PEVONEDISTAT (TAK-924): 高リスク骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病に対する新規治療の可能性

フィル・ローランズ, PhD

オンコロジー領域ユニット ヘッド

武田薬品工業株式会社

東京

2019年11月21日

血液学的悪性疾患におけるタケダオンコロジーの基盤を強化

血液学的悪性疾患における
リーダーとしての
ポジションを
高めていく

次世代
I/O

細胞療法
I型 IFN
新規チェックポイント

MDS/AML

臨床第3相試験

pevonedistat

リンパ腫

ADCETRIS® brentuximab vedotin for injection

慢性骨髄性白血病

ICLUSIG® (ponatinib) tablets

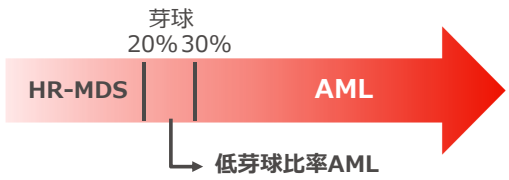
多発性骨髄腫における患者アウトカムの改善

VELCADE® (bortezomib)

NINLARO® (ixazomib) capsules

高リスク骨髄異形成症候群（高リスクMDS）および急性骨髄性白血病（AML）の限られた治療オプション

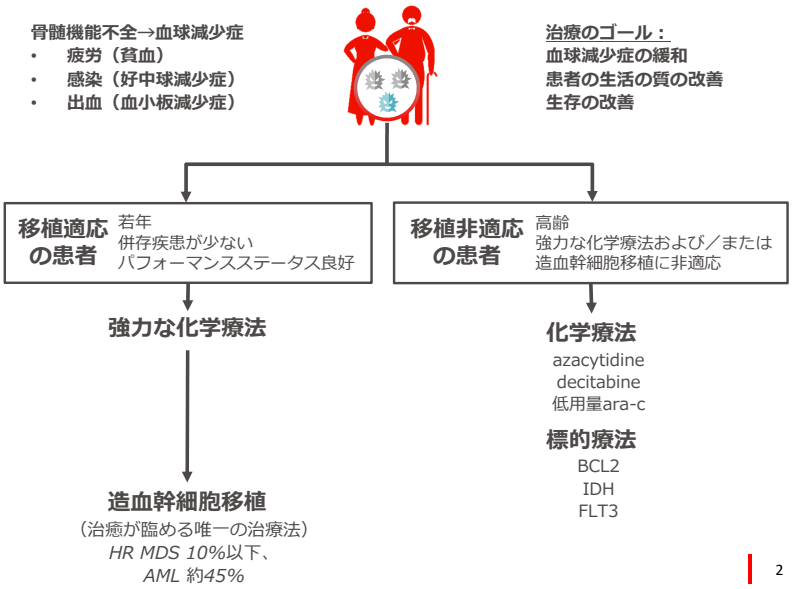
HR-MDS及びAMLの連続した疾患特性



- HR-MDSおよびAMLは、共通する生物学的基盤、
- 臨床的特徴、および遺伝子変異を持った、希少な骨髄関連がんである*
- 高齢者（70歳超）での発現率が最も高い
- 全生存期間は、リスク分類に応じて、数カ月～数年

