



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2019年2月25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、2月28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)の鼻茸を伴う重症慢性副鼻腔炎の患者を対象とした2つの第III相試験における良好な結果を発表

- * デュピクセント®は、手術および/またはステロイド全身投与による治療が奏功しなかった鼻茸を伴う重症慢性副鼻腔炎の患者(喘息併発例を含む)において、全ての主要評価項目と副次評価項目を有意に改善した。
- * デュピクセント®は、併存症である喘息も有意に改善した。

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウン – 2019年2月25日 – デュピクセント®(デュピルマブ)の2つの臨床試験(SINUS-24 および SINUS-52[日本参加])の詳細な結果が発表され、手術および/またはステロイド全身投与による治療が奏功しなかった鼻茸を伴う重症の慢性副鼻腔炎の患者において、標準的治療薬である鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下で、鼻茸の大きさ、鼻閉の重症度、慢性的な副鼻腔の症状、嗅覚、併存症である喘息に関する評価項目の改善と、全身ステロイド薬の使用及び鼻/副鼻腔手術回数の低下をもたらすことが示されました。これらのデータは、サンフランシスコで開催された米国アレルギー・喘息・免疫学会(AAAAI 2019)のレイト・ブレイキング・セッションで発表されました。

ゲント大学耳鼻咽喉科の臨床部長でこれら臨床試験の試験責任医師をつとめた **Claus Bachert** 教授は、次のように述べています。「デュピクセント®は、鼻茸を伴う重症慢性副鼻腔炎の病状改善をもたらす可能性を示した初の生物学的製剤であり、試験では難治性の病態の患者で特に問題となる嗅覚障害をはじめとする評価項目が全て改善しました。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎と喘息を併存した患者は、さらに難治性の病態を示すことが多いため、2型炎症(Type 2 炎症)に関わるサイトカインを標的とするデュピクセント®が患者の両疾患を抑制することを示すこれらの試験結果は望みを与えるものでした」

デュピクセント®は、インターロイキン4とインターロイキン13(IL-4とIL-13)によるシグナル伝達を阻害するヒトモノクローナル抗体です。今回の試験や、アトピー性皮膚炎や喘息を対象に行った試験で得られた知見は、IL-4とIL-13が鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎をはじめとする重症アレルギー性疾患の背景にあると考えられるType 2炎症で中心的役割を果たしていることを示しています。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎は、主にType 2炎症により生じる慢性上気道疾患で、副鼻腔や鼻道の閉塞をもたらす鼻茸を特徴とします。患者には、呼吸困難を伴う重度の鼻閉、鼻汁、嗅覚障害、味覚障害、顔面痛や顔面圧迫感がみられます。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎による症状が持続すると、患者の健康関連QOLが大きく損なわれ、生産性の低下や日常生活動作の制限、食事が楽しめなくなる、睡眠不足や疲労が生じるなどの複合的な影響が生じます。

現在の治療選択肢は、鼻噴霧用ステロイド薬、経ロステロイド薬や手術などに限られ、治療後の再発率も高い状況です。第 III 相試験である SINUS-24 試験と SINUS-52 試験では、標準的治療薬である鼻噴霧用ステロイド薬のモメタゾンフランカルボン酸エステル (MFNS) による基礎治療下で、デュピクセント®300 mg を投与する群 (デュピクセント®群) と、プラセボを投与する群 (プラセボ群) を比較しました。

これら 2 試験の重要な結果は 2018 年 10 月に発表され、主要評価項目である鼻閉重症度スコアと鼻茸スコアのベースラインから 24 週時点までの変化を達成し、デュピクセント®を投与することで以下に示す改善がみられました。

- SINUS-24 試験と SINUS-52 試験の主要評価項目である鼻閉重症度スコアにおいて、デュピクセント®群では 57% および 51% の改善がみられ、プラセボ群では 19% および 15% の改善でした (鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化はデュピクセント®群で -1.34 および -1.25、プラセボ群で -0.45 および -0.38、いずれも $p < 0.0001$)。
- 鼻茸スコアは、デュピクセント®群では 33% および 27% の低下がみられ、プラセボ群では 7% および 4% の上昇でした (スコアのベースラインからの変化は、デュピクセント®群で -1.89 および -1.71、プラセボ群で 0.17 および 0.10、いずれも $p < 0.0001$)。

