

本資料は、サノフィ(フランス・パリ)が2024年9月20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、9月27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9月27日

Tolebrutinib、第III相臨床試験で 再発を伴わない二次性進行型多発性硬化症において 障害進行を31%遅延

- 脳透過性のブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害薬 tolebrutinib が再発と無関係に生じる障害蓄積の遅延を示すデータを欧州多発性硬化症学会(ECTRIMS)で発表

パリ、2024年9月20日—再発を伴わない二次性進行型多発性硬化症(nrSPMS)の患者を対象とした第III相 HERCULES 試験において、tolebrutinib は6カ月持続する障害進行(CDP)の発現までの時間についてプラセボとの比較で31%の遅延を示しました(HR 0.69; 95% CI 0.55-0.88; $p=0.0026$)。副次評価項目の解析では、障害改善(CDI)がみられた患者の割合はプラセボ群は5%、tolebrutinib 群は10%、と約2倍でした(HR 1.88; 95% CI 1.10-3.21; $p=0.021$, 名目上の p 値)。これらの結果は9月20日、デンマーク・コペンハーゲンで開催された2024年欧州多発性硬化症学会(ECTRIMS)のレイトブレイキング演題として発表されました。

ロバート・フォックス (Robert Fox, MD)

クリーブランドクリニック神経学研究所副所長(オハイオ州クリーブランド)、
HERCULES 試験グローバル運営委員長

「二次性進行型多発性硬化症は、再発と関係なく徐々に進行する障害を特徴とする疾患で、有効な治療法がなく、大きなアンメットメディカルニーズがあります。HERCULES 試験において、tolebrutinib が疾患の進行を引き起こす脳内での病変プロセスを標的とすることで、nrSPMS 患者さんの障害進行を遅らせるだけでなく、一部の患者さんでは障害の改善も見られることが明確に示されました」*

*フォックス医師は、HERCULES 試験のアドバイザーとしてサノフィより顧問料を得ています。

HERCULES 試験の予備解析において、tolebrutinib の投与例で一部の有害事象の発現率に軽度上昇が認められました。肝酵素上昇(基準範囲上限の3倍超)の発現率は、tolebrutinib 投与例 4.1%に対しプラセボ群は1.6%でした。肝酵素上昇は、多発性硬化症を対象とした本剤以外の BTK 阻害薬の臨床試験でも報告されている副作用です。tolebrutinib 群のうち少数例(0.5%)ではピーク ALT 値が基準範囲上限の20倍を超える上昇がみられ、これらの上昇はいずれも投与開始から90日以内に認められました。これら症例の肝酵素上昇は、1例を除く全例で医学的介入を行うことなく回復しました。試験計画書を改訂し、より厳格なモニタリングを導入する前に、tolebrutinib 群の1例が肝移植を受け、術後合併症により死亡しました。現時点では、より頻繁なモニタリングが実施されており、肝臓の重篤な合併症は回避されています。試験中に報告された他の死亡例については、試験責任医師により試験薬と関係がないと判断されました。死亡例の発生率はプラセボ群と tolebrutinib 群で差がなく、いずれも0.3%でした。

有害事象 (≥10%*)	tolebrutinib N=752 (%)	プラセボ N=375 (%)
COVID-19 感染	192 (25.5%)	85 (22.7%)
尿路感染	85 (11.3%)	49 (13.1%)

*tolebrutinib 投与例における発現率

ホーマン・アシュラフィアン (Houman Ashrafian, MD, PhD)

サノフィ 研究開発担当ヘッド

「二次性進行型多発性硬化症の患者さんの病状は様々で、現時点では治療選択肢がない状況において、tolebrutinib は疾患の背景にある病理プロセスを標的とすることで、障害の進行を遅らせる可能性を示しました。私たちは、今回得られた結果について保健当局との協議を進めてまいります。来年には一次性進行型多発性硬化症を対象とした tolebrutinib の試験結果が得られる予定で、結果を楽しみにしています。本剤の試験に参加いただいた方々のご家族、ならびに医療従事者の方々に深く感謝いたします」

