



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9月16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、9月26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は、日本においても製造販売承認申請を行っています。本資料の内容は日本での承認内容とは異なる場合があります。

サノフィとRegeneron社、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において肯定的な試験結果を発表

第26回欧州皮膚科性病学会議(EADV)のレイトブレーキング口頭演題にて 第Ⅲ相CAFÉ試験の成績を報告

フランス・パリおよびニューヨーク州タリータウン - 2017年9月16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、dupilumabの第Ⅲ相CAFÉ試験(免疫抑制剤シクロスポリンA(CSA)による治療では十分なコントロールが行えない、またはCSAに対する忍容性が低い、あるいはCSAによる治療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を対象とした試験における肯定的な結果を発表しました¹。同試験では、dupilumabとステロイド外用薬(TCS)との併用で全般的な疾患重症度、皮膚の改善、かゆみ、および患者が報告したQOLの各指標において、有意な改善がみられました。CSAは、欧州の多くの国と日本でアトピー性皮膚炎の治療薬として承認されていますが、米国ではこの適応症では承認されていません。試験結果は、スイス・ジュネーブで開催した欧州皮膚科性病学会議(EADV)にて発表されました。

本試験の主要評価項目は、アトピー性皮膚炎の病変の範囲と重症度を示す尺度であるEczema Area and Severity Index(EASI)スコアが、16週時点においてベースラインから75%以上の改善(EASI-75)を達成した患者の割合としました。このEASI-75を達成した患者の割合は、dupilumabの毎週投与とTCSを併用した患者(以下、「dupilumab 毎週投与+TCS群」とする)では59%、dupilumabの隔週投与とTCSを併用した患者(以下、「dupilumab 隔週投与+TCS群」とする)では63%であったのに対し、プラセボとTCSを併用した患者(以下、「プラセボ+TCS群」とする)では30%でした(いずれもプラセボ群と比較:p<0.0001)。

副次評価項目である16週時点のEASIスコアのベースラインからの平均変化率は、dupilumab 毎週投与+TCS群では78%、dupilumab 隔週投与+TCS群では80%であったのに対し、プラセボ+TCS群では47%でした(いずれもプラセボ群と比較:p<0.0001)。

ユトレヒト大学メディカルセンター国立アトピー性皮膚炎センターの皮膚科医のDr. Marjolein De Bruin-Wellerは次のように述べています。「中等症から重症のアトピー性皮膚炎の患者さんには、CSAに対する忍容性が低いか効果が得られないために投与を中止する場合や、併存疾患や併用禁忌薬剤のためCSAを投与できない場合があります。CAFÉ試験では、dupilumabとTCSとの併用で、病変、かゆみ、QOL指標を含む総合的な疾患重症度指標と、不安や抑うつ症状において有意な改善が認められました。本試験で認められた安全性プロファイルは、中等症から重症のアトピー性皮膚炎を対象としてこれまでに行った3つのdupilumabの第Ⅲ相臨床試験結果と同様でした」

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



CAFÉ 試験における他の副次評価項目には、アトピー性皮膚炎による持続的なかゆみ、QOL、不安や抑うつ症状に対する dupilumab の影響を評価する指標も含まれます。これら副次評価項目の 16 週時点での結果は次の通りです。

- そう痒数値評価スケール(NRS)を用いた、患者が報告したかゆみの強度のベースラインからの平均改善率は、dupilumab 毎週投与+TCS 群では 52%、dupilumab 隔週投与+TCS 群では 54%であったのに対し、プラセボ+TCS 群では 25%でした(いずれもプラセボ群と比較:p<0.0001)。
- 皮膚の状態が生活に与える影響に関する質問票である DLQI を用いた QOL 指標のスコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した患者の割合は、dupilumab 毎週投与+TCS 群では 78%、dupilumab 隔週投与+TCS 群では 88%であったのに対し、プラセボ+TCS 群では 44%でした(いずれもプラセボ群と比較:p<0.0001)。
- 患者による湿疹評価である POEM を用いた疾患の重症度スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した患者の割合は、dupilumab 毎週投与+TCS 群では 76%、dupilumab 隔週投与+TCS 群では 83%であったのに対し、プラセボ+TCS 群では 42%でした(いずれもプラセボ群と比較:p<0.0001)。

本試験では、新たな有害事象は報告されませんでした。また有害事象が報告された患者の割合は各投与群で同程度でした。結膜炎の発現率は dupilumab と TCS を併用した群で高く、dupilumab 毎週投与+TCS 群では 16%、dupilumab 隔週投与+TCS 群では 28%であったのに対し、プラセボ+TCS 群では 11%でした。注射部位反応は、dupilumab 毎週投与+TCS 群では 11%、dupilumab 隔週投与+TCS 群では 4%であったのに対し、プラセボ+TCS 群では 5%でした。皮膚感染は、dupilumab 毎週投与+TCS 群では 4%、dupilumab 隔週投与+TCS 群では 2%であったのに対し、プラセボ+TCS 群では 8%でした。

