

本資料は、サノフィ(フランス・パリ)が2024年12月7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・編集し、12月19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。

本資料は、報道関係者を対象としています。医療現場や一般の方々を対象とした医学的な情報提供や、プロモーションが目的のものではありません。なお、これらの資料は配信時当初の情報が掲載されており、最新の情報が反映されているとは限らないことをご了承ください。

2024年12月19日

米国血液学会議(ASH): rilzabrutinib、免疫性血小板減少症における第III相試験でBTK阻害剤として初めて臨床的有益性を示す

- 第III相試験のピボタルデータより、rilzabrutinibが持続性または慢性の免疫性血小板減少症(ITP)の患者において速やかに持続的な血小板反応をもたらし、出血とレスキュー治療の減少や、身体的疲労の指標を含むITP-PAQスコアの評価項目を改善することが示されました。
- 試験では、rilzabrutinibの安全性と有効性が検討され、ITPに対する初のブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤となる可能性を示しています。
- rilzabrutinibは現在、米国とEUの規制当局において審査中です。

パリ、2024年12月7日— まれな免疫介在性疾患である持続性または慢性の免疫性血小板減少症(ITP)の成人患者を対象に行ったrilzabrutinibの第III相LUNA 3試験で肯定的な結果が得られ、可逆的共有結合型経口BTK阻害剤である本剤のITPに対するファースト・イン・クラスの治療薬となる可能性がさらに高まりました。血小板反応が得られた患者さんの割合は、rilzabrutinib投与例では65%(n=86)であったのに対し、プラセボ投与例では33%(n=23)でした。本試験で主要評価項目を達成し、持続的な血小板反応が得られた患者さんの割合はrilzabrutinib群では23%、プラセボ群では0%でした($p<0.0001$)。また出血の減少、血小板反応が得られた週数、レスキュー治療の実施状況や、身体的疲労やQOLの評価項目などの主な副次評価項目も達成しました。

試験結果は、2024年12月7～10日にサンディエゴで開催中の第66回米国血液学会議(ASH 2024)において発表されました。

デビッド・クッター(David Kuter, MD)

マサチューセッツ総合病院 臨床血液学部長、ハーバード大学医学部教授、試験報告書の著者
「標準治療薬に対する忍容性が低い、もしくは、効果が得られない免疫性血小板減少症の患者さんは、コントロール不良な出血リスクがあり、ステロイドをはじめとする治療薬の副作用に苦しんでいます。こうした患者さんの多くは、重度の疲労に苦しみ、QOLが低下しています。今回、LUNA 3試験に参加された患者さんにおいて高い治療効果がみられ、血小板数、身体的疲労の指標を含むITP-PAQスコア、出血頻度などに臨床的意義のある持続的な改善がみられ、良好な安全性プロファイルが確認できたことには勇気づけられました」

LUNA 3試験では、持続性または慢性のITPがみられ、血小板数がきわめて低い(中央値15,000/ μ L)成人患者が最長で24週間にわたりrilzabrutinibの1回400mg 1日2回経口投与(n=133)もしくはプラセボの経口投与(n=69)を受けた後、28週間の非盲検治療を受け、下記の結果が得られました。