再発型多発性硬化症 (RMS) の患者さんを対象として tolebrutinib を標準治療である Aubagio (teriflunomide、国内未承認薬) と比較した第 III 相無作為化二重盲検試験である GEMINI 1 試験および GEMINI 2 試験の結果も 9 月 20 日、ECTRIMS で発表しました。いずれの試験とも、主要評価項目として検討した年間再発率では Aubagio との比較で有意差が認められず、主要評価項目を達成しませんでした。しかしながら、重要な副次評価項目である 6 カ月持続する障害悪化 (CDW) の発現までの時間について併合解析を行ったところ、発現時期の 29% 遅延が認められました (HR 0.71; 95% CI: 0.53-0.95; p=0.023, 名目上の p 値)。RMS 患者における CDW の 29% 遅延は、nrSPMS 患者で認められた CDP の 31% 遅延と同様の結果です。再発に対する統計的な有意差が認められないにもかかわらず、Aubagio と比較して tolebrutinib が障害蓄積に著しい影響を与えたことは、tolebrutinib が再発とは無関係に進行するくすぶり型の神経炎症に対処できる可能性を示唆しています。

また、GEMINI 1 および GEMINI 2 試験のいずれも年間再発率は低値であり、2 試験の併合解析では Aubagio と tolebrutinib に差が認められませんでした。これらの年間再発率は、8 年ごとに約 1 回の再発がみられる頻度に相当します。

	tolebrutinib 投与例の ARR	Aubagio 投与例の ARR
GEMINI 1 (調整率比 1.06; 95% CI: 0.80-1.39; p=0.67)	0.13	0.12
GEMINI 2 (調整率比 1.00; 95% CI: 0.75-1.32; p=0.98)	0.11	0.11
併合解析 (調整率比 1.03; 95% CI: 0.84-1.25; p=0.80)	0.12	0.12

GEMINI 1 試験および GEMINI 2 試験を併合した安全性データの予備解析では、tolebrutinib 群と Aubagio 群で認められた有害事象は概ね同様でした。肝酵素上昇 (基準範囲上限の 3 倍超) の発現率は、tolebrutinib 投与例では 5.6%、Aubagio 投与例では 6.3% ですが、この有害事象は MS を対象とした他の BTK 阻害薬でも報告されており、いずれも医療介入を行うことなく消失しました。tolebrutinib 群のうち少数 (0.5%) の被験者ではピーク ALT 値が基準範囲上限の 20 倍を超える上昇がみられ、これらの上昇はいずれも投与開始から 90 日以内に認められました。死亡例の発生状況は Aubagio 群は 0.2%、tolebrutinib 群は 0.1% と差がなく、試験責任医師により試験薬との関連はないと判断されました。

有害事象 (≥10%*)	Tolebrutinib N=933 (%)	Aubagio N=939 (%)
COVID-19 感染	225 (24.1%)	252 (26.8%)
上咽頭炎	119 (12.8%)	105 (11.2%)
頭痛	117 (12.5%)	98 (10.4%)

*tolebrutinib 投与例における発現率

一次性進行型多発性硬化症を対象とする第 III 相 PERSEUS 試験は現在実施中で、試験結果は 2025 年下半期に得られる見込みです。

多発性硬化症について

多発性硬化症 (MS) は、免疫介在性の慢性神経変性疾患で、不可逆的な障害が徐々に蓄積する疾患です。身体機能や認知機能が障害されることで、健康状態や生活の質 (QOL) が徐々に低下し、患者さんのケアや余命に影響が及びます。MS において、障害蓄積は依然として大きなアンメットメディカルニーズです。現在の治療法の主な標的は末梢循環中の B 細胞と T 細胞ですが、障害蓄積への関与が考えられる自然免疫に対しては現在の治療法ではほとんど対応できません。現在、MS を適応症として承認されている薬剤や MS を対象に開発中の治療薬候補は、主に獲得免疫系を標的としたものか、中枢神経系に直接作用することなく臨床的有益性を得ることを目標とした薬剤です。

