

本資料は、サノフィ(フランス・パリ)が2025年4月8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、4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。

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。

報道関係各位

2025年4月18日

## Tolebrutinib、多発性硬化症における障害進行に対する 有益性を示す第III相データをNEJMに掲載

- 第III相HERCULES試験の結果から、再発を伴わない二次性進行型多発性硬化症(nrSPMS)における障害進行の遅延が示されました。
- Tolebrutinibは、多発性硬化症における障害蓄積のキードライバーとされる血液脳関門内の慢性炎症に関わる免疫反応を調整する初の治療薬となる可能性があります。
- Tolebrutinibは現在、米国において優先審査が進められており、審査完了予定日は2025年9月28日です。EUにおいても新薬承認申請の審査が行われており、審査結果は2026年第1四半期に出される見込みです。

**パリ、2025年4月8日** – The New England Journal of Medicine (NEJM)は本日、第III相HERCULES試験の肯定的な結果を掲載しました。同試験は、現在、承認された治療薬が存在しない疾患である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試験で、tolebrutinibによる障害進行の遅延が認められました。これらの所見は、経口投与が可能で脳透過性の tolebrutinib が既存薬とは異なる作用機序をもち、再発活動性と無関係な障害進行を標的とすることをさらに裏づける内容です。試験結果の初報は2024年9月20日にデンマーク・コペンハーゲンで開催された欧州多発性硬化症学会(ECTRIMS)で発表されており、詳細な解析結果は本日、米国カリフォルニア州サンディエゴで開催された米国神経学会(AAN 2025)の臨床試験プレナリーセッションでも発表されました。

### 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(米国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

「Tolebrutinib は、多発性硬化症(MS)に対する新しいクラスの治療薬候補です。今回の大規模第III相試験は、MSのなかでも、現在、承認された治療薬が存在しないMSのサブセットであるnrSPMSの患者さんを対象として検討され、同剤が障害の進行を遅らせることが示されました。この試験の結果は、私たちがnrSPMSの治療薬候補を遂に見いだせたことを意味するものといえましょう」

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。

### エリック・ヴァルストロム(Erik Wallström, MD, PhD)

サノフィ 神経領域開発グローバルヘッド

「Tolebrutinib は、血液脳関門内における障害進行のメカニズムを標的とする薬剤で、多発性硬化症(MS)と共に生きる人々にとって治療の在り方を変えるような選択肢となる可能性があります。今回NEJMに掲載されたデータは、治療パラダイムの転換を通じてMSの疾患全体にわたる障害を克服するという、当社の患者コミュニティへ対するコミットメントの成果のひとつです」

HERCULES試験のデータより、tolebrutinibは6カ月持続する障害進行(CDP)発現までの期間についてプラセボ群との比較で31%の遅延を示しました(ハザード比 [HR] 0.69; 95% 信頼区間[CI] 0.55-0.88; p=0.003)。また、再発型多発性硬化症(RMS)を対象としてtolebrutinibを検討した第III相試験であるGEMINI 1試験およびGEMINI 2試験の結果もNEJMに掲載され、AAN 2025の臨床試験プレナリーセッションで本日発表されました。

GEMINI 1およびGEMINI 2試験では、主要評価項目として検討した年間再発率(ARR)ではteriflunomideとの比較で優越性が認められませんでした。試験期間中のARRは、GEMINI 1試験ではtolebrutinib群0.13、teriflunomide群は0.12(調整率比 1.06; 95% CI 0.81-1.39; p=0.67)、GEMINI 2試験では両群とも0.11でした(調整率比1.00; 95% CI 0.75-1.32; p=0.98)。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(多重性調整なし)、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)。

