



2022年12月12日

各 位

会 社 名 ラクオリア創薬株式会社
代 表 者 名 代表取締役 武内 博文
(コード番号：4579)
問 合 せ 先 取締役 須藤 正樹
(TEL. 052-446-6100)

米国シロス社がタミバロテンを用いて実施中の 急性骨髄性白血病を対象とした臨床試験の進捗および今後の計画について発表

このたび、当社連結子会社のテムリック株式会社(以下「テムリック」)の導出先であるSyros Pharmaceuticals Inc. (本社：米国マサチューセッツ州、以下「シロス社」)が、テムリックがシロス社に導出したレチノイン酸受容体 α 作動薬(タミバロテン/TM-411/SY-1425、以下「タミバロテン」)につきまして、急性骨髄性白血病(AML)を対象として現在実施中の第II相臨床試験の初期データの学会報告を行うとともに、次の段階である無作為化試験^{※1)}パートの実実施計画について発表しましたのでお知らせします。

なお、本件は、東京証券取引所の規則に定める適時開示には該当いたしません、有用な情報と判断したため、任意開示いたします。

タミバロテンはレチノイン酸受容体の α サブタイプ(RAR α)選択的な作動薬であり、強い分化誘導活性を示すことから他の抗腫瘍剤との併用による相乗効果が期待される化合物です。シロス社は、2021年9月から、RARA陽性の未治療unfit^{※2)} AMLを対象として、タミバロテン/ベネトクラクス/アザシチジンの三剤併用療法の第II相臨床試験(SELECT-AML-1)を実施しておりますが、このたび、現在開催中の第64回米国血液学会年次総会において、SELECT-AML-1の安全性導入パート(Safety Lead-in)のデータを報告しました。また、今回報告された有望なデータに基づき、シロス社はSELECT-AML-1の無作為化試験パートに進む計画を明らかにしました。無作為化試験パートの開始は2023年第1四半期に予定されており、2023年または2024年にデータが得られる見込みです。詳細につきましては別紙のシロス社発表資料をご覧ください。

テムリックは2015年9月に、北米および欧州におけるタミバロテンのがん治療薬としての開発販売権をシロス社に許諾するライセンス契約を締結し、開発段階に応じたマイルストーンおよび販売後のロイヤルティを受け取る権利を保有しております。本件に伴いテムリックが受け取る一時金はなく、2022年11月17日に公表した2022年12月期(2022年1月1日～2022年12月31日)の通期連結業績予想に変更はございませんが、AMLを対象とした臨床試験の進展はタミバロテンの中長期的な価値向上に資するものとテムリックおよび当社は考えております。

テムリックおよび当社は、シロス社との連携をより強固にすることにより、必要とされる支援を遅滞なく実施するよう務め、今後のマイルストーン収益およびロイヤルティ収益の早期獲得を目指して、効率良い業務マネジメントにおいて尽力して参ります。

以 上

[用語説明]

※1) 無作為化試験：対象者を2つ以上の群に特定の意図によらない無作為な方法で分け、治療等の効果を検証する試験を指します。無作為化比較試験、ランダム化試験、ランダム化比較試験ともいいます。

※2) unfit：高齢者など標準化学療法に不適な患者層を指します。

以下の資料は、2022年12月10日（現地時間）付で Syros Pharmaceuticals Inc.（本社：米国・マサチューセッツ州）が同社ウェブサイトにて公表した資料（<https://ir.syros.com/press-releases/detail/268/syros-presents-safety-lead-in-data-from-select-aml-1-trial>）の日本語翻訳です。この資料の正式言語は英語であり、内容および解釈については英語が優先します。

シロス社、タミバロテンとベネトクラクスおよびアザシチジンの併用療法を評価する SELECT-AML-1の安全性導入パートのデータを報告し、 第II相臨床試験の無作為化試験パートの開始を発表