RMS は、MS の部分的または完全な回復がみられた後、新しい症状が現れたり、もともとあった症状が悪化したりする状態 (「再発」と呼ばれます) が繰り返し生じる状態を指します。nrSPMS とは、再発がみられなくなるものの、疲労、認知障害、平衡障害や歩行障害、排尿・排便障害や性機能障害などの障害が徐々に蓄積する状態を指します。

HERCULES について

HERCULES (NCT04411641) 試験は、再発を伴わない二次性進行型多発性硬化症 (nrSPMS) の患者を対象として tolebrutinib の安全性および有効性を評価する第 III 相無作為化二重盲検試験です。nrSPMS は、試験開始時点の EDSS が 3.0~6.5、過去 24 カ月間に臨床的な再発がなく、過去 12 カ月間に障害蓄積の所見がみられる二次性進行型多発性硬化症 (SPMS) と定義しました。被験者を 2:1 の比率で無作為化し、tolebrutinib またはプラセボの 1 日 1 回の経口投与を最長で約 48 カ月継続しました。

主要評価項目は、6 カ月持続する障害進行 (CDP) の発現までの時間で、CDP は、EDSS スコアがベースライン時点で 5.0 以下の患者は 1.0 ポイント以上の増加、ベースライン時点で 5.0 を超える患者は 0.5 ポイント以上の増加としました。副次評価項目として、9 ホールペグテストと 25 フィート歩行時間の 3 カ月間の変化、EDSS スコアで評価する 3 カ月持続する CDP が発現するまでの時間、MRI で検出された T2 強調画像の新規および／または拡大病変の合計数、Symbol Digit Modalities Test (SDMT, 符号数字モダリティテスト) と California Verbal Learning Test (CVLT, 言語記憶評価テスト) で評価する認知機能のベースラインから試験終了時までの変化、および tolebrutinib の安全性が検討され、忍容性が評価されました。

GEMINI 1 および GEMINI 2 について

GEMINI 1 (試験 ID: NCT04410978) および GEMINI 2 (NCT04410991) 試験は、再発型多発性硬化症 (RMS) の患者さんにおける tolebrutinib の有効性および安全性を Aubagio (国内未承認薬) と比較した、第 III 相無作為化二重盲検試験です。いずれの試験とも、被験者を 1:1 の比率で無作為化し、tolebrutinib とプラセボを毎日投与する群と Aubagio 14 mg とプラセボを毎日投与する群に割り付けました。

両試験とも、主要評価項目は、最長で約 36 カ月にわたる追跡期間中に試験計画書に定めた再発基準に合致する事象の発生回数から求めた年間再発率としました。副次評価項目として、6 カ月以上持続する障害悪化 (CDW) が発現するまでの時間を評価しました。障害悪化は、総合障害度評価尺度 (EDSS) がベースライン時点で 0 の患者は EDSS が 1.5 ポイント以上の増加、ベースライン時点で 0.5~5.5 の患者では 1.0 ポイント以上の増加、ベースライン時点で 5.5 を超える患者は 0.5 ポイント以上の増加としました。その他の副次評価項目として、ベースラインから試験終了時までに MRI で検出された T2 強調画像の新規および／または拡大高信号病変の合計数、ベースラインから試験終了時までに MRI の Gd 造影 T1 強調画像の高信号病変の合計数、および tolebrutinib の安全性が検討され、忍容性が評価されました。

tolebrutinib について

tolebrutinib は、開発段階にある脳透過性の経口ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬で、中枢神経系において B リンパ球と疾患関連マイクログリアに対して作用を発現する濃度に到達します。tolebrutinib は現在、各種病態の多発性硬化症 (MS) を対象に第 III 相臨床試験を実施中で、現時点ではいずれの規制当局において

も本剤の有効性と安全性の評価は完了していません。tolebrutinib 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。

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、パンデミックをはじめとする世界的な危機が当社、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。

本プレスリリースで示した商標は全てサノフィグループの登録商標です。