

本資料は、サノフィ(フランス・パリ)が 2023 年 11 月 27 日(現地時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・要約し、12 月 5 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。

2023 年 12 月 5 日

デュピクセント®、COPD を対象とした 2 件目の第 III 相試験で 増悪に対し有意な減少を示し FDA への申請時期を早める見込み

COPD に対する初の生物学的製剤となる可能性をさらに裏付ける結果

- ・ NOTUS 試験は主要評価項目を達成し、2 型炎症(好酸球数 300/ μ L 以上)を呈する中等症または重症の COPD 患者においてデュピクセント®が COPD の増悪(呼吸器症状の急激な悪化)に有意な減少をもたらした(プラセボ群より 34%低下)、ランドマーク試験である BOREAS 試験の結果を裏付けました。
- ・ 12 週後の呼吸機能(FEV₁)の改善度は、デュピクセント®群は 139 mL、プラセボ群は 57 mL で、デュピクセント®による有意な呼吸機能の改善が認められました。
- ・ FDA への生物製剤承認一部変更申請(sBLA)は 2023 年末の予定です。
- ・ 米国だけでも約 30 万人の患者さんが、2 型炎症を呈するコントロール不良の COPD に苦しんでいます。約 10 年にわたり新規作用機序の治療薬が発売されておりません。

パリおよびニューヨーク州タリータウン、2023 年 11 月 27 日 – 慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象とするデュピクセント®(デュピルマブ)の 2 件目の第 III 相試験(NOTUS 試験)において、ランドマーク試験である第 III 相 BOREAS 試験で発表された結果を裏付ける、COPD 増悪の有意な減少(34%減少)が示されました。また、NOTUS 試験では、12 週後の評価でデュピクセント®による呼吸機能の有意な改善が認められ、52 週後の評価でも効果の持続が認められました。

NOTUS 試験では、2 型炎症(好酸球数 300/ μ L 以上)を呈し、標準治療である 3 剤配合吸入薬を最大用量で用いてもコントロール不良の慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象に、デュピクセント®とプラセボを比較しました。今回得られたのは中間解析の結果ですが、主要評価項目の有効性が圧倒的に良好であったことを鑑みて、本試験の主要解析とみなし、サノフィとリジェネロンは、これらの試験データを、第 III 相 BOREAS 試験の結果とともに、年内に米国食品医薬品局(FDA)に提出する予定です。

Naimish Patel, M.D.

サノフィの免疫・炎症領域グローバル開発ヘッド

「COPD 患者さんを対象とした生物学的製剤の臨床試験において、2 件の第 III 相試験で COPD 増悪の有意かつ臨床的に意義のある減少が認められたのは、今回が初めてで、唯一のケースです。10 年以上にわたり革新的な新薬が登場していなかった COPD 患者さんに向けて、より速やかにデュピクセント®をお届けできる可能性があることを心より嬉しく感じています。これらの試験データは、デュピクセント®は中等症から重症の COPD に対する治療が変革する可能性をもたらすという、私たちの信念を裏付けるものです。アンメットニーズのきわめて高いコントロール不良の COPD の患者さんに新たな治療法をお届けすべく、引き続き本剤の開発を進めてまいります。

COPD を対象とした 2 つめの生物学的製剤として、itepekimab の開発を進めており、データは 2025 年に得られる見込みです。同プログラムでも良好な結果が得られれば、デュピクセント®と itepekimab は、増悪を繰り返す中等症から重症の COPD に苦しむ患者さんの約 8 割にお使いいただける治療薬となる可能性があります」

FDA は 2023 年、BOREAS 試験の肯定的な結果に基づき、デュピクセント®を COPD 増悪経験があり、好酸球性のコントロール不良な成人 COPD 患者に追加投与する治療薬として、ブレイクスルーセラピーに指定しています。

ジョージ・D・ヤンコポウロス (George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D.)

