

PRESS RELEASE

報道関係者各位

2025年2月20日

ジェンマブ株式会社

ジェンマブ、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する二重特異性抗体治療薬としてエプキンリ[®]の適応拡大の承認を取得

- 再発を繰り返し、治癒困難な濾胞性リンパ腫（FL）Grade 1～3A の患者さんに対して単剤皮下投与による新たな治療選択肢となる
- 全身療法を2回以上受けた再発又は難治性のFLを含む成熟B細胞非ホジキンリンパ腫を対象とした第I/II相EPCORE[®] NHL-1 海外試験およびEPCORE NHL-3 国内試験の成績を基に承認取得

ジェンマブ株式会社（本社 東京都港区、代表取締役社長 クリストファー・ダール）は本日、抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤「エプキンリ[®]皮下注 4mg」「同 48mg」〔一般名：エプコリタマブ（遺伝子組換え）〕について、2つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）患者さんに対する用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認を厚生労働省より取得しました。

濾胞性リンパ腫（FL）は非ホジキンリンパ腫（NHL）のうち、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）に次いで2番目に多い病型であり、NHLの全例の20-30%を占めています¹。FLは再発を繰り返すのが一般的で、既存治療を繰り返すたびに奏効率が次第に下がり、奏効期間も短くなると報告されています²。再発又は難治性のFLについては標準的な治療法が確立しておらず、新しい治療法へのニーズが高い疾患です。

国内第I/II相臨床試験（EPCORE[®] NHL-3試験）の治験責任医師であり、国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科長である伊豆津 宏二先生は次のように述べています。「再発を繰り返すたびに治療選択肢が限られるFL治療において、明確な標準治療のない3次治療以降には依然として高いアンメットニーズが存在します。今回の試験結果で示された奏効や忍容性は、エプコリタマブが今後の再発・難治性のFLの治療戦略において重要な治療選択肢となる可能性を裏付けるものです。また単剤での皮下注射による治療は、患者さんや医療関係者の負担軽減につながることを期待されます。」

ジェンマブ株式会社代表取締役社長のクリストファー・ダールは、「今回の承認により、度重なる再発やその後の治療への不応に苦しまれる再発又は難治性のFL患者さんに対する新たな治療選択肢として、ジェンマブの独自技術 DuoBody[®]を用いて創製されたエプキンリを日本においても提供できることを大変嬉しく思います。再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（LBCL）および再発又は難治性のFL両方の適応で、本邦で承認された唯一の二重特異性抗体である本剤を、パートナーであるアツヴィとともに必要とする患者さんへいち早くお届けし、患者さんとそのご家族の希望につながることを期待しています」と述べています。

今回の承認は、エプキンリ単剤投与の安全性および有効性の評価を目的とした非盲検、多施設共同試験である。再発又は難治性の FL を含む成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした海外第 I/II 相臨床試験（EPCORE NHL-1/GCT3013-01 試験）および国内第 I/II 相臨床試験（EPCORE NHL-3/GCT3013-04 試験）等の結果に基づいています。海外第 I/II 相臨床試験では 2 ステップと 3 ステップの 2 種類の漸増法で、国内第 I/II 相臨床試験では 2 ステップの漸増法で評価されました。

海外第 I/II 相臨床試験（EPCORE NHL-1/GCT3013-01 試験、第 II 相パート インドレント B 細胞性非ホジキンリンパ腫 [iNHL]コホート）において、治療歴が 2 回以上の再発又は難治性の FL（Grade 1～3A）患者さん 128 例で確認された全奏効率（ORR）は 82.0%（105/128 [95%信頼区間（CI）：74.3-88.3]）、完全奏効（CR）率は 62.5%でした（データカットオフ：2023 年 4 月 21 日）。2 ステップ漸増でエプキンリが投与された 128 例中 119 例（93.0%）に副作用が認められました。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（CRS）（85 例、66.4%）、注射部位反応（47 例、36.7%）、疲労（24 例、18.8%）、好中球減少症（24 例、18.8%）、注射部位紅斑（22 例、17.2%）発熱（16 例、12.5%）、下痢（14 例、10.9%）等でした。

