

抗がん剤「レンバチニブ」の進行非小細胞肺癌を対象とする臨床第Ⅱ相試験について
—最新の探索的追加解析において全生存期間の延長を示唆—

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、このたび、自社創製の新規抗がん剤「レンバチニブメシル酸塩」(一般名、米国商品名:「Lenvima™」、以下 レンバチニブ)について、2レジメン以上の前治療後に増悪した進行非小細胞肺癌を対象とした臨床第Ⅱ相試験(703試験)の最新の探索的追加解析結果が得られましたのでお知らせします。

703試験は、少なくとも2レジメンの前治療後に増悪した進行性の非扁平上皮非小細胞肺癌患者様135人を対象に、ベスト・サポーティブ・ケア(BSC: Best Supportive Care)に加えてレンバチニブ(24mg)またはプラセボを1日1回投与する(レンバチニブ投与群:プラセボ投与群=2:1)、多施設共同の二重盲検、無作為化、プラセボ対照臨床第Ⅱ相試験です。

本試験の主要解析結果(登録患者の67%でOSイベント発生時)では、レンバチニブ投与群はプラセボ投与群に対してOSを延長する傾向を示しました($p = 0.065$ 、中央値:レンバチニブ投与群 vs プラセボ投与群 = 38.4週 vs 24.1週、ハザード比0.7(95%信頼区間 = 0.45-1.03))。本解析結果については2014年の第50回米国臨床腫瘍学会(ASCO)にて発表をしています¹。その後、OSについては、継続的なフォローアップを行い、登録患者の90%でOSイベントが発生した時点での探索的追加解析を実施しました。その結果、主要解析結果と同様の傾向が維持され、レンバチニブ投与群はプラセボ投与群に対してOSを延長することが示唆されました(名目 p 値 = 0.029)。

なお、本試験においてレンバチニブ投与群で確認された主な有害事象は、高血圧、蛋白尿、食欲減退、口内炎、下痢でした。

肺癌は男女ともにがん関連死亡原因の第1位であり、世界で毎年約180万人が新たに肺癌と診断され、約160万人の死亡が報告されています。非小細胞肺癌は、全肺癌の約85%を占めています。これまでに非小細胞肺癌の3次治療以降を対象として承認された標準療法はなく、新たな効果的な治療法が待望されています。当社は、本試験結果を基に当局と相談の上、レンバチニブの非小細胞肺癌に対する適応の開発計画を検討してまいります。

レンバチニブは、血管新生や腫瘍増殖に関わるVEGFR、FGFR、RET、KIT、PDGFRなどに対する選択的阻害活性を有する、経口投与可能な分子標的治療薬です。特に、VEGFR2とのX線結晶構造解析から新たな結合様式(タイプV)を有することが確認された薬剤であり、速度論的解析からは、素早く強力なキナーゼ阻害作用を示すことが確認されています²。

レンバチニブは、2月13日に米国において、「Lenvima」として、「局所再発又は転移性、進行性、放射性ヨウ素治療抵抗性の分化型甲状腺癌」の適応で承認を取得しました。また、日本、欧州をはじめ、世界各国で甲状腺がんに係る適応で、承認申請中です。さらに、肝細胞がんを対象としたグローバル臨床第Ⅲ相試験やそれ以外のがん腫を対象にした複数の臨床第Ⅱ相試験が進行中です。

当社は、レンバチニブによるがん治療の可能性を引き続き追求し、がん患者様とご家族の多様なニーズの充足とベネフィット向上により一層貢献してまいります。

以上

参考資料

1. レンバチニブ(E7080)について

レンバチニブは、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)である VEGFR1(FLT1)、VEGFR2(KDR)、VEGFR3(FLT4)や線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)の FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4をはじめ、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の PDGFR α 、KIT、RET などの腫瘍血管新生あるいは腫瘍悪性化に関与する受容体型チロシンキナーゼ(RTK)に対する選択的阻害活性を有する経口投与可能な分子標的薬です。特に甲状腺がんの増殖、腫瘍血管新生に関与する VEGFR、FGFR および RET を同時に阻害します。また、本剤は、VEGFR2 との X 線結晶構造解析から、新たな結合様式(タイプ V)を有することが確認されており、速度論的解析からは、素早く強力なキナーゼ阻害作用を示すことが確認されています²。