リジェネロン取締役会共同会長、社長兼最高科学責任者

「NOTUS 試験において COPD 増悪がプラセボ群に比べて 34%減少するなどの著しい結果が得られ、1 件目の第 III 相試験である BOREAS 試験で得られた顕著な結果が裏付けられたことに、私たちは大いに勇気づけられています。これらの結果は、2 型炎症が重要な役割を果たす全身の消耗衰弱を伴う慢性炎症性疾患がまた一つ明らかになったと同時に、2 型炎症に対してデュピクセント®が効果を発揮することを明らかにしたものです。私たちはデータを FDA に速やかに提出する予定です」

NOTUS 試験では、40～85 歳の現喫煙者または元喫煙者である 935 名を対象にデュピクセント®(n=470)またはプラセボ(n=465)を標準治療の吸入薬の最大用量に追加投与しました。デュピクセント®群とプラセボ群との比較で、次の結果が得られました。

- 試験開始後 52 週間における中等度または重度の増悪の年間発現率(主要評価項目)が 34%低下しました(p=0.0002)。
- 重要な副次評価項目は、ベースラインから 12 週後および 52 週後までの呼吸機能の改善度で、12 週後の改善度はデュピクセント®群は 139 mL、プラセボ群は 57 mL でした(p=0.0001)。
デュピクセント®群のプラセボ群に対する改善効果は 52 週後(デュピクセント®群 115 mL、プラセボ群 54 mL、p=0.0182)まで持続しました。

安全性の評価結果は、これまでにデュピクセント®が承認された適応症において確認されている安全性プロファイルと概ね一致しました。有害事象の発現率は、デュピクセント®群は 67%、プラセボ群は 66%でした。デュピクセント®群の方がプラセボ群より発現率が高かった有害事象(デュピクセント®における発現率が 5%以上で、プラセボ群より 1%以上高い有害事象)は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)(デュピクセント®群 9.4%、プラセボ群 8.2%)、鼻咽頭炎(デュピクセント®群 6.2%、プラセボ群 5.2%)、頭痛(デュピクセント®群 7.5%、プラセボ群 6.5%)でした。プラセボ群の方がデュピクセント®群より発現率が高かった有害事象は、COPD(プラセボ群 7.8%、デュピクセント®群 4.9%)でした。死亡に至った有害事象の発現率は、デュピクセント®群では 2.6%、プラセボ群では 1.5%でした。

NOTUS 試験の詳細な結果は、今後の学会で発表する予定です。

一方、1 件目の第 III 相試験である BOREAS 試験の結果は次の通りです。

NOTUS 試験の有効性の結果は、先に BOREAS 試験で発表された結果と同様でした。

- 試験開始後 52 週間における中等度または重度の増悪の発現数(主要評価項目)が 30%低下しました(p=0.0005)。
- ベースラインから 12 週後までの呼吸機能の改善度はデュピクセント®群は 160 mL、プラセボ群は 77 mL(p<0.0001)でした。
デュピクセント®群のプラセボ群に対する改善効果は 52 週後まで持続しました(p=0.0003)。

また、NOTUS 試験における安全性の結果は、BOREAS 試験で発表された結果と同様でした。

有害事象の発現率は、デュピクセント®群は 77%、プラセボ群は 76%でした。デュピクセント®群の方がプラセボ群より発現率が高かった有害事象は、頭痛(デュピクセント®群 8.1%、プラセボ群 6.8%)、下痢(デュピクセント®群 5.3%、プラセボ群 3.6%)、背部痛(デュピクセント®群 5.1%、プラセボ群 3.4%)でした。プラセボ群の方がデュピクセント®群より発現率が高かった有害事象は、上気道感染(プラセボ群 9.8%、デュピクセント®群 7.9%)、高血圧(プラセボ群 6.0%、デュピクセント®群 3.6%)および新型コロナウイルス感染症(COVID-19)(プラセボ群 5.7%、デュピクセント®群 4.1%)でした。死亡に至った有害事象の発現率は、デュピクセント®群では 1.5%、プラセボ群では 1.7%でした。