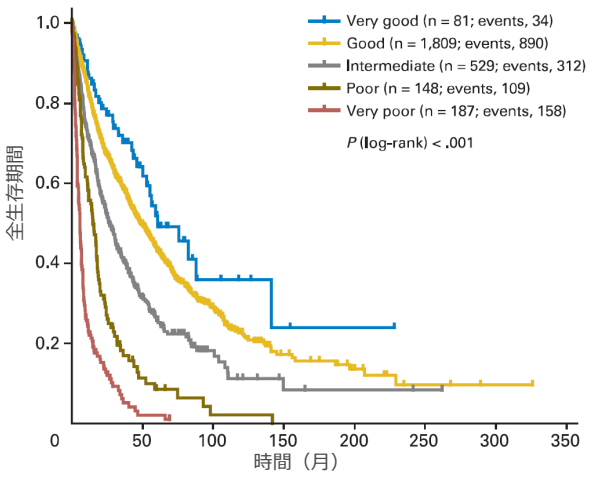
＊：HR-MDS患者の30%がAMLに移行する

治療



高リスクMDSに対して現在の標準治療による効果は十分ではない

MDSの予後リスク分類別生存期間



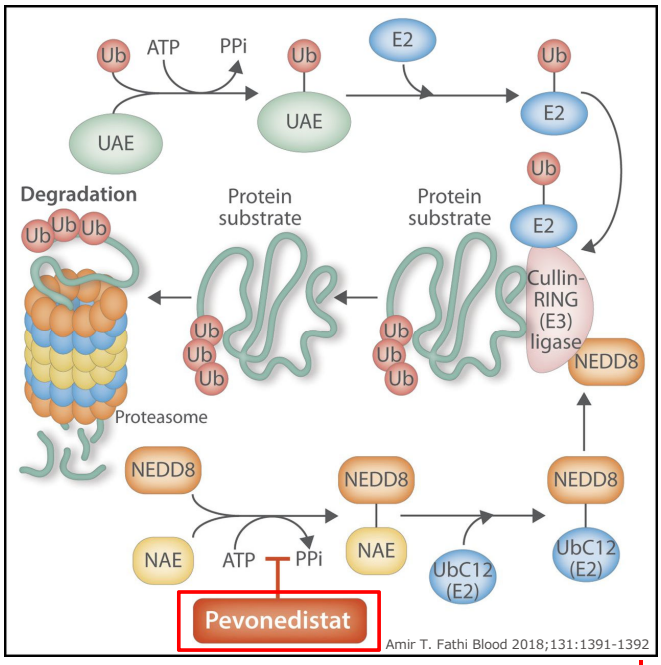
Schanz et al., *J Clin Oncol.*2012, 30:820-829

全生存期間中央値 約6カ月～5年

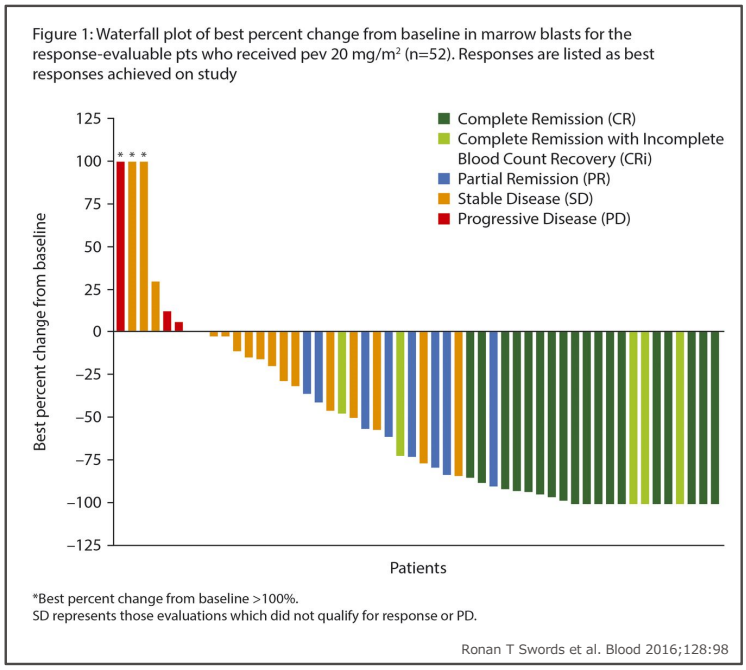
- MDSに対する新規治療は、この10年間承認されていない
- 一次治療後の移植非適格患者において、全生存期間の中央値は15カ月、2年生存率 35%
- 患者にとって入院治療が一般的であり、多くが輸血依存の状態にあるため、経済的負担が大きい

PEVONEDISTAT：ユニークなFIRST-IN-CLASS NAE阻害剤

- Pevonedistatは、NAE（NEDD-8活性化酵素）に対する低分子阻害剤であり、このNAEはユビキチンプロテアソーム系に関与する蛋白質である
- NAEはプロテアソームの上流で作用し、NEDD化経路の初期段階を触媒する



