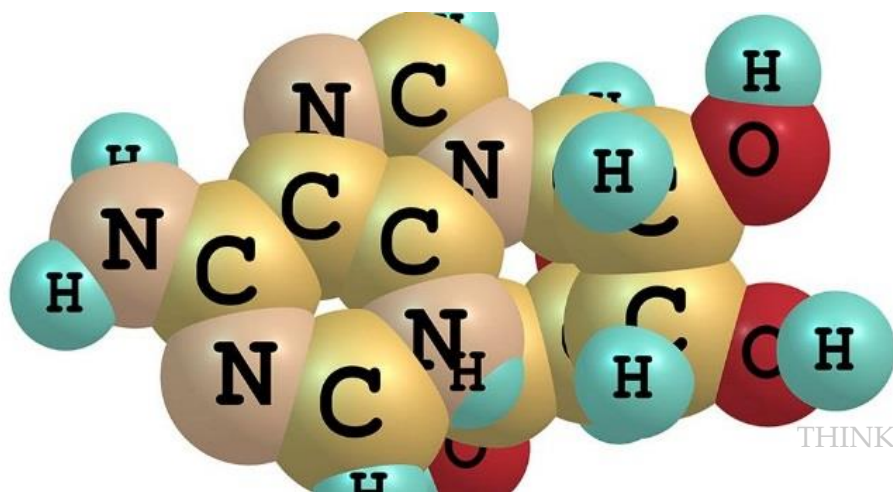


BioCentury

REPRINT FROM MARCH 26, 2018

医薬品開発



A2A拮抗薬の 将来性

BY STEPHEN HANSEN, ASSOCIATE EDITOR

これまで専ら神経領域のターゲットとして考えられてきたアデノシン経路が癌免疫領域において興味を持たれている。その理由は、免疫細胞を活性化または抑制させるように制御できるためである。当初神経疾患に対して開発されてきたA2A受容体拮抗薬に関する初期の成績については玉石混交であった。しかし、有効性を高めることを目指した新しいアプローチに粘り強く取り組んでいる製薬会社が数社存在する。

ソーセイグループの執行役員副社長、チーフR&Dオフィサーであるマルコム・ウィアー氏は、BioCentury誌に、A2A受容体が免疫細胞に存在することは十年以上前から知られていたが「この機序の臨床的意義に対する期待が高まったのはチェックポイント阻害薬が登場してからのことである」と述べた。

アデノシンがアデノシンA2A受容体 (ADORA2A) に結合すると、CD8陽性T細胞やその他のリンパ球による炎症性サイトカインの産生を減少させ、免疫抑制性サイトカインの産生を増加させる。

A2A受容体が活性化することで、PD-1などT細胞の免

疫チェックポイントのアップレギュレーションを起こす。これによりCD4陽性T細胞におけるフォークヘッドボックスP3 (FOXP3) 遺伝子の発現が上昇することで、この細胞が免疫抑制機能を持つ制御性T細胞の表現型に分化する。

ソーセイグループを含む最低5社ががんを対象としたA2A受容体阻害薬の開発を行っている。

臨床における有効性は昨年4月の米国がん学会 (AACR) 年次総会においてコルバス・ファーマシューティカルズ社のCPI-444が、同社で進行中の第I相/後期第I相試験における初期の有効性データにより初めて示唆された。本報告では、腎細胞癌 (RCC)、非小細胞肺癌 (NSCLC)、大腸癌の3コホートで部分奏効が1例ずつ認められている。

本試験ではCPI-444の単剤投与及びロシュ社の子会社であるジェネンテック社が創製したPD-L1阻害薬テセントリク (一般名アテゾリズマブ) と併用投与されている。対象患者は全て前治療歴を持つ進行性がん患者であり、中にはこれまでの免疫療法が無効または再発となったがん患者も含まれている。

コルバス社では、それ以降RCC及びNSCLCへコホートを拡張し、1月にRCCコホートの評価可能患者46名における追加データを発表した。それによると単剤療法では疾患コントロール率（Disease Control Rate; DCR）が36%であり、併用療法では部分奏効が4名に見られDCRが50%であった。最終報告は今年中に出る予定である。

一方では、3月5日にメルク・アンド・カンパニー社がA2A拮抗薬のプレラデナントの患者10名を対象とした第I相試験を中止したことを発表した。当試験では、プレラデナントの単剤療法とキイトルーダ（一般名ペンブロリズマブ）との併用療法による進行固形がんの治療に関する検討を行っていた。

ClinicalTrials.govによると成績が「試験評価項目を満たさなかった」というものであった。主要評価項目は用量制限毒性であり、副次評価項目は奏効率（Overall Response Rate; ORR）であったがメルク社は取材を拒否し、満たされなかった評価項目が一方、もしくは両方だったかを明らかにしていない。

iTeosセラピューティクス社のCEOであるマイケル・デセウクス氏は、プレラデナントがもともとパーキンソン病に対して開発された薬剤であることを指摘した上で、神経疾患を適応として開発されたA2A受容体阻害薬ではがんに対する効果が十分でない可能性があるとして述べている。

