CTO 通信

世界の最先端医薬品開発の動向を、いち早く。

医薬品開発の世界では、新たな技術やモダリティが次々と生まれ、研究開発の潮流が大きく変化しています。

「CTO 通信」では、世界の最先端の技術や臨床開発の動向をいち早く取り上げ、「何が重要なのか」「医薬品開発の未来をどう変えるのか」を、NANO ホールディングス CTO の秋永士朗が専門家の視点から速報・解説します。

世界の技術革新を継続的にウォッチし、その価値と可能性を見極めることで、当社グループの投資戦略や新たな事業機会の創出につなげていきます。

CTO 通信 | Vol. 10 速報 2026 年 11 月 5 日

EGFR×LGR5 二重特異性抗体が頭頸部がん初回治療の第 III 相試験で主要評価項目達成

—Genmab の petosemtamab は Keytruda との併用で、Keytruda 単剤に対し死亡ハザードを半減し、奏効率も改善—

秋永 士朗
NANO ホールディングス株式会社 取締役 CTO 兼 NANO MRNA 株式会社 代表取締役社長

2026 年 10 月 26 日、スペイン・マドリードで開催された欧州臨床腫瘍学会（ESMO 2026）で、Genmab が 2025 年 12 月に買収した Merus 社由来の開発品である petosemtamab と pembrolizumab（Keytruda）の併用療法が、再発・転移性頭頸部扁平上皮がん（r/m HNSCC）の一次治療（PD-L1 陽性）で全生存期間（OS）中央値 28.2 か月、客観的奏効率（ORR）63% という第 II 相試験の最新成績が報告された。その 2 日後の 10 月 28 日、同社は第 III 相試験 LiGeR-HN1 が最初の中間解析で OS と ORR の両主要評価項目を達成し、pembrolizumab 単剤に対して死亡ハザードを 50% 低下させたと発表した。

局所切除不能な遠隔転移を有する頭頸部がんの一次治療では、2019 年に報告された KEYNOTE-048 試験に基づき、PD-L1 陽性例に対する pembrolizumab 単剤、あるいは pembrolizumab と白金製剤・5-FU の併用が標準治療として用いられている。同試験の PD-L1 CPS 1 以上の集団では、pembrolizumab 単剤の OS 中央値は 12.3 か月、化学療法併用群では 13.6 か月であった。また、長期追跡解析における ORR はそれぞれ 19.1%、37.2%であった。試験間の単純比較には限界があるものの、今回の無作為化第 III 相試験で化学療法を含まない併用療法が pembrolizumab 単剤に対して OS の改善を示した意義は大きい。

1. 作用機序：EGFR シグナル阻害と LGR5 を介した標的化

petosemtamab（開発コード GEN1158、旧称 MCLA-158）は、EGFR と LGR5 を標的とする IgG1 二重特異性抗体である。分子形式は共通軽鎖（cLC）型で、CH3 領域に DEKK 改変を導入して重鎖の組合せを制御し、Fc は ADCC 増強型（GLYMAXX）に設計されている。結合親和性（解離定数 Kd）は EGFR に対して 0.2 nM、LGR5 に対して 0.8 nM と、いずれも高親和性である。

AACR 2017 の非臨床ポスターで Merus の Roovers らが示したのは、この二つの腕の役割が対称ではないという点である。EGFR 側では、domain III 上の結合残基がアラニンスキャニングで同定され、FACS 競合試験と EGF 刺激細胞アッセイにおいてリガンド結合と下流の増殖シグナルを強く阻害する。これに対し LGR5 側では、N-cap／LRR1 領域に高親和性で結合するものの、リガンドである RSPO-1 の結合は阻害しない。

この非対称性は、本剤の設計上の特徴である。LGR5 は WNT 標的遺伝子であり、腸管幹細胞および大腸がんの幹細胞様細胞集団のマーカーとして知られる。本剤の LGR5 結合部位は、RSPO-1 の結合を直接阻害するのではなく、LGR5 陽性細胞を捕捉する役割を担う。EGFR シグナルを阻害する作用と、LGR5 陽性のがん幹細胞様細胞を標的化する作用を、一分子に統合した設計と理解できる。Genmab は、EGFR と LGR5 を共発現する細胞における LGR5 の内在化を介した EGFR 分解に加え、Fc 領域を介する NK 細胞の抗体依存性細胞傷害（ADCC）およびマクロファージの抗体依存性細胞貪食（ADCP）を作用機序として挙げている。

2. 頭頸部がん第 II 相（ESMO 2026）：OS 中央値 28.2 か月、ORR 63%

第 II 相試験（NCT03526835）の一次治療併用コホートでは、PD-L1 陽性の r/m HNSCC に対し petosemtamab 1,500 mg を 2 週ごと、pembrolizumab 400 mg を 6 週ごとに投与した。有効性評価可能例 43 例、追跡期間中央値 25.5 か月で、OS 中央値 28.2 か月、12 か月 OS 率 79%、ORR 63%（完全奏効 19%）、無増悪生存期間（PFS）中央値 9.0 か月、12 か月 PFS 率 40% であった。奏効期間中央値は未到達で、奏効例の 55% が 24 か月時点でも奏効を維持していた。HPV 陰性例の ORR は 66%、陽性例は 50% で、PD-L1 の CPS 区分を問わず活性が認められた。