欧州医薬品庁(EMA)は、BOREAS 試験の結果に基づきサノフィとリジェネロンが提出した 2 型炎症を呈するコントロール不良の COPD の治療薬としてのデュピクセント®の適応追加申請を審査中です。EMA 以外の世界各地の規制当局との協議は、現在進行中です。

COPD におけるデュピクセント®の安全性と有効性は現在、臨床試験で検討中であり、いずれの規制当局においても評価は実施されていません。

COPD について

COPD は、世界の死因の第 3 位を占める疾患で、肺に損傷が起こり、呼吸機能の低下を進行させる、生命を脅かす呼吸器疾患です。COPD の症状には、長引く咳や息切れ、痰の過剰な分泌があり、日常生活動作に制限が生じるだけでなく、不安やうつ病、睡眠障害を伴うこともあります。COPD はステロイドの全身投与が必要な急性増悪を繰り返し、入院治療や死に至ることもある疾患で、健康面・経済面ともに大きな負担となります。喫煙や有害な微粒子への曝露は COPD の重要な危険因子ですが、禁煙をしていても COPD を発症したり、病状が持続することがあります。米国だけでも約 30 万人の患者さんが、2 型炎症を呈するコントロール不良の COPD に苦しんでいます。

デュピクセント®の COPD における第 III 相臨床試験プログラムについて

NOTUS 試験と BOREAS 試験は、同様の試験計画で行う無作為化第 III 相二重盲検プラセボ対照試験で、中等症から重症の COPD を有する現喫煙者または元喫煙者におけるデュピクセント®の有効性と安全性を評価しています。NOTUS 試験は 40~85 歳、BOREAS 試験は 40~80 歳の患者を対象としました。NOTUS 試験と BOREAS 試験では、2 型炎症の所見(好酸球数が 300/ μ L 以上)を呈する合計 1,874 名の患者を登録しました。喘息と診断された患者や、喘息の病歴のある患者は、試験対象から除外しました。

両試験とも、患者は 52 週間の試験期間中、吸入ステロイド(ICS)および長時間作用性 β 刺激薬、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬の 3 剤併用療法に加え、デュピクセント®またはプラセボの隔週投与を受けました。ステロイドが禁忌の患者さんについては、長時間作用性 β 刺激薬と長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬による 2 剤併用療法を行いました。

両試験の主要評価項目は、中等度または重度の COPD 増悪の年間発現率としました。中等度の増悪とは、ステロイドおよび/または抗生物質の全身投与が必要となる状態と定義しました。重度の増悪とは、入院が必要な増悪、救急外来または集中治療室での 1 日以上経過観察が必要となった増悪、死亡に至った増悪と定義しました。重要な副次評価項目は、ベースラインから 12 週後および 52 週後までの呼吸機能(気管支拡張薬投与前の FEV₁)の変化としました。

BOREAS 試験のデータは、*The New England Journal of Medicine* 誌に[掲載](#)されました。

サノフィとリジェネロンの COPD 臨床研究プログラムについて

サノフィとリジェネロンは、デュピクセント®と itepekimab といういずれもファースト・イン・クラスとなりうる生物学的製剤を用い、各種タイプの炎症が COPD の進行に果たす役割を検討し、COPD の治療パラダイムに変革をもたらすことを目標に研究を進めています。