海外第 I/II 相臨床試験では FL 最適化コホートが別途設定されており、86 例の FL（Grade 1～3A）患者さんを対象に、CRS を低減させるために推奨された 3 ステップ漸増について評価を行いました。同コホートで確認された ORR は 86.0%（74/86 [95%CI: 76.9-92.6]）でした（データカットオフ：2024 年 1 月 8 日）。3 ステップ漸増でエプキンリが投与された 86 例中 78 例（90.7%）に副作用が認められました。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（42 例、48.8%）、注射部位反応（23 例、26.7%）、疲労（12 例、14.0%）、好中球減少症（12 例、14.0%）等でした。当コホートでは CRS が主に低いグレードで認められ（42 例のうちグレード 1 が 40%、グレード 2 が 9%）、グレード 3 の CRS の事象は認められませんでした。

国内第 I/II 相臨床試験（EPCORE NHL-3/GCT3013-04 試験、第 II 相パート FLコホート）において、治療歴が 2 回以上の再発又は難治性の FL（Grade 1～3A）患者さん 21 例で確認された ORR は 95.2%（20/21 [95%CI: 76.2-99.9]）、CR 率は 76.2%でした（データカットオフ：2023 年 4 月 21 日）。2 ステップ漸増でエプキンリが投与された 21 例中 21 例（100.0%）に副作用が認められました。主な副作用は、CRS（19 例、90.5%）、注射部位反応（15 例、71.4%）、発疹（6 例、28.6%）、好中球数減少（6 例、28.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例、23.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 例、23.8%）、紅斑（3 例、14.3%）、リンパ球数減少（3 例、14.3%）等でした。

添付文書情報（※下線部：今回の承認による変更・追加箇所）

製品名	エプキンリ®皮下注 4mg、同 48mg
一般名	エプコリタマブ（遺伝子組換え）
効能又は効果	●以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫

	<p>原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫</p> <p>●再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</p>
効能又は効果に関連する注意	<p>本剤による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。</p>
用法及び用量	<p><再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）></p> <ul style="list-style-type: none"> 2ステップ漸増 <p>通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg、8 日目に 1 回 0.8mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48mg を皮下投与する。その後は 1 回 48mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。</p> <p><再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）></p> <ul style="list-style-type: none"> 3ステップ漸増 <p>通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg、8 日目に 1 回 0.8mg、15 日目に 1 回 3mg、22 日目に 1 回 48mg を皮下投与する。その後は 1 回 48mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。</p>
製造販売承認事項一部変更に関する承認取得日	2025 年 2 月 20 日
製造販売元	ジェンマブ株式会社
販売提携	アヅヴィ合同会社

濾胞性リンパ腫（FL）について

濾胞性リンパ腫（FL）は、インドレント（低悪性度）リンパ腫として最も一般的な非ホジキンリンパ腫（NHL）であり³、既存治療では治癒不能な疾患と考えられています^{4,5}。一次治療で長期寛解を達成する患者さんも高頻度に再発やその後の治療に対する不応を経験します⁶。再発のたびに奏効率が低下し、次の治療までの期間も短くなると報告されています²。DLBCL に次いで発生頻度が高く NHL の 20-30%を占めており、国内での FL 患者数は 19,000 人と推定されています^{1,7}。なお、FL のうち 5～10%を占めると報告されている Grade 3B は、アグレッシブリンパ腫に準じた治療がなされています⁸。

EPCORE[®] NHL-1（GCT3013-01/NCT03625037）試験について

EPCORE NHL-1 試験は、エプコリタマブの安全性評価および有効性評価を目的とした非盲検、多施設共同海外試験であり、第 I 相ヒト初回投与用量漸増パート、第 IIa 相拡大パートおよび第 IIa 相投与用量最適化パートの 3 つのパートから構成されています。第 IIa 相拡大パートでは、治療選択肢が限られている各種タイプの再発又は難治性の CD20 陽性成熟 B 細胞非ホジキンリンパ腫の患者さんからなる 3 つのコホートを設定

し、それぞれのコホートで患者さんを新たに組み入れ、エプコリタマブの安全性および有効性をさらに評価しました。拡大パートでは、Lugano 基準に基づいた独立審査委員会（IRC）判定による ORR を主要評価項目、奏効期間（DOR）、CR 率、完全奏効期間、無増悪生存期間、奏効までの期間などを副次評価項目としました。投与用量最適化パートでは、代替的漸増投与レジメンが、グレード 2 の CRS の発現をさらに抑制し、グレード 3 以上の CRS を低減させる可能性を評価しています。