デセウクス氏によると、阻害剤と競合するアデノシンの細胞外濃度は腫瘍組織で正常組織の約25倍になるという。

そのため同氏は、神経疾患治療用化合物をがん治療目的に使用するには用量を上げる必要があるものの、それによって毒性が生じる可能性があるとの見解を示した。マウスを用いた実験では、脳内移行性のあるA2A拮抗薬を高用量で投与することにより、同じくA2A阻害作用を持つカフェインと同様の過興奮や睡眠障害を発症するとされている。

デセウクス氏は同じような神経毒性がヒトで発生するかどうかはわからないことに注意を払いながらも、上記再利用に必要な高用量については「コーヒー10杯を飲むのに相当する」と述べている。

iTeos社は、受容体占有時間が長いことでアデノシン濃度が高い環境下におけるA2Aの活性阻害を強く示すA2A拮抗薬EOS100850の前臨床試験を計画している。EOS100850は、中枢神経系に移行しない薬物でもあり、今年中に本剤を用いた臨床試験に入るものと考えられているが、どのがんを適応とするかについては明らかにされていない。

「A2A阻害剤の臨床的意義への期待が高まったのはチェックポイント阻害薬が出現したことによる」

ソーせいグループ マルコム・ウィアー

ヴァーナリス社より導出されたCPI-444は脳内移行性があり、元々注意欠陥・多動性障害やその他の神経疾患を適応として開発された。

コルバス社のプレジデント兼CEOのリチャード・ミラー氏はがん患者約250名にCPI-444の投与を行った自社の試験において用量制限神経毒性が認められなかったと述べた。また脳内移行性については、CPI-444が脳転移薬に到達出来るのであればこれはベネフィットとなりうることも述べている。

無顆粒球症が複数例に発生し、その中には致命的な敗血症の有害事象を伴う例もあったとする第III相試験データを公表した上で、11月20日にアコーダ・セラピューティクス社がPD治療薬トザデナントの開発を中止したが、同氏はそのことにつ

いて懸念を示すことはなかった。

がん治療を対象としたADORA2A拮抗薬

がん治療を目的とした臨床試験中または予定のアデノシンA2A受容体（ADORA2A）拮抗薬（A）健康な志願者を対象とした第II相試験及びがん患者を対象とした第II相/第III相試験を今年中に開始予定（B）今年中に臨床試験開始予定 出典:BCIQ:BioCentury Online Intelligence

会社名	化合物	開発段階	適応
パロピオファルマ/ノバルティス (NYSE:NVS; SIX:NOVN)	PBF-509	第I/II相試験	非小細胞性肺癌 (NSCLC)
ソーせいグループ (東京:4565) / アストラゼネカ (LSE:AZN; NYSE:AZN)	AZD4635	第I/II相試験	NSCLC
ヴァーナリス (LSE:VER) / コルバス・ファーマシューティカルズ (NASDAQ:CRVS) / ジェネンテック/ロシュ (SIX:ROG; OTCQX:RHHBY)	CPI-444	第I/II相試験	NSCLC
アーカス・バイオサイエンス (NYSE:RCUS)	AB928	第I相試験	がん (A)
iTeosセラピューティクス	EOS100850	前臨床試験	リンパ腫 (B)

この時点でトザデナントは臨床試験段階のA2A拮抗薬としてはもっとも進んだ段階にある薬であった。

ミラー、ウィアー、デセウクスの各氏はトザデナント以外の臨床試験中または市販後のA2A拮抗薬ではトザデナントで観察された有害事象は発生していないことを指摘している。

そのような薬にはCPI-444や2013年に日本で承認され何千人ものPD患者の治療に使用されている協和発酵キリン社から出ているノウリアスト（一般名イストラデフィリン）がある。日本で行われたPD患者を対象としたノウリアストの第III相試験で最もよくみられた有害事象は、鼻咽頭炎とジスキネジアであった。

「当社で開発した化合物について、過去に骨髄障害をきたしたことがある患者における検討を多く行ってきたが、それら症例においても、好中球減少症や類似の症状、あるいは感染症といったものは確認されていない」とミラー氏は述べた。

CPI-444の臨床試験において報告された重篤な有害事象は、グレード3の悪心及び下痢を発生した1例のみであった。

ミラー氏は、「トザデナントは我が社が開発している化合物とは全く化学構造が異なっており、トザデナントにおいて観察されえた有害事象は本剤に特異なものと分類している」と付け加えた。

アデノシン受容体拮抗薬群に関するさらなる知見は、アーカス・バイオサイエンス社によるA2A・A2B両受容体拮抗薬AB928の第I相試験のデータが報告される第2四半期にもたらされる予定である。

併用治療戦略

コルバス社および他社では、自社が開発したA2A拮抗薬と細胞外アデノシン濃度を下げる別の薬理作用を有する治療薬を併用させようと取組んでいる。この併用療法により用量を抑えながらA2A拮抗薬の有効性を上げることができればである。

その別の薬理作用を持つ候補は、エクト-5'-ヌクレオチダーゼ（CD73、NT5E）とエクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドラーゼ（CD39、ENTPD1）の2種類である。