- 血小板反応(血小板数が50,000/ μ L以上まで増加するか、ベースライン値より2倍以上増加し30,000/ μ L以上50,000/ μ L未満となる場合のいずれかと定義)がみられた患者さんの割合は、rilzabrutinib投与例では65%(n=86)、プラセボ投与例では33%(n=23)でした。
- 主要評価項目として検討した持続的な血小板反応(24週間の盲検投与期間中にレスキュー薬の投与がなく、後半12週間の8週以上で血小板数が50,000/ μ L以上)を達成した患者さんの割合は、rilzabrutinib投与例では23%(n=31)であったのに対し、プラセボ投与例では0%でした($p < 0.0001$)。
- 二重盲検期と非盲検投与期をあわせて検討したところ、二重盲検期にrilzabrutinibの投与を受けた患者さんの29%(n=38)がデータカットオフ時点で持続的な血小板反応を達成していました。データカットオフ以降の結果については、解析が完了していません。
- rilzabrutinibとプラセボの比較で出血(Immune Thrombocytopenic Purpura Bleeding Score,免疫性血小板減少症出血スコアで評価)に有意な改善がみられ、ベースラインから第25週までの変化の平均値(SE)は、rilzabrutinib群は-0.04 (0.02)、プラセボ群は0.05 (0.02)でした($p = 0.0006$)。
- 血小板反応の達成率は、rilzabrutinib群がプラセボ群の約3倍で(ハザード比=3.1 [95%信頼区間: 1.9 - 4.9]; $p < 0.0001$)、血小板反応を達成するまでの期間の中央値はrilzabrutinib群は36日、プラセボ群では未達成でした。rilzabrutinibの奏効例のみの検討では、この期間は15日でした。
- rilzabrutinibはプラセボとの比較で、レスキュー治療の実施率が52%低減しました($p = 0.0007$)。
- 身体的疲労(ITP患者評価質問票(ITP-PAQ)のItem 10のスコアに基づく疲労スコア)に統計学的に有意で臨床的意義のある改善がみられ、第13週時点のベースラインからの変化の最小二乗(LS)平均は、rilzabrutinib群で8.0、プラセボ群で-0.1でした(LS平均の差は8.1, $p = 0.01$)。上記の疲労スコアの改善は第25週まで持続し、この効果は持続的な血小板反応がみられなかった患者にも認められました。この疲労スコアの改善に伴い、他のITP-PAQスコアのQOLドメインにも改善がみられました。

rilzabrutinib の安全性プロファイルは、過去の試験結果と同様の内容でした。有害事象の発現率は、rilzabrutinib投与例、プラセボ投与例とも同程度で、rilzabrutinib投与例で発現率が比較的高かった有害事象は、いずれも軽度～中等度(グレード1/2)で、下痢(23%)、悪心(17%)、頭痛(8%)と腹痛(6%)などでした。

現在、rilzabrutinibは臨床開発段階にあり、その安全性と有効性は各国の規制当局から十分に評価されているわけではありません。rilzabrutinibは現在、米国とEUの規制当局による審査中で、米国食品医薬品局(FDA)の審査終了目標日は2025年8月29日です。

ディートマー・ベルガー (Dietmar Berger, MD, PhD)

サノフィ 最高医学責任者およびグローバル開発ヘッド

「今回新たに得られたデータは、rilzabrutinib が免疫性血小板減少症に対して強固で持続性のある血小板反応をもたらす可能性を裏づけ、治療選択肢が限られる患者さんに希望をお届けする内容です。本剤は、様々な免疫細胞で重要な役割を果たす酵素である BTK を標的とする薬剤であり、幅広い希少血液疾患や自己免疫疾患の患者さんの転帰改善につながる可能性があります」

rilzabrutinibについては、ITP以外にも各種の免疫介在性疾患を対象とした臨床試験を実施中です。ASHでは、温式自己免疫性溶血性貧血(wAIHA)の第II相試験で得られた肯定的な結果や、鎌状赤血球症における前臨床データも発表しました。

ASHでは、rilzabrutinibに関してアブストラクトが5件発表され、口頭発表が1件行われました。

| アブストラクト表題 | 発表日時 |
|--|---|
| 免疫性血小板減少症 | |
| アブストラクトNo. 5: Efficacy and safety of oral Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) rilzabrutinib in adults with previously treated immune thrombocytopenia (ITP): a phase 3, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study (LUNA 3) [治療経験のある免疫性血小板減少症の成人患者におけるブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤 (BTKi) rilzabrutinibの有効性と安全性: 第III相プラセボ対照並行群間比較多施設共同試験 (LUNA 3)] | プレスブリーフィング: 12月7日 (土) 午前8:30 (太平洋時間) 口頭発表: 12月8日 (日) 午後3:20 (太平洋時間) (プレナリーセッション) |
| アブストラクトNo. 2552: Improved health-related quality of life (HRQoL) with oral Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) rilzabrutinib vs placebo in adults with previously treated immune thrombocytopenia (ITP): phase 3 LUNA 3 multicenter study [治療経験のある免疫性血小板減少症の成人患者におけるブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤 (BTKi) rilzabrutinibによる健康関連QOLの改善: 第III相プラセボ対照並行群間比較多施設共同試験 (LUNA 3)] | ポスター発表: 12月8日 (日) 午後6:00 ~8:00 (太平洋時間) |
| アブストラクトNo. 3944: Clinical burden of illness in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia treated with advanced therapies in the United States [持続性または慢性の免疫性血小板減少症のため米国で高度治療を受けた患者における臨床的疾患負荷] | ポスター発表: 12月8日 (日) 午後6:00 ~8:00 (太平洋時間) |
| 温式自己免疫性溶血性貧血 | |
| アブストラクトNo. 3836: Part A efficacy and safety of oral Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) rilzabrutinib in patients with warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA): multicenter, open-label, phase 2b study [Part A: 温式自己免疫性溶血性貧血の患者における経口ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤 (BTKi) rilzabrutinibの有効性と安全性: 多施設共同非盲検第IIb相試験] | ポスター発表: 12月9日 (月) 午後6:00 ~8:00 (太平洋時間) |
| 研究 | |
| アブストラクトNo. 2482: Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib reduces vaso-occlusion and markers of inflammation and adhesion in transgenic mice with sickle cell disease [遺伝子改変により作成した鎌状赤血球症モデルマウスの血管閉塞と炎症・接着マーカーに対するブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤rilzabrutinibの影響] | ポスター発表: 12月8日 (日) 午後6:00 ~8:00 (太平洋時間) |