EPCORE[®] NHL-3 (GCT3013-04/NCT04542824) 試験について

EPCORE NHL-3 試験はエプコリタマブの安全性評価および有効性の評価を目的とした非盲検、多施設共同試験であり、第 I 相ヒト初回投与用量漸増パート、第 II 相拡大パートから構成されています。第 II 相拡大パートでは、IRC 判定による ORR を主要評価項目、Lugano 基準に基づく DOR、CR 率、完全奏効期間、無増悪生存期間、奏効までの期間などを副次有効性評価項目として、FL を含む再発、進行または難治性の成熟 B 細胞 NHL の日本人患者さんを対象にエプコリタマブ皮下投与を評価しました。

エプキンリ[®]について

エプキンリ（エプコリタマブ）は、ジェンマブの独自技術 DuoBody[®]を用いて創製された IgG1 二重特異性抗体であり、皮下投与されます。ジェンマブの DuoBody-CD3 技術は、細胞傷害性 T 細胞に選択的に作用し、標的細胞に対する免疫反応を誘導する技術です。エプキンリは、T 細胞上の CD3 と B 細胞上の CD20 に同時に結合するよう設計されており、T 細胞による CD20 陽性細胞傷害を誘導します⁹。

エプコリタマブ（米国および日本ではそれぞれ製品名 EPKINLY、エプキンリで、EU では製品名 TEPKINLY で承認）はリンパ腫におけるいくつかの適応にて規制当局より承認されています。エプコリタマブはジェンマブとアツヴィのがん領域における提携関係の下、両社により共同開発中の薬剤です。日本では、ジェンマブ株式会社が製造販売を行い、アツヴィ合同会社とのコ・プロモーションにより、両社が情報提供活動を行っています。

ジェンマブとアツヴィは、血液悪性腫瘍の複数の治療ラインにおいて、エプコリタマブの単剤および併用療法としての評価を継続しています。現在、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者さんを対象とし、エプコリタマブ単剤療法を評価する第 III 相非盲検無作為化試験などを日本国内で実施中です。

ジェンマブ株式会社について

ジェンマブは、デンマークに本社を置く、グローバルに展開するバイオテクノロジー企業です。がんと向き合う患者さんの人生をより豊かにすることを使命とし、ジェンマブ抗体技術プラットフォームを用いて生み出された抗体医薬品 daratumumab、ofatumumab、teprotumumab、amivantamab、tisotumab vedotin、teclistamab、epcoritamab、talquetamab は、パートナー企業とともに世界中の患者さんのがんと生きる日々の力となっています。

当社はこれまでの創薬・研究開発に特化したビジネスモデルから、自社開発・自社販売を行う企業として、日本においては 2019 年に日本法人を設立しました。「その人の“生きる”のそばで」をコーポレートステートメントに、革新的な抗体医薬の技術で、医療従事者の方々と共に、患者さんに寄り添える存在になりたいと願っています。詳細については、当社ウェブサイト (<https://www.jp.genmab.com/>) をご覧ください。

¹ Lymphoma Research Foundation official website. <https://lymphoma.org/understanding-lymphoma/aboutlymphoma/nhl/follicular-lymphoma/>
Accessed December 2024

² Rivas - Delgado, A., Magnano, L., Moreno - Velázquez, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2018;184(5):753-759. DOI:10.1111/bjh.15708

³ 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版 (2020) <http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html> (2025 年 1 月 14 日時点)

⁴ Link BK, et al. Second-Line and Subsequent Therapy and Outcomes for Follicular Lymphoma in the United States: Data From the Observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol* 2019;184(4):660-663. DOI: 10.1111/bjh.15149

⁵ Ren J, et al. Economic Burden and Treatment Patterns for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma in the USA. *J Comp Eff Res* 2019;8(6):393-402. DOI: 10.2217/ce-2018-0094

⁶ Lymphoma Research Foundation official website. <https://lymphoma.org/understanding-lymphoma/aboutlymphoma/nhl/follicular-lymphoma/relapsed/> Accessed December 2024

⁷ 政府統計の総合窓口 (e-Stat) 令和 2 年度患者調査 https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&stat_infid=000032212145 (2025 年 1 月 14 日時点)

⁸ Barraclough et al, *British Journal of Haematology*, 2021 Oct; 195(1):15-24, DOI: 10.1111/bjh.17404

⁹ Engelberts et al. "DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing." *EBioMedicine.* 2020;52:102625. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.102625