CD73は低酸素状態の腫瘍微小環境中の腫瘍細胞、間質細胞および腫瘍血管内皮細胞でアップレギュレートされ、AMPを分解して細胞外アデノシンを産生する。

BioCentury™

CD39によってもアデノシンの産生は起きるが、それは細胞外ATPの分解によるものである。

腫瘍中にアデノシンを産生する機序はCD73とCD39によるものしかないわけではないが、デセウクス氏、ミラー氏、イナート・ファルマ社のシニア・バイス・プレジデント兼最高科学責任者のエリック・ヴィヴィエ氏は上記ターゲットによるものをもっとも重要という見解を示している。

今月中に抗CD73モノクローナル抗体CPI-006とCPI-444またはキイトルーダとの併用療法の第I相／後期第I相試験がコルバス社によって開始される見通しである。

イナート社は上記ターゲットの両方に対するモノクローナル抗体を開発している。すなわち、CD39に対するIPH52とCD73に対するIPH53である。

ヴィヴィエ氏はBioCentury誌に対しブレラデナントの試験が中止になったことについて「アデノシン経路をターゲットとする当社の治療戦略に何ら影響を与えるものではない」と語り、さらに「逆にこう言えるのではないだろうか。腫瘍床においてCD39を阻害してATPを増加させ、これにより樹状細胞による抗原提示を促進する。それと同時にCD73も合わせて阻害することでアデノシン経路全体を阻害するという当社の治療戦略を補強するものである。」と述べている。

そーせい社が提携しているアストラゼネカ社は、バイオテクノロジーで開発したA2A拮抗薬のHTL001071 (AZD4635) と抗CD73モノクローナル抗体のMEDI9447の併用療法の後期第I相／第II相試験を、EGFR遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者98名を対象に臨床試験を行っている。ClinicalTrials.govによるとデータは2021年になる見込みである。

AZD4635については、単剤療法または抗PD-L1モノクローナル抗体イムフィンジ（一般名デュルバルマブ）との併用療法における固形がんに対する第I相試験を併せて実施中である。

アーカス社でもCD73を標的とした低分子化合物を開発している。CD73の低分子拮抗薬AB680は年半ばまでに臨床試験に入る見込みである■

COMPANIES AND INSTITUTIONS MENTIONED

Acorda Therapeutics Inc. (NASDAQ:ACOR), Ardley, N.Y.
American Association for Cancer Research, Philadelphia, Pa.
Arcus Biosciences Inc. (NYSE:RCUS), Hayward, Calif.
AstraZeneca plc (LSE:AZN; NYSE:AZN), London, U.K.
Corvus Pharmaceuticals Inc. (NASDAQ:CRVS), Burlingame, Calif.
Genentech Inc., South San Francisco, Calif.
Innate Pharma S.A. (Euronext:IPH), Marseille, France
iTeos Therapeutics S.A., Gosselies, Belgium
Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd. (Tokyo:4151), Tokyo, Japan
Merck & Co. Inc. (NYSE:MRK), Kenilworth, N.J.
Roche (SIX:ROG; OTCQX:RHHBY), Basel, Switzerland
Sosei Group Corp. (Tokyo:4565), Tokyo, Japan
Vernalis plc (LSE:VER), Winnersh, U.K.

BIOCENTURY INC.

NEWSROOM
pressreleases@biocentury.com

SAN CARLOS, CA
+1 650-595-5333; Fax: +1 650-595-5589

CHICAGO
+1 312-755-0798; Fax: +1 650-595-5589

WASHINGTON, DC
+1 202-462-9582; Fax: +1 202-667-2922

UNITED KINGDOM
+44 (0)1865-512184; Fax: +1 650-595-5589

All contents Copyright © 2018 BioCentury Inc. ALL RIGHTS RE-SERVED. All use of BioCentury and its contents by current subscribers is governed by the BioCentury User Agreement and by all others is governed by the BioCentury Terms of Use, unless a written agreement to the contrary has been executed by BioCentury Inc.

No part of BioCentury or its contents may be photocopied, reproduced or retransmitted in any form without the written consent of BioCentury Inc., which may be requested from Reprints/ Permissions at www.biocentury.com.

Trademarks: BioCentury®; BCIQTM; The BioCentury 100TM; Because Real Intelligence is Hard to FindTM; and The Clear Route to ROI™ are trademarks of BioCentury Inc.

Use of Images: Certain Images used in BioCentury Inc.'s Publications, Video Content, Websites, Services, Notices and/or Marketing Materials are licensed from Getty Images (US), Inc. Any such image of a person or object so displayed is being used for illustrative purposes only and any such person or object depicted, if any, is merely a model.

For more information see "Use of Images" found under the "About Us" tab on the Homepage at www.biocentury.com. All information provided through BioCentury Inc.'s Publications, Video and Audio Content, and Websites is gathered from sources that BioCentury believes are reliable; however, BioCentury does not guarantee the accuracy, completeness, or timeliness of such information, makes no warranties regarding such information, and is not responsible for any investment, business, tax or legal decision made or action taken in reliance upon such information.