LUNA 3試験について

LUNA 3試験 (NCT04562766) は無作為化多施設共同第III相試験で、持続性または慢性の成人および青少年ITP患者を対象としてrilzabrutinibの有効性と安全性をプラセボと比較する試験です。試験参加者は、二重盲検治療期間において12~24週間にわたりrilzabrutinibの1回400mg1日2回経口投与もしくはプラセボの経口投与を受けた後、28週間の非盲検治療を受け、その後4週間の安全性観察期間に入るか、長期継続投与試験に参加しました。青少年を対象とした試験は、現在実施中です。LUNA 3試験の主要評価項目は、持続的な血小板反応とし、24週間の盲検投与期間中にレスキュー薬の投与がなく、後半12週間の8週以上で血小板数が50,000/μL以上であった被験者の割合として算出しました。副次評価項目は、血小板反応が得られた週数、血小板反応が得られるまでの週数、レスキュー治療の実施状況、身体的疲労と出血スコアなどを設定しています。

rilzabrutinibについて

rilzabrutinibは、可逆的共有結合型経口BTK阻害剤で、様々な免疫介在性疾患や炎症性疾患に対するファースト・イン・クラスまたはベスト・イン・クラスの治療薬となる可能性があります。BTKは、B細胞やマクロファージ

などの免疫細胞に発現する分子で、様々な炎症経路や多数の免疫介在性疾患の過程で重要な役割を果たしています。rilzabrutinib は、サノフィの持つTAILORED COVALENCY技術®を用い、標的であるBTKを選択的に阻害することにより、標的以外への作用により生じる副作用を軽減できる性質を備えています。

rilzabrutinibはITP治療薬として、2020年11月に米国食品医薬品局(FDA)よりファストトラック審査の対象に指定されており、それ以前に希少疾病用医薬品にも指定されています。

rilzabrutinibについては、免疫性血小板減少症、温式自己免疫性溶血性貧血(第II相)、喘息(第II相)、特発性の慢性蕁麻疹(第II相)をはじめとする各種の免疫介在性疾患を対象とした臨床試験を実施中です。

rilzabrutinibは現在、臨床開発段階にあり、その安全性と有効性は、いずれの規制当局でも評価されていません。

免疫性血小板減少症(ITP)について

ITPはまれで複雑な自己免疫疾患で、血小板破壊の亢進および、血小板産生の低下による、血小板数の減少(100,000/μL未満)を特徴とします。ITPの患者さんでは、内出血や出血が現れ、脳内出血などの生命を脅かす可能性のある出血が現れるおそれがあるほか、動脈血栓症や静脈血栓症が現れるおそれもあります。また、原因不明の疲労、不安やうつ病、認知障害などの見逃されやすく、生活の質(QOL)に大きな影響を及ぼす症状も高頻度で現れます。rilzabrutinibは、BTKを発現するB細胞やマクロファージに加え、他の炎症経路も標的とする可能性があるなど複数の作用機序を持つ薬剤であり、ITPの様々な合併症の背景にある機序に働きかけると考えられています。

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、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、当該の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、パンデミックまたはその他の世界的危機が当社、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2023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。

本プレスリリースに記載されている商標は全てサノフィグループの商標です。