

本資料は、サノフィ(フランス・パリ)が2021年6月11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、6月18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。

2021年6月18日

ファースト・イン・クラスのC1s阻害薬として開発中のsutimlimab： 重篤な慢性自己免疫性溶血性貧血である寒冷凝集素症の 初の治療薬として承認される可能性をさらに高める 新たなピボタル試験データをEHA 2021で発表

- 第III相CADENZA試験において、主要評価項目として検討した複合評価項目が有意な差をもって達成されました。副次評価項目についても、臨床的に意義ある結果が認められました。
- sutimlimabは治療開始後1週間以内に補体古典経路におけるC1複合体(C1)の活性化による溶血を抑制し、試験期間を通じて効果が持続することを示すさらなるエビデンスが得られました。

パリ – 2021年6月11日 – 第26回欧州血液学会議(EHA 2021)の口頭発表において、直近(過去6か月間)に輸血を受けていない寒冷凝集素症(CAD)の患者を対象としたsutimlimabのピボタル第III相二重盲検プラセボ対照試験であるCADENZA試験のパートAの結果が報告されました。本試験結果より、sutimlimabの投与開始後1週間以内にCAD患者さんにおけるC1活性化による溶血が抑制され、効果が持続すること、またプラセボ群との比較でヘモグロビン濃度と疲労に関して臨床的に有意な改善が試験期間を通じて持続することが明らかにされました。

本試験の責任医師であり学会発表の著者の一人でもあるデュースブルク・エッセン大学病院(ドイツ)血液内科・幹細胞移植科のアレキサンダー・ロス教授(Professor Alexander Röth, M.D.)は次のように述べています。「寒冷凝集素症は、免疫系が誤って正常な赤血球を破壊してしまう疾患です。患者さんは慢性的な溶血状態に至り、重度の貧血、著しい疲労が現れるほか、急性の溶血発作が現れることがあります。CADENZA試験で得られた肯定的なエビデンスは、溶血が有意に改善し、貧血と疲労に関する重要な評価項目に意義ある改善がみられることを示しています」

CADENZA試験は、CAD治療薬としてsutimlimabを検討したピボタル第III相試験としては2件目の試験です。主要有効性評価項目は、(1)ヘモグロビン濃度の1.5g/dL以上の上昇(第23、25および26週の測定値の平均をベースラインと比較)、(2)第5～26週に輸血が不要であること、および(3)第5～26週に試験実施計画書で規定した治療以外のCAD関連治療が不要であることを全て満たした患者の割合としました。有効性の副次的評価項目は、CADの経過評価に用いられる主な指標とし、ヘモグロビン、ビリルビン、乳酸脱水素酵素(LDH)、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)疲労スコア(疲労によるQOLの影響を評価する指標)を用いたQOLへの影響を検討しました。

サノフィの希少疾患・希少血液疾患開発ヘッドのカレン・ノーブ(Karin Knobe, M.D., Ph.D.)は、次のように述べています。「CADENZA試験の結果と、2019年に米国血液学会のレイト・ブレイキング・アブストラクト・セッションで発表された第III相CARDINAL試験のデータに基づき、欧州医薬品庁への承認申請を行う予定です。これらの試験は、sutimlimabがCAD患者さんに意義のある改善をもたら

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



す可能性を示しています。現在までに得ている強固な臨床エビデンスより、sutimlimabは溶血を有意に抑制し、CADの新治療薬として重要な薬剤となる可能性があることが明らかにされています」

EHA 2021で発表されたCADENZA第III相試験データ(パートAの最終結果)

CADENZA試験は、直近の輸血歴がない(試験参加前の6ヵ月間に輸血を受けていない)CAD患者におけるsutimlimabの有効性と安全性を検討する目的で行われた第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験です。対象患者を1:1の割合で無作為化し、体重のカテゴリ別に設定した用量(6.5gまたは7.5g)でsutimlimabを投与する群とプラセボ群に割りつけ、各群に対して第0日、第7日、その後は隔週での静脈内投与を第26週まで継続しました。試験のパートBである非盲検試験は現在実施中で、試験に参加した全てのCAD患者を対象にsutimlimabの長期安全性と効果の持続性を検討しています。

試験には42名の患者(平均年齢66.7歳)が参加し、sutimlimab(n=22)またはプラセボ(n=20)の投与を受けました。sutimlimab群では19名(86%)、プラセボ群では20名(100%)がパートAを完了し、パートBに入りました。sutimlimab群の3名(14%)は、有害事象のためにパートAを中止しました。

有効性と安全性のデータ:

- sutimlimab群の患者の73%(n=16)が主要評価項目として検討した複合エンドポイント基準評価時点(第23、25および26週の平均値)のヘモグロビン濃度がベースラインとの比較で1.5 g/dL以上の上昇第5~26週に輸血が不要かつ第5~26週に治験実施計画書で規定した治療以外のCAD関連治療が不要)を達成したのに対し、プラセボ群で複合エンドポイント基準を満たした患者の割合は15%(n=3)でした(オッズ比=15.9、95% CI: 2.9~88.0、 $p<0.001$)。
- 本試験結果より、sutimlimabはベースラインから治療評価時点(第26週)までの期間中に平均ヘモグロビン濃度の持続的な上昇をもたらし、プラセボ群との最小二乗平均値の差は2.6g/dLと統計学的有意差を示しました($p<0.001$; 95% CI: 1.8~3.4)。ヘモグロビンの改善は速やかに認められ、ベースラインからの上昇度の最小二乗平均値は、第1週時点で1g/dL以上、第3週時点で2g/dL以上でした。群全体での平均ヘモグロビン濃度は第3週から治療評価時点まで11g/dLを越える値で維持され、治療期間の終了時点まで効果が持続することが示されました。
- FACIT疲労スコアの平均値は、sutimlimab群は10.8ポイント、プラセボ群は1.9ポイントと統計学的に有意な改善を示し、群間差の最小二乗平均値は8.9ポイントでした($p<0.001$; 95% CI: 4.0~13.9)。FACIT疲労スコアの5ポイント以上の改善は、臨床重要な変化であることを示唆しています¹。
- 溶血の重要なマーカーであるビリルビン濃度のベースラインから治療評価時点までの平均変化量は、sutimlimab群は-22.1 μ mol/L、プラセボ群は-1.8 μ mol/Lとsutimlimab群で大幅な低下を認めました。sutimlimab群では平均ビリルビン濃度の正常化(正常値上限の20.5 μ mol/L未満まで低下)が1~3週以内にみられ、第26週時点まで正常値上限未満で持続しました。
- 別の溶血マーカーであるLDHについても、ベースラインから治療評価時点までの変化量は、sutimlimab群は-150.8U/L、プラセボ群は+7.6U/Lとsutimlimab群で意義ある改善が認められました。
- 治療下で発現した有害事象(TEAE)が1件以上認められた患者は、sutimlimab群では21名(95.5%)、プラセボ群は20名(100%)でした。
- sutimlimab群の3名(13.6%)に治療下で発現した重篤な有害事象(TEAE)が1件



以上現れ(合計4件)、このうち1件(糖尿病の既往のある患者における大脳静脈血栓症)は治療責任医師がsutimlimabとの因果関係があると判定しました。プラセボ群の1名(5%)に3件のTESAEが認められました。

- sutimlimab群の方がプラセボ群より高頻度でみられた有害事象(発生例数の差が3名以上の有害事象)は、頭痛(23%vs.10%)、高血圧(23%vs.0%)、鼻炎(18%vs.0%)、レイノー現象(18%vs.0%)、先端チアノーゼ(14%vs.0%)でした。死亡や髄膜炎菌感染の報告はありませんでした。

寒冷凝集素症(CAD)について

寒冷凝集素症(CAD)は、まれな慢性溶血性貧血であり、古典的補体経路と呼ばれる体の免疫系の一部が活性化され、正常な赤血球を誤って攻撃して破壊する(溶血と呼ばれます)疾患です。CAD患者さんには慢性的な著しい疲労があり、溶血性発作や合併症が現れ、血栓塞栓性イベントや若年死のリスクが上昇します^{2,3,4}。現在、CADを適応症として承認されている医薬品はありません。

CARDINAL第III相試験について

CARDINAL試験は、CADの治療薬候補としてsutimlimabを検討した2件のピボタル第III相試験のうちの最初に行われた試験です。CARDINAL試験は、直近の輸血歴を有する成人CAD患者を対象にsutimlimabの有効性と安全性を検討する目的で行われたピボタル第III相非盲検単群試験です。CARDINAL試験のデータは、2019年12月に第61回米国血液学会議のレイト・ブレイキング・アブストラクト・セッションにおいて発表され、このデータは米国食品医薬品局(FDA)への生物学的製剤承認申請(BLA)のメインデータとなります。

sutimlimabについて

sutimlimabは、自然免疫系の一部である古典的補体経路におけるC1sを選択的に標的とするよう設計されたヒト化モノクローナル抗体です。sutimlimabはC1sを阻害することで、古典的補体経路の活性化を妨げ、CAD患者さんのC1活性化による溶血を阻止し、正常な赤血球の破壊を防止することを目的としています。sutimlimabは、補体の古典経路における上流プロセスであるC1sを選択的に阻害する一方で、補体のレクチン経路や第二経路を阻止しません。

sutimlimabは、米国食品医薬品局(FDA)よりBreakthrough Therapy(画期的治療薬)の指定を受けており、FDA、欧州医薬品庁(EMA)と日本の厚生労働省よりオーファンドラッグの指定を受けています。Sutimlimab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も受けてはいません。サノフィは、2021年下半期に米国FDAに対して生物学的製剤承認申請を再提出する予定です。

参考文献等

1. Hill Q, et al. Important Change in FACIT-Fatigue Score for Patients with Cold Agglutinin Disease: An Analysis Using the Phase 3 CARDINAL and CADENZA Studies. *Poster presentation European Hematology Association Congress July 2021*
2. Broome C, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: A 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;00:1–8.
3. Quentin A. Hill, Rajeshwari Punekar, Jaime Morales Arias, Catherine M Broome, Jun Su; Mortality Among Patients with Cold Agglutinin Disease in the United States: An Electronic Health Record (EHR)-Based Analysis. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 4790.
4. Lauren C. Bylsma, Anne Gulbech Ording, Adam Rosenthal, Buket Öztürk, Jon P. Fryzek, Jaime Morales



Arias, Alexander Röth, Sigbjørn Berentsen; Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv* 2019; 3 (20): 2980–2985.

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。

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、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、不安定な経済・市場情勢、コスト削減イニシアチブとその後の変更の影響、COVID-19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、これらのいずれかにCOVID-19が影響を及ぼした場合には、当社にも悪影響が生じる可能性があります。状況は急速に変化しており、現時点では把握していない影響が生じるおそれや、既に確認されているリスクがさらに悪化するおそれがあります。またそのようなリスクと不確実性には、サノフィの2020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。