

No.17-51

2017年9月22日  
エーザイ株式会社**エーザイ初の抗体薬物複合体 MORAb-202 に関する最新の非臨床試験データを  
第8回 World ADC 年次総会において発表**

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、このたび、当社の研究開発会社であるモルフォテック・インクが創製したエーザイ初の抗体薬物複合体(Antibody-Drug Conjugate: ADC)であるMORAb-202に関する最新非臨床試験データを、「第8回 World ADC 年次総会」において発表しましたので、お知らせします<sup>1-2</sup>。

MORAb-202 は、臨床開発中の抗葉酸受容体 $\alpha$  (FRA)抗体ファルレツズマブに、自社創製の抗がん剤エリブリン(一般名:エリブリンメシル酸塩、製品名:「ハラヴェン<sup>®</sup>」)をペイロード\*として組み合わせた新規ADCです。

本年次総会では、MORAb-202 を用いた非臨床試験の結果を発表しました。MORAb-202 は、トリプルネガティブ乳がんの患者様の約6割に発現しているFRA陽性がん細胞への高い選択性および強い抗腫瘍活性が示されました。さらに、FRA陽性がん細胞の周囲のFRA陰性がん細胞に対しても、抗腫瘍活性を示すバイスタンダー効果\*\*が確認されました。MORAb-202 は、FRA陽性がん細胞に対する高い選択性および長い血中半減期(111-178時間)を示し、がん移植モデルマウスへの単回投与においてエリブリン臨床用量の約5分の1用量で60日間持続する腫瘍縮小効果が観察されました。

MORAb-202 は、標的がん細胞内に取り込まれた後、細胞内分解酵素の作用により、抗体からペイロードであるエリブリンが切り離され、エリブリンそのものが放出されることで、エリブリン本来の活性に基づく高い抗腫瘍効果が発揮されます。またADCでは、疎水性ペイロードの影響により、ADC同士が凝集し毒性が高まることがありますが、MORAb-202 は水溶性の高いエリブリンをペイロードとすることで、凝集を1%以下に抑制する特徴も有しており、血中において凝集することなくがん細胞へ到達することで高い安全性を示すと考えられます。

MORAb-202 は、自社創製のエリブリンを基盤とし、標的がん細胞への内在化、細胞内での薬物放出による抗腫瘍活性の発現とそれに続くバイスタンダー効果、および凝集抑制を兼ね備えた新世代ADCの特徴を有することが示唆されました。

MORAb-202 は、2017年度下期の臨床導入をめざして準備を進めています。

当社は、がん領域を重点領域の一つと位置づけており、がんの「治癒」に向けた革新的な新薬創出をめざしています。最先端のがん研究から革新的な創薬を行い、がん患者様とご家族、さらには医療従事者の多様なニーズの充足とベネフィット向上により一層貢献してまいります。

\* ペイロード: ADCの抗体にリンカーを介して結合させる抗腫瘍薬剤

\*\* バイスタンダー効果: 標的となる抗原陽性のがん細胞内で、ADCの抗体から放出された抗腫瘍薬剤が、周辺の抗原陰性のがん細胞やがん微小環境の構成細胞に対しても有効性を示す効果

以上

### 1. モルフォテック・インクおよび MORAb-202 について

米国エーザイ・インクの子会社モルフォテック・インクでは、新規性の高い遺伝子の革新的技術を用いてタンパク質と抗体製品の開発を行っています。モルフォテック・インク創製の葉酸受容体  $\alpha$  に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体の抗がん剤「ファルレツズマブ」に、酵素切断リンカーを介して、自社創製の抗がん剤エリブリンを化学結合させたエーザイ初の ADC (MORAb-202) を開発、フェーズ I 準備中です。MORAb-202 は、標的となるがん細胞内に取り込まれた後にリンカーが酵素的に切断され、抗体からエリブリンが切り離されて、がん細胞および周辺のがん微小環境に対して薬効を示すと考えられています。

