能の低下に日々苦しんでおられる重症の喘息患者さんにとって、肺機能の改善はきわめて重要であり、喘息プログラムのいずれのピボタル試験においても dupilumab による肺機能改善が一貫して認められたことは特筆に値します」

今回の試験における dupilumab の安全性と忍容性のプロファイルは、先行の試験と一致しました。注射部位反応 (dupilumab 群 9%、プラセボ群 4%)、好酸球数の増加 (dupilumab 群 14%、プラセボ群 1%) が dupilumab 群で多く認められましたが、いずれも軽度で大部分で回復がみられました。感染症、結膜炎、ヘルペスを含む有害事象全体の発現率は、dupilumab 群とプラセボ群で同等でした。

重症の慢性喘息患者は、肺機能が大きく低下した状態で生活しており、今回の試験のベースラインでの肺機能は、健常な人の予測値の約 52%でした。これは、通常の呼吸に影響を与え、また急性期治療を必要とする高頻度の増悪につながるおそれがあります。これらの問題は、症状の管理のため OCS を長期に服用している患者にも現れます。

この「LIBERTY ASTHMA VENTURE」と呼ばれる第Ⅲ相試験では、副次評価項目として投与 24 週時点での以下の項目を追加検討しました。

- dupilumab を投与した患者の 80%が OCS を少なくとも半量に減量した状態で喘息がコントロールできた一方、プラセボ群では 50%でした ($p < 0.0001$)。好酸球数が 300 個/ μ L 以上の患者においては、OCS を少なくとも半量に減量することが可能となった患者の割合は dupilumab 群で 88%、プラセボ群で 52%でした (名目上の p 値は 0.0011)。
- dupilumab を投与した患者の 69%が、OCS を 5mg/日未満に減量した状態で喘息がコントロールできた一方、プラセボ群では 33%でした ($p < 0.0001$)。好酸球数が 300 個/ μ L 以上の患者においては、OCS を 5mg/日未満に減量することが可能となった患者の割合は dupilumab 群で 84%、プラセボ群で 40%でした (名目上の p 値は 0.0002)。

セントルイスのワシントン大学医学部 Mario Castro 教授 M.D., MPH, FCCP は、次のように述べています。「コントロール不良の重症の喘息患者さんは経口ステロイド剤を必要とすることがありますが、ステロイドの全身投与は短期的および長期的に、体重増加、糖尿病、骨粗鬆症、緑内障、不安、抑うつ、心血管疾患、免疫抑制といった重篤な副作用をもたらす可能性があります。治療が難しい患者さんにおいて、経口ステロイド剤の長期投与の減量や中止を可能にすると同時に、重度の喘息発作を減らし、肺機能を改善する新たな治療法の開発が強く求められています」

VENTURE 試験には重症の喘息がみられ、試験開始前の 6 カ月間に OCS による維持療法を定期的にかけていた 210 名の患者が参加しました (dupilumab 群 103 名、プラセボ群 107 名)。OCS としては、プレドニゾンまたはプレドニゾロンが処方されていました。dupilumab 群 (初回投与 600mg、その後 300mg を隔週投与) とプラセボ群の比は 1:1 として無作為化しました。ベースラインにおける好酸球数の中央値は、260 個/ μ L でした。



試験の詳細な結果は、今後学会にて発表予定です。VENTURE 試験は、コントロール不良の持続性喘息を対象とする dupilumab のピボタル試験プログラムの 3 件目であり、第Ⅲ相 QUEST 試験と後期第Ⅱ相試験での肯定的な結果を受けて実施されました。両社は、今年中に米国食品医薬品局 (FDA) に生物学的製剤追加承認申請 (sBLA) を提出する予定です。LIBERTY ASTHMA 臨床開発プログラムには、長期安全性を検討する拡大試験である TRAVERSE 試験も含まれています。喘息における dupilumab は臨床開発段階にあり、その安全性および有効性に関する各国の規制当局の評価は完了していません。

2017 年 3 月に、米国 FDA は dupilumab を外用療法では十分なコントロールが行えない、または外用療法が推奨されない、中等症から重症のアトピー性皮膚炎成人患者に対する治療薬として承認しました。欧州委員会 (EC) は 2017 年 9 月に、全身治療の対象となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎の治療薬として、dupilumab を承認しました。

コントロール不良の持続型喘息について

コントロール不良の持続型喘息の患者さんは、重度の発作 (増悪) を頻回に経験し、救急受診や入院が必要となったり、肺機能の低下を認めることがあります。標準治療が確立されている一方で、肺機能を維持し、増悪回数を減らすなど包括的なコントロールが行える新たな治療薬の開発が待たれています。コントロール不良の持続型喘息は、喘息以外の 2 型アレルギー性炎症性疾患 (アトピー性皮膚炎、鼻茸、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、食物アレルギー) を高頻度で併発します。この疾患は、一部の免疫細胞 (好酸球など) や、インターロイキンと呼ばれるシグナル伝達に関与するタンパク質のアンバランスや活動亢進を特徴とします。IL-4 や IL-13 は 2 型炎症反応の主要なサイトカインです。

dupilumab について

dupilumab は、IL-4 と IL-13 と呼ばれるサイトカインの過剰な働きを同時に阻害するヒトモノクローナル抗体です。サノフィと Regeneron 社は、2 型炎症により生じる様々な疾患を対象とした臨床開発プログラムにおいて dupilumab を検討中で、小児のアトピー性皮膚炎 (第Ⅲ相)、鼻茸 (第Ⅲ相)、好酸球性食道炎 (第Ⅱ相) を対象とした開発を実施中です。これらの疾患に対する本剤の使用は試験段階であり、その安全性および有効性に関する各国の規制当局の評価は完了していません。dupilumab は、サノフィと Regeneron 社とのグローバル提携契約の下で共同開発を行っています。

以上

サノフィについて

サノフィは、健康上の課題に立ち向かう人々を支えます。私たちは、人々の健康にフォーカスしたグローバルなバイオ医薬品企業として、ワクチンで人々を守り、革新的な医薬品で痛みや苦しみを和らげます。希少疾患をもつ少数の人々から、慢性疾患をもつ何百万もの人々まで、寄り添い支え続けます。

サノフィでは、100 カ国において 10 万人以上の社員が、革新的な医科学研究に基づいたヘルスケア・ソリューションの創出に、世界中で取り組んでいます。

サノフィは、「Empowering Life」のスローガンの下、ヘルスジャーニー・パートナーとして人々を支えます。

日本法人であるサノフィ株式会社の詳細は、<http://www.sanofi.co.jp> をご参照ください。

Regeneron 社について

Regeneron 社 (NASDAQ:REGN) は、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、約 30 年間にわたり率いてきた企業として、科学を医療ソリューションとして実現する力を発揮し続けています。自社研究により 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ぼります。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ニーズに応えることを目的としています。



Regeneron 社は、最適化した完全ヒト抗体が得られる VelocImmune[®]を含む独自の 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に取り組んでいます。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、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サノフィが外部成長の機会から利益を得る可能性および/または規制当局の承認を得る能力、知的財産に関連するリスクおよび知的財産に関する現在係争中または将来に生じる訴訟、当該の訴訟の最終結果に付随する不確実性、為替レートと実勢金利のトレンド、コスト削減イニシアチブ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 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。