デュピクセント®は、インターロイキン 4(IL-4)とインターロイキン 13(IL-13)のシグナル伝達を阻害する薬剤で、本プログラムでは 2 型炎症を呈する患者を対象に評価しています。itepekimab は、COPD で生じる幅広い炎症を誘導し、増幅するインターロイキン 33(IL-33)に結合し阻害する、完全ヒトモノクローナル抗体です。これらのプログラムでは合計 4 件の第 III 相試験を実施中で、これら試験は他に治療選択肢がない COPD 患者を対象とした、次世代治療薬に関する情報を得られるよう計画されています。

itepekimab は現在、臨床開発段階にあり、その安全性と有効性は、いかなる規制当局の十分な評価を受けてはいません。

デュピクセント®について

デュピクセント®は、インターロイキン 4 およびインターロイキン 13 (IL-4 および IL-13)の経路のシグナル伝達を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体製剤で、免疫抑制剤ではありません。デュピクセント®の第 III 相臨床試験における開発プログラムは、高い臨床効果と 2 型炎症の軽減を示しています。このことから、IL-4 と IL-13 が、2 型炎症が原因となる複数の 2 型炎症性疾患併発に大きく関与しており、主要な役割を果たしていることが立証されています。これらの疾患には、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、結節性痒疹などのデュピクセント®の承認された疾患や、特発性の慢性蕁麻疹など開発中の疾患も含まれています。

デュピクセント®は、重症度や年代などの適応はさまざまですが、1 カ国以上でアトピー性皮膚炎や気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、結節性痒疹を適応症として承認されています。デュピクセント®は、欧州、米国、日本を含む 60 カ国以上の国々で上記適応症の 1 つ以上で承認されており、世界で 75 万人以上の患者さんが本剤の投与を受けています。

デュピルマブの開発プログラム

デュピルマブは、サノフィとリジェネロン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。現在までに、デュピルマブは 2 型炎症に関わる各種の慢性疾患を対象とした 60 件以上の臨床試験を実施し、1 万名以上の患者を対象に検討が行われています。

既に承認された適応症に加え、サノフィとリジェネロンは、2 型炎症やその他のアレルギーにより生じる様々な疾患を対象に、デュピルマブの第 III 相臨床試験を行っており、特発性の慢性蕁麻疹、原因不明の慢性そう痒、2 型炎症を呈する慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、水疱性類天疱瘡などを対象とした開発を行っています。これらの疾患に対する本剤の使用は試験段階であり、これら疾患における本剤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。

リジェネロンについて

リジェネロン (NASDAQ: REGN) は、重篤な疾患をもつ患者さんの生活や人生を大きく変える治療薬の創薬、開発、事業化に取り組むバイオ医薬品企業です。医者であり、科学者でもある創設者が、35 年以上にわたり率いてきた企業であるリジェネロンは、科学から医薬品を生み出す独自の能力を培ってきました。その結果として、多くの新薬が世界中の規制当局による承認に至っており、開発中の医薬品候補も多数にのぼります。候補品のほぼすべてはリジェネロンの自社研究所で創薬・開発されました。リジェネロン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、血液疾患、感染症および希少疾患の患者さんのアンメットニーズに応えることを目的としています。

リジェネロンは、独自の遺伝子改変技術を利用したヒト化マウスを用いて治療用に最適化された完全ヒト型抗体や二重特異性抗体を作製する VelocImmune®などの VelociSuite®技術や、世界最大級の遺伝子解析施設であるリジェネロン遺伝学センターなど、さまざまな意欲的研究活動に取り組み、従来の医薬品開発プロセスの加速と改善を推進しています。

詳しくは www.regeneron.co.jp あるいは [LinkedIn](#) をご覧ください。

サノフィについて

サノフィは、人々の暮らしをより良くするため、科学のもたらす奇跡を追求する、というゆるぎない使命を原動力に進み続ける革新的でグローバルなヘルスケア企業です。約 100 カ国の社員は、医療を変革し、不可能を可能に変えるため、日々研鑽に努めています。私たちは、社会的責任と持続可能性を企業の本質とし、画期的な医薬品や生命を守るワクチンを開発し、世界何百万もの人々に届けていきます。

