

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2018年10月19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、10月29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。

デュピクセント®(デュピルマブ)が喘息治療薬として 米国食品医薬品局(FDA)より承認取得

- * フェノタイプが好酸球性の中等症から重症の喘息に対する生物学的製剤として承認されました。
- * フェノタイプを問わない経口ステロイド薬依存性の喘息に対する生物学的製剤として承認されました。
- * 喘息治療薬として初めて在宅自己注射が認められた生物学的製剤です。
- * IL-4/IL-13の経路を介する2型炎症(Type 2炎症)に起因するアトピー性皮膚炎と喘息の両方の疾患で承認された初めての生物学的製剤です。
- * 臨床試験では、デュピクセント®により重度喘息増悪の減少、経口ステロイド薬の減量、および肺機能の改善がみられました。

(下線部はデュピクセント®のみ認められています)

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウン - 2018年10月19日 - デュピクセント®(デュピルマブ)は、米国食品医薬品局(FDA)から、12歳以上の中等症から重症の好酸球性喘息患者、および経口ステロイド薬依存性の喘息患者に対する追加維持療法として承認されました。

デュピクセント®は、中等症から重症の喘息の背景にあると考えられる Type 2 炎症に関与する、インターロイキン-4(IL-4)とインターロイキン-13(IL-13)と呼ばれるタンパク質の過剰なシグナル伝達を阻害します。この作用により、呼気中一酸化窒素(FeNO)や免疫グロブリン E(IgE)、エオタキシン-3(CCL26)などの炎症性バイオマーカーの低下がみられます。

Regeneron 社のプレジデント兼最高科学責任者(CSO)の George D. Yancopoulos (M.D., Ph.D.)は、次のように述べています。「デュピクセント®は、米国において、フェノタイプが好酸球性の中症から重症の喘息患者、および経口ステロイド薬依存性の喘息患者という、コントロール不良の喘息患者のなかで特に重要な 2 つの集団に対する治療薬として承認されました。喘息患者を対象とした臨床試験プログラムでは、デュピクセント®により重度喘息増悪の減少、経口ステロイド薬の減量、患者の生活の質(QOL)の改善がみられるとともに、臨床的に意義のある統計学的に有意な肺機能の改善がみられました。本剤については、アトピー性皮膚炎と喘息に対する承認を取得し、このほど鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する第 III 相試験で良好な結果を確認しました。私たちは 2 型炎症を背景とする各種の疾患に対して幅広く開発プログラムを進めてまいります」

サノフィの最高経営責任者(CEO)であるオリヴィエ・ブランディクール(M.D.)は次のように述べています。「本日の承認取得は、12歳以上の中等症から重症の喘息患者さんの一部にとって、きわめて大きな進歩となります。経口ステロイド薬依存性の喘息患者さんは、ベースラインの好酸球数に関係なく、デュピクセント®により肺機能の改善、経口ステロイド薬の減量、および重度喘息増悪の減少がみられました。喘息治療では重症度に応じて段階的薬物治療が行われますが、中等症から重症の患者さんの多くの治療ニーズは未だ満たされていません。デュピクセント®は他の生物学的製剤とは異なる作用機序を有するため、これらの患者さんの一部に対する新たな治療選択肢となります。デュピクセント®は、既にアトピー性皮膚炎の成人患者さんに変化をもたらしており、今回、米国で中等症から重症の喘息を有する成人や青少年の患者さんに対しても同様の変化をもたらすことができる機会を得ることができました」

中等症から重症の喘息患者では、標準治療でコントロールできない症状が持続することが多く、このような患者には生物学的製剤での治療が適していると考えられます。中等症から重症の喘息患者には、咳、喘鳴、呼吸困難がみられ、喘息の重積発作による救急外来の受診や入院のリスクがあります^{1,2}。経口ステロイド薬では、程度にかかわらず間欠的な症状の改善がみられますが、重大な副作用が発現するおそれがあるため、長期投与は最重症の患者に制限されています^{3,4}。

米国喘息・アレルギー財団(AAFA)のプレジデント兼CEOのKenneth Mendez氏は、次のように述べています。「好酸球性喘息患者さんや経口ステロイド薬依存性の喘息患者さんを含む中等症から重症の患者さんの多くは、現在ある治療薬を使用しているにもかかわらず発生する喘息発作や呼吸困難といった持続性の症状に悩まされています。AAFAは、QOLに影響を及ぼすコントロール不良の症状に悩む喘息患者さんが、革新的な薬物治療を受けられるようサポートしてまいります」

喘息患者では、デュピクセント® 200 mg または 300 mg の隔週投与(初回ローディング投与あり)が承認されています。

主要な臨床試験プログラムにおける有効性と安全性に関する結果

主要な臨床試験プログラムは、中等症から重症の喘息患者(成人または青少年)2,888名を対象に、3つのランダム化、プラセボ対照、多施設共同試験(試験 1、2、3)にて、6ヵ月から1年(24~52週)にわたる検討を行いました。いずれの試験でも、ベースラインの好酸球数に制限を設けませんでした。

最大規模の試験 2 では、デュピクセント®は全体集団で重度喘息増悪を減少させ、肺機能を改善しました。重度喘息増悪の減少は、組み入れ患者の70%が該当する好酸球数:150/ μ L以上の患者集団で顕著でした。好酸球数が高い患者集団では有効性も高い結果でした。例えば、好酸球数:300/ μ L以上の患者集団における重度喘息増悪の発生率は、デュピクセント®群ではプラセボ群と比べて67%の低下がみられました。また、肺機能の指標としたFEV₁は、デュピクセント®群では29~33%の改善がみられましたが、プラセボ群では14~16%でした。好酸球数:150/ μ L未満の患者集団では、デュピクセント®群とプラセボ群の重度喘息増悪の減少に差はありませんでした。