- 新たに診断された RARA 遺伝子過剰発現 unfit AML 患者における複合完全奏効率 83%
- 三剤併用療法の初期の安全性と臨床活性のプロファイルは、SELECT-AML-1 を無作為化試験パートに進めることを支持するもの
- 経営陣は本日午後 12:00（米国東海岸標準時）にコンファレンスコールを実施

米国マサチューセッツ州ケンブリッジ--(BUSINESS WIRE)： 遺伝子発現を制御する医薬品開発のリーダーである Syros Pharmaceuticals (NASDAQ: SYRS)（シロス社）は、本日、経口選択的レチノイン酸受容体 α (RAR α) 作動薬であるタミバロテンとベネトクラクスおよびアザシチジンを、新たに急性骨髄性白血病 (AML) と診断し RARA 遺伝子過剰発現のある unfit^{*1} な患者で併用する、現在進行中の SELECT-AML-1^{*2} の第II相臨床試験（フェーズ2試験）の安全性導入パートの試験データを発表しました。この試験データは、米国ルイジアナ州ニューオーリンズで開催されている第64回米国血液学会 (ASH) 年次総会のポスターセッションにおいて本日発表されます。

コロラド大学医学部白血病科の医学教授兼臨床部長である Daniel Pollyea 氏は次のように述べています。「白血病の治療に専念している医師として、私は既存の治療法の限界を日々痛感しています。unfit AML 患者の約3分の1が既存の治療法には反応せず、ほぼ全ての場合で時間の経過とともに再発します。今回の結果は、タミバロテンを既存の標準治療と併用することで、RARA 遺伝子過剰発現を有する約30%のAML患者（その多くはベネトクラクス耐性に関連した疾患表現型を示します）の予後を改善できるという初期のエビデンスを提供するものです。フェーズ2試験の無作為化試験^{*3} パートに患者さんを登録し、血液悪性腫瘍の新たな併用療法としてのタミバロテンの可能性をさらに評価できることを楽しみにしています。」

シロス社の最高医学責任者の David A. Roth 氏は次のように述べています。「SELECT-AML-1の初期データは、我々が安全性導入パートで答えを見出そうとしていた2つの疑問点を解決し、ベネトクラクスならびにアザシチジンとの併用におけるタミバロテンの忍容性、および既存の標準治療にタミバロテンを加えることによる臨床上的有用性の可能性を示したという点で非常に勇気づけられるものでした。タミバロテン/ベネトクラクス/アザシチジンの三剤併用療法は、RARA 遺伝子過剰発現を有するAML患者において高い奏効率と迅速な効果発現を示した上、ベネトクラクス/アザシチジンの二剤併用療法において想定されるレベルを超えた毒性の増加を示す証拠はありません。これらのデータに基づき、我々は速やかに SELECT-AML-1 フェーズ2試験の無作為化試験パートに移りたいと考えています。このほか、SELECT-MDS-1^{*4} では、高リスクの骨髄異形成症候群および RARA 遺伝子過剰発現患者を対象に、タミバロテンと標準治療のアザシチジンの併用について評価しており、患者登録を継続中です。」

SELECT-AML-1 フェーズ 2 試験の初期データは有望

2022 年 10 月 13 日現在、新たに診断された RARA 陽性 unfit AML 患者 8 名が試験に登録され、うち 6 名が治療反応性の評価が可能な患者でした。患者の年齢の中央値は 61 歳（55～82 歳の範囲）、ベースライン時の芽球比率の中央値は 63%（39～100%の範囲）でした。

安全性初期データ

- ✓ タミバロテンとベネトクラクスおよびアザシチジンの併用療法において、ベネトクラクス/アザシチジンの二剤併用療法と比較して毒性が増加するという証拠は認められませんでした。骨髄抑制の発生率は同様の患者集団に対する二剤併用療法について報告された値と同程度でした。
- ✓ 重篤な有害事象（SAE）は 6 名全ての患者で報告されました。最も頻繁に発生した SAE は、発熱性好中球減少症（66%）および肺炎（50%）でした。
- ✓ 非血液学的有害事象の大部分は低グレードで可逆的でした。最も頻度の高い非血液学的有害事象は、肺炎（66%）、咳（50%）、不安（50%）、食欲減退（50%）、発疹（50%）などでした。