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。

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、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、製品が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、知的財産に関連するリスクおよび知的財産に関して将来に生じる訴訟、当該の訴訟の最終結果に付随するリスク、経済情勢や市場状況の変化、パンデミックをはじめとする世界規模の危機が当社、顧客、サプライヤー、ベンダーその他のビジネスパートナーに及ぼす影響、これらのうちのいずれかの財務状況、および当社の従業員、世界経済全体に及ぼす影響などがあり、またそのようなリスクと不確実性には、サノフィの 2022 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。

リジェネロンの今後の見通しに関する記述

当プレスリリースには、Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (「リジェネロン」)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®(デュピルマブ)および itepekimab をはじめとするリジェネロンの医薬品およびリジェネロンおよび/または提携先または提携先が現在進行中または計画中の製品候補(「リジェネロンの製品候補」)に関する研究・臨床プログラムの性質・時期・成功可能性・治療適応; リジェネロンの製品候補(慢性閉塞性肺疾患(COPD)治療薬として開発中の itepekimab)および上市済み製品の新たな適応症(デュピクセント®の 2 型炎症を呈する慢性閉塞性肺疾患のほか、小児の好酸球性食道炎、慢性特発性蕁麻疹、原因不明の慢性そう痒、水疱性類天疱瘡およびその他の疾患)の治療薬としての使用等の承認および上市の可能性、時期および範囲; リジェネロンの製品(デュピクセント®(デュピルマブ)および itepekimab 等)および製品候補の使用、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、本プレスリリースで示す参考文献として示した試験を含む各種試験(リジェネロンが実施する試験、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)がリジェネロンの製品と製品候補に及ぼす影響; リジェネロンの提携先、ライセンス先、サプライヤー、またはその他のサードパーティ企業がリジェネロンの製品および製品候補の充填、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; リジェネロンが多数の製品及び製品候補のサプライチェーンを管理する能力; 臨床試験におけるリジェネロンの製品(デュピクセント等)および製品候補(itepekimab 等)の投与に伴う重篤な合併症や副作用をはじめとする、リジェネロンの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; 政府の規制・管理当局の決定によるリジェネロン製品および製品候補の開発または商品化の遅れ; リジェネロンの製品、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; 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リジェネロンの製品の採用および償還; 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; 競合他社の製品および製品候補がリジェネロンの製品および製品候補より優れるか費用効率が低い可能性; リジェネロンおよび/または提携先またはライセンス先が実施する研究開発プログラムの結果が他の試験で再現される範囲、および/または製品候補が臨床試験、申請または承認に至る範囲; 予期外の経費; 製品の開発、製造および販売コスト; リジェネロン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; リジェネロンとサノフィまたはバイエル(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が中断または終了する可能性; (COVID-19 パンデミックのような)集団発生、地域的流行またはパンデミックなどの公衆衛生上の課題がリジェネロンの事業に及ぼす影響; 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(EYLEA® (afibercept) Injection および REGEN-COV® (casirivimab および mdevimab))に関する特許訴訟およびその他の関連する訴訟手続を含む)に関連するリスク、リジェネロンおよび/またはリジェネロンの事業に関連するその他の訴訟および訴訟手続、政府による調査、これらの手続および調査の最終結果、およびこれらのうちのいずれかがリジェネロンの事業、予測、業績および財務状態に及ぼす影響があり、上記および上記以外の重要なリスクに関する詳細は、リジェネロンが米国での証券取引委員会に提出した 2022 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 2023 年 9 月 30 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、リジェネロン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。リジェネロンは、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(公的であるなしにかかわらず)更新する義務を負うものではありません。

リジェネロンは、リジェネロンのメディア・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リジェネロンに関する重要な情報を公表しています。リジェネロンに関する財務情報およびその他の情報は、リジェネロンのメディア・投資家向けウェブサイト (<https://investor.regeneron.com>) および LinkedIn のリジェネロンのページ (<https://www.linkedin.com/company/regeneron-pharmaceuticals>) に公開しています。