AAAAI で発表した新データ

両試験において、デュピクセント®は慢性副鼻腔炎の症状を有意に改善しました。デュピクセント®の治療効果は早くも 4 週時点より認められ、SINUS-24 試験では 24 週間、SINUS-52 試験では 52 週間にわたり持続的な改善がみられました。両試験でデュピクセント®を 24 週間隔週投与し、SINUS-52 試験では 24 週以降 52 週まで、隔週投与を継続する群に加えて、4 週毎に 1 回投与する群についても検討しました。デュピクセント®を隔週投与した患者では、次の結果が得られました。

- SINUS-24 試験と SINUS-52 試験における 24 週時点の副鼻腔陰影のスコアはデュピクセント®群で 42% および 27% 改善したのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 4% および 0% 改善しました (ベースラインからの変化は、デュピクセント®群では -8.18 および -5.21、プラセボ群 -0.74 および -0.09、いずれも $p < 0.0001$)。SINUS-52 試験で検討した 52 週時点の副鼻腔陰影のスコアは、デュピクセント®群では 37%、プラセボ群では 2% 改善しました (ベースラインからの変化は -6.83 に対し 0.11、nominal $p < 0.0001$)。
- 24 週時点の嗅覚障害のスコア (複数のにおいを識別する能力で評価) は、SINUS-24 試験と SINUS-52 試験のデュピクセント®群で 146% および 108% 改善、プラセボ群では 20% および 7% 改善しました (ベースラインからの変化は、デュピクセント®群 11.26 および 9.71 点、プラセボ群 0.7 および -0.81 点、いずれも $p < 0.0001$)。両試験とも、患者が毎日評価した嗅覚障害の重症度は、4 週時点から速やかに改善しました。
- SINUS-24 試験と SINUS-52 試験において、24 週時点の健康関連 QOL のスコアはデュピクセント®群では 60% および 51%、プラセボ群では 18% および 18% 改善しました (ベースラインからの変化は、デュピクセント®群は -30.43 および -27.77、プラセボ群 -9.31 および -10.4、いずれも $p < 0.0001$)。52 週時点の健康関連 QOL は、デュピクセント®群では 58%、プラセボ群では 14% 改善しました (ベースラインからの変化はデュピクセント®群 -29.84、プラセボ群 -8.88、 $p < 0.0001$)。
- SINUS-24 試験の 24 週時点の肺機能は、デュピクセント®群ではプラセボ群より 0.21 L 上回りました (FEV₁[1 秒量]のベースラインからの変化量はデュピクセント®群 0.15 L、プラセボ群 -0.06 L、nominal $p = 0.0004$)、SINUS-52 試験の 24 週時点の肺機能は、デュピクセント®群ではプラセボ群より 0.21 L 上回りました (デュピクセント®群 0.17 L、プラセボ群 -0.015 L、nominal $p = 0.0001$)。これら 2 試験の参加者の約 60% が喘息を併存しており、喘息併存例の大部分が長期管理薬 (コントローラー) を使用していました。

- 経口ステロイド剤による救済治療または鼻茸手術を行った割合は、SINUS-24 試験の 24 週時点ではデュピクセント®群ではプラセボ群より 73%低く、SINUS-52 試験の 52 週時点では 76%低い結果でした(SINUS-24 試験の 24 週時点における Kaplan-Meier 推定値はデュピクセント®群 7%、プラセボ群 23%、HR 0.27[95% CI: 0.13~0.55]、nominal p=0.0003、SINUS-52 試験の 52 週時点における Kaplan-Meier 推定値はデュピクセント®群 13%、プラセボ群 44%、HR 0.24[0.16~0.36]、nominal p<0.0001)。

デュピクセント®群における有害事象と重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群と同程度でした。試験治療下で発現した有害事象の発現率は、デュピクセント®群の方がプラセボ群より低く、SINUS-24 試験ではデュピクセント®群 65%、プラセボ群 71%、SINUS-52 試験ではデュピクセント®群 83%、プラセボ群 91%でした。デュピクセント®の投与により比較的高頻度に見られた有害事象は SINUS-24 試験では鼻出血(鼻血、デュピクセント®群 8%、プラセボ群 3%)、気管支炎(6%に対し5%)、咳嗽(6%に対し5%)、SINUS-52 試験では注射部位反応でした(3%に対し2%)。重篤な有害事象の発現率は、SINUS-24 試験ではデュピクセント®群 4%、プラセボ群 14%、SINUS-52 試験ではデュピクセント®投与群 5%、プラセボ群 10%でした。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、SINUS-24 試験ではデュピクセント®群 4%、プラセボ群 2%、SINUS-52 試験ではデュピクセント®投与群 4%、プラセボ群 11%でした。