非臨床試験において、MORAb-202 は、FRA 陽性がん細胞への高い標的選択性かつ強い抗がん活性 (FRA 陽性細胞に対する 50% 阻害濃度:  $IC_{50} = 0.001\text{--}23\text{nM}$ 、FRA 陰性細胞  $IC_{50} > 100\text{nM}$ )、FRA 陽性がん細胞と陰性がん細胞の共培養系におけるバイスタンダー効果、長い血中半減期 (111–178 時間) および単回投与においても長期持続する抗腫瘍効果 (患者様由来トリプルネガティブ乳がん移植モデルマウスに対し、 $5\text{mg/kg}$  単回投与において、60 日間におよぶ腫瘍縮小効果と 8 匹中 4 匹治癒の観察) などが示されました。

また、モルフォテック・インクでは、ユニークな作用機序を有するエリブリン、自社抗体および独自開発した抗体コンジュゲーション技術のコンビネーションという強みを活かした、新しい ADC 受託ビジネスを 2017 年 4 月より開始しています。

### 2. 「ファルレツズマブ」(開発番号: MORAb-003) について

ファルレツズマブは、葉酸受容体の一つである葉酸受容体  $\alpha$  (FRA) に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体です。ファルレツズマブは、日米欧において、卵巣がんの腫瘍マーカーである CA-125 のレベルが低いプラチナ感受性の初回再発卵巣がんの患者様を対象とした臨床第 II 相試験試験が進行中です。

### 3. エリブリン(一般名: エリブリンメシル酸塩、製品名: 「ハラヴェン」) について

エリブリンは、新規の作用機序を有するハリコンドリ系の微小管ダイナミクス阻害剤です。海洋生物クロイソカイメン (*Halichondria okadai*) から抽出された天然物ハリコンドリン B の全合成類縁化合物であり、微小管の伸長(重合)を阻害・抑制することで、細胞分裂の停止作用を有しています。また、最近の非臨床研究において、腫瘍の血流循環を改善すること、乳がん細胞の上皮細胞化を誘導すること、乳がん細胞の転移・浸潤能を減少させるなど、ユニークな作用を有することが報告されています。

本剤は、2010 年 11 月に米国で「アントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤を含む少なくとも 2 レジメンのがん化学療法による前治療歴のある転移性乳がん」の適応で最初の承認を取得し、これまでに日本、欧州、米州、アジアなど 60 カ国以上で乳がんに係る適応で承認を取得しています。日本では、「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認され、2011 年 7 月に発売しました。また、欧州やアジアなどでは「1 レジメン以上の前治療歴のある局所進行性・転移性乳がん(術後または再発後にアントラサイクリン系及びタキサン系抗がん剤による治療歴を有すること)」での適応拡大の承認を取得しています。

悪性軟部腫瘍に係る適応については、2016 年 1 月に、米国で「アントラサイクリン系抗がん剤治療を含む化学療法の前治療歴のある手術不能または転移性の脂肪肉腫」の適応で、2016 年 2 月に日本で「悪性軟部腫瘍」の適応で、2016 年 5 月に欧州で「進行または転移性で、アントラサイクリン系抗がん剤治療(不適な場合を除く)を含む化学療法の前治療歴のある手術不能な成人の脂肪肉腫」の適応で、それぞれ承認を取得しています。

<sup>1</sup> Albone E. “MORAb-202 - A Potent Human Folate Receptor Alpha-Targeting ADC that Utilizes the Anti-tubulin Agent Eribulin as Payload” Oral Presentation、第 8 回 World ADC 年次総会

<sup>2</sup> Furuuchi K. et al “MORAb-202, a novel antibody–drug conjugates (ADC) comprised of farletuzumab conjugated with eribulin, exhibits long-lasting targeted antitumor activity and payload-mediated bystander effects on the tumor microenvironment.” Scientific Poster Session、第 8 回 World ADC 年次総会