安全性については、管理可能と考えられる結果が報告された。主な治療期間中に発現した有害事象は無力症 51%、ざ瘡様皮膚炎 51%、発疹 49% で、これらの Grade 3〜4 の発現率はいずれも 7% 以下であった。注入関連反応は 38%（Grade 3〜4：7%）に認められたが、すべて回復し、Grade 5 の有害事象および治療関連死亡は報告されなかった。化学療法を含まない点は治療負担の軽減につながる可能性があるが、骨髄抑制や粘膜障害を回避できると断定することはできず、高齢者や併存疾患を有する患者での有用性は、今後の詳細な安全性データに基づいて評価する必要がある。

3. 第 III 相試験 LiGeR-HN1：最初の中間解析で両主要評価項目を達成

LiGeR-HN1（NCT06525220）は、PD-L1 陽性の一次治療 r/m HNSCC を対象に、本剤と pembrolizumab の併用を pembrolizumab 単剤と 1:1 に無作為化比較する非盲検・国際共同第 III 相試験である。共同主要評価項目は OS と ORR で、PFS、奏効期間、安全性、患者報告アウトカムが副次評価項目に置かれている。

独立データモニタリング委員会が評価した最初の中間解析では、OS のハザード比は 0.50（95% 信頼区間 0.37〜0.67、$p<0.0001$）、ORR のオッズ比は 3.17（95% 信頼区間 2.06〜4.89、$p<0.0001$）であり、両主要評価項目で統計学的に有意な改善が認められた。同社は HPV の感染状況にかかわらず改善が認められたと発表している。併用時の安全性プロファイルは各単剤で既知のものと整合し、新たな安全性シグナルは報告されなかった。同社は試験の全結果を今後の学会で発表し、各国の規制当局と協議する予定としている。今回のトップライン発表では PFS や詳細な安全性データは示されておらず、結果の解釈には全データの確認が必要である。OS と ORR の両主

要評価項目の達成は承認申請を支持する重要な知見となるが、承認経路や可否は規制当局の審査による。本剤は、一次治療の併用療法と既治療の r/m HNSCC に対する単剤療法について、FDA から画期的治療薬指定（BTD）を受けている。

4. 第 III 相試験 LiGeR-HN2：二次・三次治療で単剤が担当医選択薬と比較される

本剤の単剤療法としての有効性と安全性を検証するのが LiGeR-HN2（NCT06496178）である。対象は、抗 PD-1 抗体と白金系化学療法の治療中または治療後に進行した r/m HNSCC で、約 500 例を 1:1 に無作為化する。本剤 1,500 mg を 2 週ごとに単剤投与する群と、担当医が選ぶ単剤（cetuximab 400→250 mg/m² 週 1 回、methotrexate 40／60 mg/m² 週 1 回、docetaxel 30／40 mg/m² 週 1 回）を投与する群を比較する。主要評価項目は盲検独立中央判定による ORR（RECIST v1.1）と OS で、p16 の状況と ECOG PS で層別化される。北米・南米・欧州・アジア太平洋の約 175 施設が参加し、2024 年 7 月に登録を開始、国際共同試験として実施されている。

背景にあるのは、抗 PD-1 抗体と白金系化学療法の治療後に、十分な効果が期待できる治療選択肢が限られているという課題である。cetuximab、methotrexate、docetaxel などの単剤が用いられるが、予後の改善にはなお大きな余地がある。第 II 相試験の単剤パートでは ORR 36%（75 例中 27 例、担当医評価）が報告されており、第 III 相試験の実施を支持する知見となった。対照群の選択肢には EGFR 抗体である cetuximab も含まれる。ただし、複数の薬剤から担当医が選択する対照群との比較であり、LGR5 標的化や Fc を介した免疫作用それぞれの寄与を、この試験だけで切り分けることはできない。一次治療での結果を踏まえ、既治療例に対する単剤療法の検証結果も注目される。

5. 大腸がん第 II 相：1L 75%、2L 67% という奏効率

Merus における本剤の出発点は大腸がんであり、開発は現在、第 III 相試験へと進んでいる。ESMO 2026 では、RAS/BRAF 野生型・抗 EGFR 抗体未治療の mCRC を対象に、本剤 1,500 mg を 2 週ごとに mFOLFOX6 または FOLFIRI と併用した第 II 相試験の最新解析が報告された（データカットオフ 2026 年 5 月 15 日）。