Tolebrutinibの忍容性は、いずれの試験のいずれの群においても概ね良好でした。HERCULES試験では、肝酵素上昇(正常値上限の3倍超)がtolebrutinib群の4.0%、プラセボ群の1.6%に認められました。tolebrutinib群のうち少数の被験者(0.5%)でALTのピーク値が正常値上限の20倍を超える上昇がみられ、これらの上昇はいずれも試験薬の投与開始後90日以内に発生しました。肝酵素上昇は、1例を除く全ての患者で特別な治療を必要とすることなく改善しました。投与開始後の肝酵素モニタリングの頻度を上げる前に、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。現在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の回避につながっていると考えられています。試験中に報告されたその他の死亡例については、試験責任医師により治療とは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。

GEMINI 1試験およびGEMINI 2試験を併合した安全性データの解析では、tolebrutinib群とteriflunomide群で認められた有害事象は概ね同様でした。肝酵素上昇(正常値上限の3倍超)がtolebrutinib群の5.6%、teriflunomide群の6.3%に認められました。tolebrutinib群のうち少数の被験者(0.5%)でALTのピーク値が正常値上限の20倍を超える上昇がみられ、これらの上昇はいずれも試験薬の投与開始後90日以内に発生しました。死亡例の発生状況はteriflunomide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。

現時点ではいずれの規制当局においても tolebrutinibの安全性および有効性の評価は完了していません。Tolebrutinibについては、米国食品医薬品局(FDA)に対して、nrSPMSの治療および再発活動性と無関係な障害蓄積の遅延を適応とする承認申請を提出し、現在はFDAによる優先審査が現在行われています。審査完了予定日は2025年9月28日です。EUにおいても新薬承認申請を提出し、現在審査中です。

## 多発性硬化症について

多発性硬化症(MS)は、中枢神経系における慢性的免疫介在性疾患で、時間の経過とともに不可逆的な障害の蓄積をもたらす可能性があります。身体機能や認知機能が障害されることで、健康状態は徐々に低下し、患者さんの生活の質(QOL)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。現在承認されている治療薬の主な標的は末梢循環中のB細胞とT細胞で、障害蓄積に関与していると考えられている中枢神経系内の自然免疫に対してはほとんど対応できません。現在、MSを適応として承認されている薬剤やMSを対象に後期開発段階にある治療薬候補は、主に適応免疫系を標的とするか、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する薬剤です。

nrSPMSとは、再発がみられなくなった後も、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。

## 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、多発性硬化症(MS)における障害進行のキードライバーであるくすぶり型の神経炎症を標的とするよう設計された薬剤です。主に末梢炎症に働きかける従来のMS治療薬とは異なり、tolebrutinibは血液脳関門を通過し、有効な脳脊髄液中濃度に到達することで、中枢神経系のBリンパ球と疾患関連ミクログリアに作用します。この機序は、神経変性や障害蓄積に関与する炎症プロセスを標的とすることで、進行型MSの根本的な病態に直接働きかけ

るものと考えられています。

Tolebrutinibは、再発を伴わない二次性進行型多発性硬化症(nrSPMS)の成人患者を対象とした第III相HERCULES試験の肯定的な結果に基づき、FDAよりブレークスルーセラピー指定を取得しています。tolebrutinibは現在、一次性進行型多発性硬化症を対象に第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](http://www.clinicaltrials.gov)をご覧ください。

サノフィは、神経疾患の背景にある原因に取り組み、治療ランドスケープに変革をもたらす可能性のある革新的な治療法の開発に取り組んでおり、tolebrutinibはその成果の1つです。サノフィは、神経学と免疫学の交差点に立ち、MS、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、アルツハイマー病、パーキンソン病、加齢黄斑変性などの重篤な神経炎症疾患や神経変性疾患と生きる人々の生活の改善に取り組んでいます。サノフィの神経領域パイプラインでは現在、7種類の疾患を対象とした複数の第III相試験プロジェクトが進行中です。

### HERCULESについて

HERCULES(試験ID: 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プラセボと比較する、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、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強調画像の新規または拡大病変の合計数、障害改善(CDI)が確認されるまでの時間、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、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の有効性及び安全性を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teriflunomide 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。

---

### 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

本プレスリリースには、1995 年民間有価証券訴訟改革法(改正を含む)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、歴史的事実以外に関する記述です。これらの記述には、計画と予測、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 2024 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。