経ロステロイド薬依存性の重症喘息の患者を対象とした試験 3 では、経ロステロイド薬の 1 日量の平均値は、デュピクセント®群では 70%の減少がみられましたが、プラセボ群では 42%でした。デュピクセント®群の患者の半数以上で経ロステロイド薬の投与が不要となりました。肺機能、経ロステロイド薬の量、および重度喘息増悪に対するデュピクセント®の効果は、ベースラインの好酸球数に関係なくみられました。

喘息の臨床試験において、デュピクセント®群でプラセボ群より 1%以上発現率が高かった副作用は、注射部位反応、咽頭痛、および好酸球(白血球分画)の増加でした。

詳細については、添付文書をご覧ください。試験1のデータは、2016年4月に *The Lancet* で、試験2と試験3のデータは、2018年5月に *the New England Journal of Medicine* で公表しています。

デュピクセント®について

米国ではデュピクセント®は、医師等の指導のもとで用いるプレフィルドシリンジの皮下注射用製剤です。注射は医療施設で受けることができますが、医療従事者によるトレーニングを受けた後は在宅自己注射も可能です。

米国ではデュピクセント®は、外用療法では効果不十分な、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の成人患者に対する治療薬としても承認されています。米国ではデュピクセント®は、サノフィのスペシャルティケアビジネスユニットであるサノフィジェンザイムと、Regeneron 社が販売しています。

デュピクセント®は、現在、日本および EU などの各国で、喘息に関する適応について、審査中です。

デュピルマブの開発プログラム

サノフィと Regeneron は、2 型炎症を背景とする疾患に対して幅広く臨床開発プログラムを進めており、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(第 III 相)、小児喘息(第 III 相)、小児のアトピー性皮膚炎(第 III 相)、青少年のアトピー性皮膚炎(第 III 相)、好酸球性食道炎(第 III 相)、芝生アレルギー(第 II 相)やピーナツアレルギー(第 II 相)を対象とした試験を実施中です。慢性閉塞性肺疾患(COPD)の試験も計画中です。デュピクセント®と、IL-33 を標的とする REGN-3500 の併用療法を検討する試験も実施中です。これらの疾患に対する本剤の使用は試験段階であり、その安全性と有効性が各国の規制当局から評価されているわけではありません。デュピルマブと REGN-3500 は、サノフィと Regeneron 社とのグローバル提携契約のもとで共同開発を行っています。

デュピルマブの臨床試験に関する詳細については、www.clinicaltrials.gov をご覧ください。

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、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 7 品目、現在開発中の治療薬候補は多数にのぼります。Regeneron 社の医薬品とパイプライン品目は、眼疾患、アレルギー・炎症性疾患、がん、循環器・代謝性疾患、神経筋疾患、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 あるいはツイッター (@Regeneron) にてご覧いただけます。

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。

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。

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」が含まれていません。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、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、将来の訴訟、訴訟の結果、経済情勢の変化、ならびにサノフィの2017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、デュピクセント®皮下注(デュピルマブ)をはじめとする当社製品、製品候補、および現在実施中または計画中の研究開発プログラムの性質、時期および成功の可能性および用途;Regeneron の後期開発品や、承認済医薬品の新適応症(例:デュピルマブの鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、小児および青少年患者におけるアトピー性皮膚炎、好酸球性食道炎、花粉症、食物アレルギー(ピーナツアレルギー等)、慢性閉塞性肺疾患その他の承認取得や上市の可能性、時期および範囲;当社の製品候補の臨床試験に関連する重篤な合併症や副作用を含む当社製品または開発品(デュピルマブ等)の患者への投与により生じる予測できない安全状の問題;当社の上市済み製品(デュピクセント®など)、研究・臨床プログラム、事業に影響を及ぼす患者のプライバシー保護等に関する規制要件や監視;政府の規制・管理当局の決定による当社製品およびデュピルマブを含む製品候補の開発または商品化の遅れ;民間医療保険プログラム、健康維持機構(HMO)、医療給付管理(PBM)企業、メディケアやメディケイドなどの公的プログラムを含む第三者支払機関による当社製品(デュピクセント®等)の採用および償還;これら支払機関による採用および償還に関する決定事項や、これら支払機関が採用する新たな方針や手順;当社の製品および製品候補(デュピクセント®等)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))当社の製品と製品候補に及ぼす影響;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;Regeneron またはその提携企業による研究開発プログラムがその他試験で再現され、適応症につながる範囲;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;当社の提携先、サプライヤ、またはその他のサードパーティ企業が当社の製品および開発品の充填、仕上げ、包装、ラベリング、供給その他のステップを遂行する能力;予期外の経費;製品の開発、製造および販売コスト;当社が財

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、テ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;アイリーア®硝子体内注射液(アフリベルセプト)、デュビクセント®、プラルエント®皮下注(アリロクマブ)に関する特許訴訟、当該訴訟の最終結果、およびこれらの影響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 **Regeneron** の事業、予測、業績および財務状態に及ぼす影響が含まれます。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 2018 年 6 月 30 日終了四半期に関するフォーム 10-Q 四半期報告書等に記載しています。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。

¹ Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Available at: <http://ginasthma.org/download/832/>. Last accessed July 2018.

² Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14009.

³ Daugherty J et al. The impact of long-term systemic glucocorticoid use in severe asthma: A UK retrospective cohort analysis. *J Asthma*. 2017 Sep 19:1-8.

⁴ Lefebvre et al. Burden of systemic glucocorticoid-related complications in severe asthma. *Curr Med Res Opin*. 2017 Jan;33(1):57-65.