表：petosemtamab＋化学療法の第 II 相成績（mCRC、ESMO 2026）

項目	一次治療（1L）	二次治療（2L）
対象例数	45 例	34 例
ORR（確定＋未確定）	75%	67%
左側腫瘍の ORR	81%	—
肝転移例の ORR	76%	67%
疾患制御率（DCR）	95%	93%
追跡期間中央値	5.9 か月	7.1 か月
投与継続率	76%	74%

出典：Genmab Media Release no. 14（2026 年 10 月 25 日）

注目すべきは 3 点である。第一に、確定・未確定奏効を合わせた ORR が一次治療で 75%、二次治療で 67% であり、一次治療の左側腫瘍では 81% であった。第二に、肝転移例でも一次治療で 76%、二次治療で 67% の ORR が報告された。第三に、追跡期間の延長に伴い、以前は未確定であった奏効の多くが確定奏効となった。これらは臨床活性を支持する結果であるが、抗 EGFR 抗体未治療の RAS/BRAF 野生型という対象集団、対照群のない試験であること、および追跡期間が短いことを踏まえ、奏効の持続性や生存への影響は引き続き確認する必要がある。

安全性は化学療法併用下でも許容された。本剤関連の有害事象による中止は mFOLFOX6 併用で 42 例中 2 例（5%）、FOLFIRI 併用で 37 例中 1 例（3%）にとどまり、死亡に至る事象はない。注入関連反応は mFOLFOX6 併用 48%、FOLFIRI 併用 43%、Grade 3 はそれぞれ 7%、3% であった。

この成績を受け、大腸がんでの第 III 相試験が既に開始されている。一次治療の LiGeR-CRC1（NCT07702032）は RAS/BRAF 野生型・左側腫瘍を、二次治療の LiGeR-CRC2（NCT07775287）は RAS/BRAF 野生型を対象とし、いずれも化学療法との併用で標準治療と比較する。

Genmab は 2025 年 9 月 29 日に Merus の買収合意を発表し、同年 12 月に買収を完了した。買収額は約 80 億米ドルで、全額現金による 1 株当たり 97 米ドルの取引であった。

Merus は買収前から頭頸部がんの第 III 相試験を進めており、大腸がんでも現在、第 III 相試験が実施されている。今回の ESMO で報告された第 II 相試験の成績と、頭頸部がんの第 III 相試験における両主要評価項目の達成は、買収の中核資産である petosemtamab の臨床的価値を支持する。ただし、買収の事業上の成果は、今後の承認取得、適応拡大、競争環境および販売実績などを踏まえて評価する必要がある。

NANO ホールディングス視点のまとめ

LGR5 標的抗体医薬の開発では、petosemtamab の臨床成績が注目される一方、他の候補薬の臨床的有用性についても個別の検証が必要である。Genentech などは、LGR5 を標的とする抗体薬物複合体（ADC）の非臨床研究を報告している。これらの研究では、搭載薬物やリンカーの設計によって抗腫瘍効果と正常組織への毒性が異なることが示されており、LGR5 が発現する正常な消化管幹細胞への影響も評価上の論点となる。

petosemtamab の設計上の特徴は、腫瘍細胞の増殖に関与する EGFR と、がん幹細胞様細胞のマーカーとして知られる LGR5 を、一つの二重特異性抗体で同時に標的化した点にある。EGFR 側の結合によって EGFR シグナルを阻害する一方、LGR5 側は RSPO-1 の結合を直接阻害せず、標的細胞の捕捉と内在化に関与する。さらに、EGFR と LGR5 を共発現する細胞で EGFR の分解を促し、Fc 領域を介して ADCC や ADCP を誘導する。腫瘍細胞の増殖を抑える作用と、がん幹細胞様細胞を標的化する作用を組み合わせた設計は、当社グループの開発戦略にも示唆を与える。

NANO MRNA が開発に関与してきた SRN-14／GL2-800 は、PRDM14 を標的とする siRNA と核酸ナノキャリアーからなる核酸医薬候補であり、がん研有明病院において切除不能または再発乳がんを対象とする医師主導第 I 相試験が実施された。PRDM14 は、乳がんの約 6 割、膵がんの約 4 割で発現すると報告され、抗がん剤耐性、転移・浸潤、血管新生など、がん幹細胞性に関連する形質に関与する転写因子である。第 I 相試験では、安全性・忍容性および薬剤曝露が確認された一方、単剤での抗腫瘍効果は限定的で、最良総合効果は長期間の病勢安定（SD）であった。この結果は、がん幹細胞性に関わる標的の抑制だけでは、十分な腫瘍縮小につながらない場合があることを示唆する。petosemtamab の事例を参考に、増殖シグナル阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬などとの併用による相補的な効果を検討する意義がある。当社グループとしても、DDS による送達、標的抑制の程度、安全性を踏まえた検証が重要である。

「CTO 通信」では、今後も注目すべき世界の最先端技術や臨床開発の動きをタイムリーに取り上げ、その意味や今後の可能性についてお伝えしてまいります。