PEOVNEDISTAT + アザシチジン投与における AMLに対する有望な奏効率



全奏効率60%で、二次性AMLにおいても生存の改善傾向あり

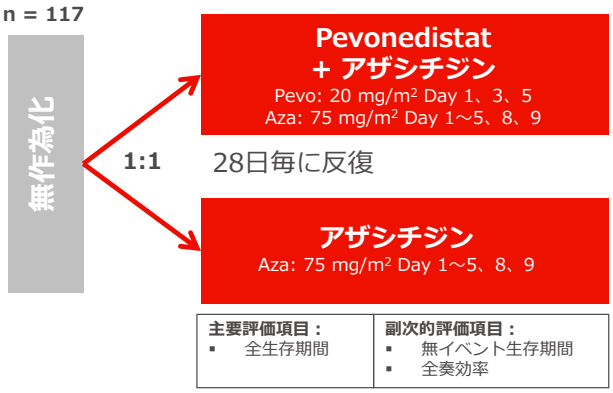
AMLの遺伝学的リスクや腫瘍量に影響を受けない奏効率

▼

開発初期データが以降の症例登録を促進

開発を加速するため、リスクを踏まえて臨床第3相試験（PANTHER）を開始

高リスク*MDS*、*CMML*、又は低芽球比率*AML*患者を対象として*Pevonedistat*+アザシチジンとアザシチジン単剤を比較するランダム化、非盲検、グローバル、多施設共同、臨床第*2*相試験

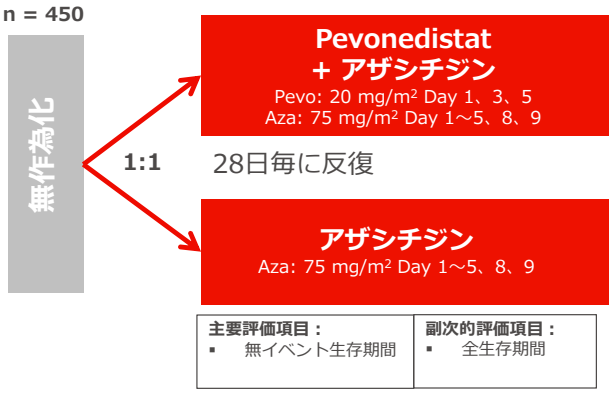


- 全生存期間（OS）データは11月に入手予定
- 学術会議でデータを発表予定
- 2021年度承認予定*

*臨床第2相試験で申請した場合の承認予定

AMLにおいて認められたベネフィット-リスク プロファイルをMDSにおいて検証する臨床第2相試験

高リスク*MDS/CMML*、又は低芽球比率*AML*患者に対する一次治療としての*Pevonedistat*+アザシチジンとアザシチジン単剤を比較するランダム化比較臨床第*3*相試験



PANTHER

- グローバルでの組入れを、当初予定より10カ月早く完了*
- 新規革新的治療の需要を示唆

*グローバルでの組入れを終了、中国での延長組入れは実施中

患者中心の理念に基づくPEVONEDISTATの開発拡大

連続する疾患特性

高リスクMDS

臨床第2相試験（P2001）

*2021年度承認予定**

臨床第3相試験（P3001）

PANTHER

移植非適応のAMLを対象とした新規試験

臨床第3相試験 PEVOLAM

pevo + aza vs. aza
患者組入れ中

効果的な開発のためにパートナーシップ（PETHEMA）を活用

併用の臨床第2相試験（P2002）

pevo + venetoclax + aza vs. venetoclax + aza
2020年度に開始予定

併用を裏付けるユニークな作用機序および生物学的仮説

*臨床第2相試験のデータで申請した場合の承認時期の想定

サマリー

1

高リスクMDS及びAMLの治療オプションは少なく、アンメットニーズは依然として高い

2

Pevonedistatはfirst-in-classの選択的NAE阻害剤であり、高リスクMDSに対してこの10年で初めての新たな治療となる可能性がある

3

高リスクMDS対象の臨床第2相試験はまもなく全生存期間（OS）の結果が判明

臨床第3相試（PANTHER）はグローバルの組入れが完了