レンバチニブは、「Lenvima」として米国で 2015 年 2 月 13 日に「局所再発又は転移性、進行性、放射性ヨウ素治療抵抗性の分化型甲状腺癌」の適応で承認を取得しました。また甲状腺がんに係る適応で、日本、欧州、スイス、韓国、カナダ、シンガポール、ロシア、オーストラリア、ブラジルで申請中です。さらに、肝細胞がん(フェーズⅢ)や腎細胞がん(フェーズⅡ)、非小細胞肺癌(フェーズⅡ)、子宮内膜がん(フェーズⅡ)など、複数のがん腫を対象にした臨床試験が進行中です。なお、レンバチニブは、日本(甲状腺がん)、米国(局所進行性または転移性甲状腺乳頭がん、濾胞がん、髄様がん、未分化がん)、欧州(甲状腺乳頭がんおよび濾胞がん)の各当局より甲状腺がんの治療に関わる希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)の指定を受けています。

2. 新規結合様式(タイプ V)について²

キナーゼ阻害剤は、標的キナーゼへの結合部位と阻害剤が結合した際にキナーゼがとるコンフォメーションの違いにより、タイプ I~V に分類されます。これまでに承認されているチロシンキナーゼ阻害剤の多くはタイプ I あるいはタイプ II に属しますが、レンバチニブは、X 線結晶構造解析により、既存薬とは異なるタイプ V の結合様式を有する阻害剤であることが明らかになりました。また、レンバチニブは速度論的解析実験から素早く強力なキナーゼ阻害作用を示すことが確認されており、これには、新規結合様式が寄与していると推察されています。

3. 非小細胞肺癌について

肺癌は男女ともにがん関連死亡原因の第 1 位であり、世界で毎年約 180 万人が新たに肺癌と診断され、約 160 万人の死亡が報告されています。喫煙の影響も大きいことが知られており、地域差がある罹患率は喫煙率を反映しています。非小細胞肺癌は、全肺癌の約 85%を占め、病理組織学的には腺がん、扁平上皮がんおよび大細胞がんに大別されます。最も確実な治療選択肢は外科手術ですが、診断時に既に進行性で転移が見られ、手術に適さない場合も多くあります。また、これまでに非小細胞肺癌の 3 次治療以降を対象として承認された標準療法はなく、新しい効果的な治療法が待望され、依然としてアンメット・メディカル・ニーズが高い病気の一つです。

4. 第 50 回米国臨床腫瘍学会年次総会での 703 試験結果の発表内容について¹

抄録番号:8043

タイトル: 3 次療法以降の非扁平上皮、非小細胞肺がんの患者を対象としたレンバチニブと
ベスト・サポーターティブ・ケア(BSC)との併用と BSC との比較

対象: 少なくとも 2 レジメンの前治療後に増悪した進行性非扁平上皮、非小細胞肺がん患者様 135 人

投与方法: ベスト・サポーターティブ・ケア(最適な支持療法)に加え、レンバチニブ(24mg)または
プラセボを1日1回投与

実施地域: 欧米など

主要評価項目: 全生存期間(Overall survival: OS)

副次的評価項目: 無増悪生存期間(Progression-Free survival: PFS)など

結果: OS: レンバチニブ投与群(中央値:38.4 週)、プラセボ投与群(同:24.1 週)

ハザード比 0.7(95%信頼区間 = 0.45-1.03)、 $p = 0.065$

PFS: レンバチニブ投与群(中央値:20.9 週)、プラセボ投与群(同:7.9 週)

ハザード比 0.4(95%信頼区間 = 0.29-0.62)、 $p < 0.001$

有害事象発生率(Grade 3 以上(有害事象共通用語規準)):

レンバチニブ投与群 68.5%、プラセボ投与群 50.0%

レンバチニブ投与群で確認された主な有害事象:

高血圧(45%)、蛋白尿(37%)、食欲減退(35%)、口内炎(32%)、下痢(30%)

* 本試験はクインタイルズ社との戦略的提携契約にもとづく共同開発プロジェクトとして実施されました。

¹ Havel L, et al. E7080(lenvatinib) in addition to best supportive care (BSC) versus BSC alone in third-line or greater nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meet. Abstr.* 2014, 8043.

² Okamoto K, et al. Distinct Binding Mode of Multikinase Inhibitor Lenvatinib Revealed by Biochemical Characterization. *ACS Med. Chem. Lett.* 2015; 6, 89-94