

No.15-21

2015年3月30日  
エーザイ株式会社

抗がん剤「レンビマ®」が放射性ヨウ素治療抵抗性の進行性甲状腺がん治療薬として  
欧州医薬品庁の医薬品委員会より承認勧告を受領  
—ポジティブな SELECT 試験データに基づく医薬品委員会勧告—

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、英国子会社エーザイ・ヨーロッパ・リミテッドが、抗がん剤「レンビマ®」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)について、欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)の医薬品委員会(Committee for Medicinal Products for Human Use:CHMP)より、「成人での放射性ヨウ素治療抵抗性の進行性又は再発の分化型甲状腺がん(乳頭がん、濾胞がん、ヒュルトレ細胞がん)」の適応で新薬承認勧告を受領しましたので、お知らせします。

本承認勧告は、グローバルで実施した分化型甲状腺がんを対象とした臨床第Ⅲ相試験(SELECT 試験)の結果に基づくものです<sup>1</sup>。本試験において、「レンビマ」投与群はプラセボ投与群に比べ、主要評価項目である無増悪生存期間(progression free survival: PFS)を統計学的に有意に延長しました(p<0.001、「レンビマ」18.3 カ月 vs プラセボ 3.6 カ月(中央値)、ハザード比 0.21(99%信頼区間 = 0.14-0.31))。また、「レンビマ」投与群の奏効までの期間の中央値は 2.0 カ月と投与開始から早期での効果を示しました。さらに「レンビマ」は、プラセボに対して統計学的に有意に高い奏効率(完全奏効および部分奏効の割合)を示しました(p<0.001、「レンビマ」64.8% vs プラセボ 1.5%)。特に「レンビマ」投与群では、完全奏効が 1.5%(4 例)確認されました(プラセボ投与群では 0 例)。「レンビマ」投与群における主な副作用は、高血圧、下痢、疲労・無力症、食欲減退、体重減少、悪心でした。

「レンビマ」は、当社の筑波研究所で創製され、自社開発した新規抗がん剤です。腫瘍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あり、特に甲状腺がんの腫瘍血管新生、腫瘍増殖に関与する VEGFR、FGFR および RET を同時に阻害します。また、本剤は、VEGFR2 との X 線共結晶構造解析から、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、標的分子に素早く結合し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<sup>2</sup>。

「レンビマ」は、2015年2月、米国において、「局所再発又は転移性、進行性、放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺がん」の適応で発売されました。また、2015年3月26日、日本において、「根治切除不能な甲状腺癌」の適応で承認を取得しました。さらに、本剤は、現在、スイス、韓国、カナダ、シンガポール、ロシア、オーストラリア、ブラジルで承認申請中です。

欧州での甲状腺がんの罹患者数は毎年 52,000 人以上と推定されています。甲状腺がんの多くは治療可能ですが、進行した甲状腺がんの治療選択肢は限られているため、未だアンメット・メディカル・ニーズが高い疾病の一つです。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

## 1. 「レンビマ」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)について

「レンビマ」は、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)である VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 や線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)の FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4 に加え、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の PDGFR $\alpha$ 、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、自社創出の新規結合型チロシンキナーゼ阻害剤です。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 線共結晶構造解析から、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、標的分子に素早く結合し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<sup>2</sup>。現在、「レンビマ」は、米国では、「局所再発又は転移性、進行性、放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺がん」の適応で、日本で「根治切除不能の甲状腺癌」の適応で承認を取得し、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。また、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、「レンビマ」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<sup>2</sup>

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、「レンビマ」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、「レンビマ」は速度論的解析実験から、標的分子に素早く結合し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. SELECT 試験について

SELECT(Study of E7080 “LEnvatinib” in Differentiated Cancer of the Thyroid)試験は、過去 13 カ月以内に画像診断により病勢進行が確認され、VEGF 受容体を標的とする治療歴が 1 レジメン以内である放射性ヨウ素治療抵抗性の分化型甲状腺がんの患者様を対象に、「レンビマ」(24mg)またはプラセボを 1 日 1 回経口投与する(「レンビマ」投与:プラセボ投与 = 2:1)、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床第 III 相試験として実施されました。本試験では、主要評価項目として両群の無増悪生存期間について比較が行われ、また、副次評価項目として、奏効率(完全奏効率および部分奏効率の割合)、全生存期間および安全性が評価されました。本試験は、SFJ Pharma Ltd.との提携のもと当社が実施し、本試験には欧州、米国および日本を含むアジア地域の 100 以上の施設が参加し、392 人の患者様が登録されました。

## 4. 甲状腺がんについて

甲状腺がんは、気管の付近、頸部の前面に位置する甲状腺の組織に生じるがんの一種です。男性より女性に多く発症します。最も多く見られる甲状腺がんの種類である乳頭がんと濾胞がん(ヒュルトレ細胞がんを含む)は、分化型甲状腺がん(Differentiated Thyroid Cancer: DTC)として分類され、甲状腺がんのおよそ 95% を占めます。その他、未分化がん(頻度:3~5%)、髄様がん(頻度:1~2%)があります。分化型甲状腺がん患者様の多くは、手術および放射性ヨウ素療法で治療できる一方、これらの治療に適さない少数の患者様もいます。

<sup>1</sup> Schlumberger M, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372, 621-630

<sup>2</sup> Okamoto K, et al. Distinct Binding Mode of Multikinase Inhibitor Lenvatinib Revealed by Biochemical Characterization. *ACS Med. Chem. Lett.* 2015; 6, 89-9