16 週間の本試験には、欧州で合計 325 名の患者が、dupilumab 300 mg 毎週投与+TCS 群、dupilumab 300 mg 隔週投与+TCS 群、またはプラセボ+TCS 群のいずれかに無作為に割り付けられました。

以上

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^{2,3}。サノフィとRegeneron社は、中等症から重症のアトピー性皮膚炎以外にも、コントロール不良の持続性喘息(第Ⅲ相)、鼻茸(第Ⅲ相)および好酸球性食道炎(第Ⅱ相)などの疾患を対象にdupilumabの臨床開発プログラムを実施しています。これらの疾患に対する本剤の使用は臨床試験段階であり、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おりません。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。

2017 年 3 月、米国食品医薬品局(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の成人患者に対する治療薬として承認しました⁴。dupilumab は初回投与(600mg)の後、隔週で 300mg を投与する皮下注射剤です。欧州委員会(EC)は、2017 年 7 月 21 日の医薬品委員会(CHMP)による dupilumab への肯定的見解に基づき、EUにおける dupilumab の医薬品販売承認申請(MAA)に関する最終決定を下す見込みです。

アトピー性皮膚炎について

アトピー性皮膚炎は、湿疹性疾患の一種で、発疹をはじめとする慢性的な炎症症状が主に現れます^{5,6,7,8}。中等症から重症のアトピー性皮膚炎は、発疹を特徴とし、持続する激しい難治性のかゆみ、皮膚の乾燥、亀裂、紅斑、^{かひ}痂皮と毛細血管出血を伴うことがあります⁹。かゆみは、アトピー性皮膚炎の患者さんにとって最も大きな負担となり、体力を消耗させることもあります¹⁰。また、中等症から重症のアトピー性皮膚炎の皮膚病



変、強いそう痒、QOL に影響を及ぼす睡眠障害、不安や抑うつなどの症状は患者にとって大きな負担となります^{10,11}。

サノフィについて

サノフィは、グローバルヘルスケアリーダーとして、患者さんのニーズにフォーカスした医療ソリューションの創出・研究開発・販売を行っています。5 つのグローバルビジネスユニット(糖尿病および循環器、ジェネラルメディスンおよび新興市場、サノフィジェンザイム、サノフィパストツール、コンシューマー・ヘルスケア)で組織され、パリ(EURONEXT:[SAN](#))およびニューヨーク(NYSE:[SNY](#))に上場しています。

サノフィジェンザイムは、診断と治療が難しいことが多い消耗性疾患に対するスペシャルティ医薬品の開発に取り組み、患者さんやご家族に希望をお届けしています。

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。



-
- 1 de Bruin-Weller et al. Dupilumab in adult patients with atopic dermatitis and history of inadequate response, intolerance to, or medically inadvisable for cyclosporine A: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (Liberty AD CAFÉ), EADV 2017, Geneva, Switzerland, September 13-17, 2017.
 - 2 Dupixent Summary of Product Characteristics.
 - 3 Simpson et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *NEJM*, vol. 375, pp. 2335-2348, 2016.
 - 4 Dupixent Prescribing Information 2017. https://www.regeneron.com/sites/default/files/Dupixent_FPI.pdf. Accessed August 2017.
 - 5 Eichenfield et al. Guidelines of Care for Atopic Dermatitis. *AAD* 2014, pp. 118.
 - 6 Guideline to treatment, European Dermatology Forum. <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=36:guideline-treatment-of-atopic-eczema-atopic-dermatitis>. Accessed December 23, 2016.
 - 7 Gelmetti and Wolleberg, *BJD* 2014, Atopic dermatitis- all you can do from the outside. Page 19.
 - 8 National Institutes of Health (NIH). Handout on Health: Atopic Dermatitis (A type of eczema) 2013. http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Atopic_Dermatitis/default.asp. Accessed October 31, 2016.
 - 9 Mount Sinai. Patient Care Atopic Dermatitis. Available at: <http://www.mountsinai.org/patient-care/health-library/diseases-and-conditions/atopic-dermatitis#risk>. Accessed August 2017.
 - 10 Zuberbier T et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* vol. 118, pp. 226-232, 2006.
 - 11 Torrelo A et al. Atopic dermatitis: impact on quality of life and patients' attitudes toward its management. *Eur J Dermatol* vol. 22(1), pp. 97-105, 2012.