臨床活性初期データ

- ✓ Revised International Working Group（IWG）基準による完全奏効（CR）率および血球数回復が不完全な完全奏効（CRi）率はあわせて 83%であり、CR 達成患者および CRi 達成患者はそれぞれ 2 名（33%）および 3 名（50%）でした。CR または CRi を達成した 5 名の患者のうち 4 名（80%）は高単球性発現スコア（MES）を示しており、この点がベネトクラクス耐性と関係している可能性があります¹⁾。
- ✓ CR/CRi が得られるまでの期間の中央値は 33 日間（25～88 日間の範囲）でした。
- ✓ 治療期間の中央値およびフォローアップ期間の中央値は、それぞれ 76.5 日（20～104 日の範囲）および 107 日（56～314 日の範囲）でした。
- ✓ これらの初期データは、標準治療であるベネトクラクスとアザシチジンの併用療法と比較して良好であることを示しています。新たに診断された unfit AML 患者における複合 CR 率は 66%となりました²⁾。

新たに診断された unfit AML 患者に対するタミバロテンの投与開始について

本日報告された有望なデータに基づいて、シロス社は SELECT-AML-1 フェーズ 2 試験の無作為化試験パートに進む予定です。本試験は、RARA 陽性の患者約 80 名をタミバロテン/ベネトクラクス/アザシチジンの三剤併用投与群とベネトクラクス/アザシチジンの二剤併用投与群に 1 対 1 で割り付け、タミバロテンの安全性と有効性を検証するものです。本試験では、最近発表された欧州白血病ネットワーク（ELN）の勧告³⁾に基づくベネトクラクス用量変更ガイドラインを取り入れ、タミバロテン/ベネトクラクス/アザシチジンの三剤併用療法がベネトクラクスおよびアザシチジンに反応しない患者に対するサルベージ治療法^{※5)}になりうるかを評価する予定です。無作為化試験パートの開始は 2023 年第 1 四半期に予定されており、2023 年または 2024 年にデータが得られる見込みです。

ASH における発表資料は、現在、シロス社ウェブサイト（www.syros.com）の Publications and Abstracts セクションに掲載されています。

https://d1io3yog0oux5.cloudfront.net/_81933008bcf3cda9de9f83ba8960b9f5/syros/db/353/2494/pdf/1444.pdf）。

[参考文献]

- 1) Fiore C, Kelly M, Volkert A, *et al.* Selection of RARA-positive Newly Diagnosed Unfit AML Patients with Elevated RARA Gene Expression Enriches for Features Associated with Primary Resistance to Venetoclax and Clinical Response to SY-1425, a Potent and Selective RAR α Agonist, plus Azacitidine; *ASH 2020* Abstract #137323.
- 2) DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat MJ, *et al.* Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020; 383: 617-629. doi:10.1056/NEJMoa2012971.
- 3) Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022; 140(12): 1345-77.

[用語説明] (本用語説明はラクオリア創薬株式会社にて追加したものです)

- ※1) unfit：高齢者など標準化学療法に不適な患者層を指します。
- ※2) SELECT-AML-1：急性骨髄性白血病（AML）を対象としてシロス社が実施している、タミバロテンをベネトクラクス/アザシチジンと併用した三剤併用療法の臨床試験の名称です。
- ※3) 無作為化試験：対象者を2つ以上の群に特定の意図によらない無作為な方法で分け、治療法などの効果を検証する試験を指します。無作為化比較試験、ランダム化試験、ランダム化比較試験ともいいます。
- ※4) SELECT-MDS-1：骨髄異形成症候群（MDS）を対象としてシロス社が実施している、タミバロテンをアザシチジンと併用した二剤併用療法の臨床試験の名称です。
- ※5) サルベージ治療法：標準的な治療に無反応であった後に行う治療法のことを指します。救済療法、救助療法、レスキュー治療法ともいいます。

以上