AAAAI では、上記以外にも、喘息またはアトピー性皮膚炎を併存した患者におけるアレルギー性鼻炎、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎およびその他の鼻炎・副鼻腔炎に対するデュピクセント®の治療成績の解析結果が発表されました。

米国では、デュピクセント®は、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の成人患者に対する治療薬として、また 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ています。その他の疾患に対するデュピクセント®の使用は試験段階であり、その安全性と有効性が米国食品医薬品局、欧州医薬品庁などの各国の規制当局から十分に評価され確認されているわけではありません。デュピクセント®は、サノフィと Regeneron 社のグローバル提携契約の下で共同開発を行っています。

SINUS-24 試験と SINUS-52 試験について

SINUS-24 試験(n=276)と SINUS-52 試験(n=448)は、鼻茸を伴う重症慢性副鼻腔炎の患者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験です。SINUS-24 試験では、鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下で、デュピクセント®300mg を 24 週間隔週投与する群と、プラセボを 24 週間隔週投与する群の 2 群で検討しました。SINUS-52 試験では、鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下で、デュピクセント®300mg を 52 週間隔週投与する群、デュピクセント®300mg を 24 週間隔週投与し、その後 52 週まで 4 週毎に 1 回投与する群、プラセボを 52 週間隔週投与する群の 3 群で検討しました。これら 2 試験の主要評価項目と副次評価項目は、鼻閉重症度スコア(0~3 のスケールで評価:主要評価項目)、鼻茸スコア(内視鏡で両側の鼻茸サイズを 0~8 のスケールで評価:主要評価項目)、Lund-Mackay スコア(CT 画像を用い、0~24 点のスケールで評価)、ペンシルベニア大学嗅覚識別テスト(UPSIT、0~40 点のスケールで評価)、患者が 0~3 のスケールで毎日評価した嗅覚障害の重症度、22 項目の副鼻腔に関する評価質問票で治療効果を検討する SNOT-22 のスコア(0~110)によるベースラインから 24 週時点までの変化としました。また SINUS-52 試験では、これら項目のベースラインから 52 週時点までの変化も検討しました。

上記の項目に加え、併存症として喘息を有する患者では FEV₁ (1 秒量) のベースラインから 24 週時点までの変化を検討し、経口ステロイド剤による救済治療または鼻茸手術を行った患者の割合を検討しました。

試験は、18 歳以上で両側性の鼻茸を有し、過去 2 年間に受けた全身ステロイド薬の投与で効果がないか手術歴がある、中等度から重度の鼻閉、嗅覚障害や鼻汁がみられる患者が参加しました。Type 2 炎症またはアレルギー性炎症を背景とする疾患には併存疾患を有する患者が多いことが知られていますが、今回の試験に参加した患者の約 4 分の 3 以上が喘息(約 59%)、アレルギー性鼻炎(約 58%)、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)で悪化する呼吸器疾患(約 28%)などを有していました。喘息と鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎を併存した患者は、重症度が高い傾向がみられました。

デュピルマブの開発プログラム

中等症から重症のアトピー性皮膚炎と中等症から重症の喘息に加え、サノフィと Regeneron 社は、アレルギーやその他の Type 2 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デュピルマブを検討中で、小児(6 ヶ月~5 歳)のアトピー性皮膚炎(第 II/III 相)、[思春期患者(12~17 歳)のアトピー性皮膚炎(第 III 相試験が完了)、小児喘息(6~11 歳)(第 III 相)、好酸球性食道炎(第 II/III 相)、花粉症(第 II 相)、ピーナツアレルギー(第 II 相)を対象とした開発を実施中です。慢性閉塞性肺疾患(COPD)の試験も計画中です。デュピルマブと、IL-33 を標的とする REGN3500 と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十分に評価され確認されているわけではありません。

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。